

Alteraciones en el perfil lipídico en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (vih) en los primeros meses de tratamiento antirretroviral

Alterations in the lipid profile in adults patients infected by the virus of the human immunodeficiency (hiv) in the first months of anti-retroviral treatment

Por Mautino, Jorge¹, Sanchez, María Cecilia², Collino, César, Juan Gerardo³

¹Bioquímico. Laboratorio de Fundación para el Progreso de la Medicina. Córdoba. Argentina (*)

²Doctor en Ciencias Químicas. Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI-CONICET), Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

³Bioquímico Especialista en Hematología. Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI-CONICET), Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

(*) jorgemautino@fpmlab.org.ar

RESUMEN

Se realizó un análisis prospectivo con el propósito de evaluar el efecto de la terapia antirretroviral (TAR) para la infección por el VIH sobre el perfil lipídico, en un grupo de 41 pacientes, evaluando los valores de Colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol y Triglicéridos antes y después de iniciado el tratamiento.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo demuestran que en la población de pacientes seleccionada se produjeron alteraciones en el perfil lipídico similares a las reportadas por otros autores.

Esta complicación que se asocia al TAR provoca un aumento en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, reafirmando la necesidad de aconsejar la evaluación periódica del perfil lipídico en pacientes que reciben este tipo de tratamiento.

Palabras clave: * Dislipemia * Tratamiento antirretroviral

ABSTRACT

A prospective analysis in order to evaluate the effect of antiretroviral therapy (ART) for HIV infection on lipid profile in a group of 41 patients, assessing the values of total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides was performed before and after starting treatment.

The results obtained in this study showed in the selected patient population, changes in the lipid profile in a similar way to those reported by other authors.

This complication associated with ART leads to an increased risk of cardiovascular disease corroborating the need for periodic evaluation of the lipid profile in patients receiving this treatment.

Keywords: * Dyslipidemia * Antiretroviral therapy

INTRODUCCION

Alteraciones en la concentración de lípidos plasmáticos han sido descritas desde los primeros años de la epidemia causada por el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), tanto en pacientes que no poseen un esquema terapéutico como en aquellos que reciben tratamiento antirretroviral (TAR). Dichas modificaciones han sido atribuidas a múltiples factores entre los cuales se incluyen: el efecto de la terapia antirretroviral (TAR), procesos inflamatorios, cambios hormonales y otros factores genéticos no establecidos claramente. (1)

Los fármacos antirretrovirales tienen como objetivo principal inhibir enzimas esenciales del VIH, como son la transcriptasa reversa y la proteasa vírica, a partir de lo cual logran reducir la capacidad de replicación del virus. Por esta razón se los denomina inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) e inhibidores de la proteasa (IP). Además existe un grupo de fármacos que son inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR).

De esta manera, el objetivo terapéutico se focaliza en tratar de frenar el progreso de la enfermedad y la aparición de infecciones oportunistas; manteniendo al paciente en un estado crónico de la patología, minimizando el deterioro general del sistema inmunológico, compatibilizando con una reducida morbimortalidad. (2)

La aplicación generalizada de esquemas de TAR ha dado paso a nuevos problemas relacionados a la toxicidad de estos fármacos, lo cual conlleva, entre otras cosas, a alteraciones del perfil lipídico, como la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y en el depósito central de grasa.

Las alteraciones de los lípidos (aumento de los triglicéridos, colesterol total y LDL colesterol), hiperuricemia y resistencia a la insulina, son producidas principalmente por un fármaco, el Efavirenz, el cual es un INNTR y además los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r), siendo estos últimos los más frecuentemente relacionados. (3-5)

La hipertrigliceridemia asociada con bajos niveles de HDL y LDL colesterol se observa comúnmente en pacientes infectados con VIH luego de la era de la terapia antirretroviral. (6) Los primeros estudios

sugieren que existen factores que contribuyen al incremento de los niveles de apolipoproteína E, aumentando la síntesis hepática de proteínas de muy baja densidad (VLDL) y a una disminución en la depuración de triglicéridos. (6-8)

La dislipemia también puede deberse en parte a los efectos de la infección viral, reactantes de fase aguda y citoquinas circulantes, incluyendo interferon- (9)

Los cambios descriptos anteriormente ocurren dentro de los primeros 3 meses de iniciado el tratamiento, alcanzándose un período de estabilidad en los niveles de estos analitos entre los 6 y 9 meses de comenzado este tipo de tratamiento. (10)

Friis-Moller y col. han realizado un importante estudio transversal donde demuestran hipercolesterolemia (colesterol total mayor de 240 mg/dl) en 27 % de los pacientes que recibieron terapia combinada, la cual incluye un IP, 23 % con INNTR y 10 % tratados solo con INTR, comparando estos pacientes con un grupo (8 %) de individuos no tratados. Los porcentajes correspondientes de hipertrigliceridemia (valor de triglicéridos mayor de 200 mg/dl) fueron 40 %, 32 % y 23 % respectivamente, en comparación con el 26 % de los pacientes que no fueron tratados previamente. (11)

Entre los pacientes con evidencia de anomalías en la grasa corporal, 57 % tenían valores de triglicéridos superiores a 200 mg/dl, y 46 % tuvieron niveles de HDL colesterol menor de 35 mg/dl, comparados con 9 y 17 % en pacientes sanos, evaluados por edad e índice de masa corporal del estudio de cohorte Framingham Offspring. (12)

Debido a la existencia de nuevos fármacos y a la información que surge de la experiencia en su uso, el TAR evoluciona con tal rapidez que exige una permanente actualización de las recomendaciones para su aplicación.

Diferentes paneles de expertos se reúnen periódicamente y publican sus consensos.

En ellos se establece cuándo debe iniciarse el tratamiento y cuándo debe modificarse (debido principalmente a falla por resistencia, intolerancia o no adherencia al mismo).

La cifra de linfocitos T CD4 (LTCD4), los niveles de Carga Viral (CV-VIH) y las comorbilidades del paciente son los factores de referencia más importantes para iniciar el tratamiento. Por otra parte el número considerable de fármacos disponibles, los métodos más sensibles para el monitoreo de la CV-VIH, así como la posibilidad de determinar las resistencias hacen que las estrategias terapéuticas deban desarrollarse de una manera cada vez más adecuada a cada paciente (personalizadas). (13-15)

La presentación, duración y magnitud de los cambios en el perfil lipídico es diferente para cada población (factores genéticos y ambientales) y depende del TAR utilizado. (16)

En función de estos antecedentes, el objetivo del presente trabajo es comparar el perfil de lípidos de pacientes pre y post TAR, para evaluar la eventual modificación en el uso de los mismos. Por lo cual, el conocimiento de los efectos adversos del TAR debe estar en continua actualización a medida que va modificándose el uso de los distintos fármacos disponibles y nuevas drogas.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en un grupo de pacientes con diagnóstico reciente de VIH, comparando los resultados obtenidos en la determinación del perfil lipídico pre y post TAR.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad, sin TAR previo, que concurrieron al Laboratorio de la Fundación para el Progreso de la Medicina de Enero de 2011 a Julio de 2015.

El objetivo de este trabajo es comparar el perfil de lípidos de estos pacientes pre y post TAR, para evaluar su eventual modificación.

Se establecieron como criterios de inclusión:

- a) Pacientes adultos, entre 18 y 65 años de edad, de ambos sexos que no hubieran recibido de forma previa tratamiento con TAR admitidos por el Laboratorio de la Fundación para el Progreso de la Medicina desde Enero de 2011 a Julio de 2015.

- b) Pacientes que hubieran adherido al tratamiento y no suspendido ni modificado el mismo.
- c) El análisis del perfil de lípidos de cada paciente fue incluido solo si se habían realizado los demás estudios necesarios para los controles periódicos de TAR, de acuerdo a los consensos y guías de tratamiento de pacientes (perfil metabólico, CV-VIH y recuento de LTCD4). (14-15)

Se establecen como criterios de exclusión:

- a) Pacientes que presenten comorbilidades antes de iniciar el tratamiento: diabetes, nefropatías o hepatopatías.
- b) Pacientes que no adhirieron al tratamiento durante el período de estudio o han debido suspenderlo o modificarlo por indicación médica.

Las determinaciones de lípidos se realizaron en muestras de pacientes en ayunas, obtenidas por venopunción, recolectadas en tubos sin aditivos ni conservantes. Se utilizaron reactivos de Siemens Healthcare Diagnostics en un autoanalizador Advia 1200. Para asegurar la calidad analítica de los resultados se utilizaron Lyphochek Assayed Chemistry Control (2 niveles), de BIO-RAD Laboratories como control interno en todas las corridas analíticas. Las metodologías, reactivos, sueros control e instrumental no fueron modificados al realizar las determinaciones al grupo de pacientes evaluados.

El análisis estadístico de los resultados para comparar los resultados de ambos grupos se realizó utilizando una versión libre del Software *Infostat Versión 2011*, utilizando como test estadístico el *test t de Student* apareado. Se consideraron como estadísticamente significativas aquellas diferencias que tuvieran una probabilidad menor de 0,05 % ($p < 0,05$) y muy significativa cuando $p < 0,01$.

Para estudiar la prevalencia de dislipemia por TAR (porcentaje de pacientes que sufrieron cambios en algunos de los componentes del perfil lipídico) se utilizaron dos métodos. El primero, que denominaremos ATP III, se fundamenta en utilizar como variable operacional los niveles o rangos de colesterol, HDL colesterol, LDL colesterol y triglicéridos, de acuerdo a lo definido en el Tercer Reporte del Programa Nacional de Educación de Colesterol (NCEP) para la detección, evaluación y

tratamiento de niveles elevados de colesterol en adultos (III Panel de Tratamiento de Adultos-ATP III) (17). Se realiza este análisis para evaluar qué porcentaje de pacientes presentan dislipemia o incrementado riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (salto de categoría) después del TAR.

Los rangos de valores de lípidos que surgen de la estratificación de dicho riesgo se muestran a continuación:

Colesterol total (mg/dl)	
Deseable:	Menor de 200
Límite Alto:	200 – 239
Alto:	Mayor de 240
HDL colesterol (mg/dl)	
Bajo:	Menor de 40
Normal:	40 - 60
Alto:	Mayor de 60
LDL colesterol (mg/dl)	
Óptimo:	Menor de 100
Cerca de Óptimo:	100 - 129
Límite Alto:	130 - 159
Alto:	160 - 189
Muy Alto:	Mayor de 190
Triglicéridos (mg/dl)	
Normal:	Menor de 150
Límite Alto:	150 - 199
Alto:	200 - 499
Muy Alto:	Mayor de 500

Como segundo criterio el enfoque se centra en el valor de referencia de cambio (VCR), que indica cuánto debería modificarse un analito para poder ser interpretado como un cambio en el estado del paciente. El VCR resulta de un cálculo en el que intervienen la variabilidad biológica (VB) del analito considerado y el error aleatorio del método utilizado en el laboratorio. Para ello consideramos a Variabilidad Biológica como las variaciones en las determinaciones cuantitativas en torno a un punto homeostático en sujetos sanos, considerando que hay variaciones en un mismo individuo (variación biológica intra individual) y entre individuos (variación biológica inter individual o general). (18)

El valor de referencia de cambio que se debería superar está dado por la siguiente fórmula:

$$VCR = \sqrt{2} \times z \times \sqrt{(CVA\% \ 2 + CVI\% \ 2)}$$

donde: VCR= valor de referencia de cambio.

Utilizamos el 2 porque se consideran dos muestras.

CVA% = Coeficiente de Variación analítico. Se obtiene a partir de los datos del control de calidad interno que procesa el laboratorio diariamente

CVI% = Coeficiente de variación Intra Individuo (variación biológica). Estos CVI% se obtienen de las tablas de Variabilidad Biológica.

z = Es un estadístico que cuando se considera a un cambio significativo, con 95 % de confianza ($p < 0,05$), el valor z es 1,96 ($z = 1,96$) y para el 99 % de confianza ($p < 0,01$), z es 2,56 ($z = 2,56$)

RESULTADOS

Luego de la selección de pacientes se obtuvo una población o muestra de estudio de 41 pacientes.

La mayor proporción de los pacientes fueron hombres, 78 % y mujeres el 22 % restante.

Las edades al inicio del estudio van de 29 a 64 años, hallando una media (\bar{x}) de 42 años de edad.

El período entre pre y post tratamiento con TAR del grupo es de 9 a 21 meses, con una \bar{x} de 13 meses.

Las alteraciones del perfil lipídico halladas después del TAR fueron:

Prevalencia de dislipemia:

Analito/alteración	Criterio utilizado	
	ATP III	VCR*
Colesterol total (aumento)	34 %	37 %
HDL colesterol (aumento)	24 %	34 %
(disminución)	5 %	7 %
LDL colesterol (aumento)	34 %	34 %
Triglicéridos (aumento)	29 %	20 %

(*) $z = 1,96$ ($p < 0,05$)

Análisis de grupos pre y post TAR:

Cuando se comparan ambos grupos se evidenció un incremento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) en los niveles de colesterol total (10,1 %) y LDL colesterol (13,0 %), mientras que en HDL colesterol y triglicéridos no se hallan diferencias significativas.

Comparación entre grupos pre y post TAR:		
Perfil lipídico	Media (mg/dl)	p*
Colesterol total inicial	184,9	0,0003
Colesterol total post TAR	205,6	
HDL colesterol inicial	42,5	0,053
HDL colesterol post TAR	45,7	
LDL colesterol inicial	108,9	0,00006
LDL colesterol post TAR	125,2	
Triglicéridos inicial	161,6	0,64
Triglicéridos post TAR	161,6	

(*) $p < 0,05$: diferencia significativa

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Diversos estudios han demostrado que los tratamientos antirretrovirales utilizados actualmente modifican significativamente el perfil lipídico de los pacientes que, independientemente de la alteración hallada, incrementan el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. En este sentido, varios autores han demostrado el efecto post tratamiento en el perfil de lípidos, lo cual también observamos al analizar los resultados de nuestro trabajo. Las mismas consistieron en: hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, con aumento de las fracciones HDL y LDL de colesterol en una importante proporción de los pacientes y en menor medida pacientes con disminución del HDL colesterol.

Los dos métodos utilizados para evaluar prevalencia de dislipemia, expresada como el porcentaje de pacientes que presentaron cambio en su perfil después del TAR, arrojaron resultados similares, no encontrándose diferencias significativas entre ambos criterios utilizados.

Numerosas guías y consensos sugieren en la actualidad, tomar las medidas tendientes a corregir la dislipemia atribuida a la TAR, incluyendo la evaluación del perfil lipídico dentro de los estudios solicitados habitualmente en los controles trimestrales. Si los pacientes presentan dislipemia atribuible a la TAR sugieren cambiar hábitos dietarios y ejercicio, evitando sedentarismo, para luego incluir tratamiento farmacológico si fuera necesario.

El presente trabajo presenta puntos débiles y fuertes. Una de las limitaciones fue que no pudimos estudiar si existen diferencias significativas entre

hombres y mujeres porque, azarosamente, la población que se incluyó tuvo una alta prevalencia de varones.

La principal virtud fue la identificación de las alteraciones lipídicas en pacientes infectados con VIH tratados con TAR que concurren a nuestro laboratorio, lo cual permitirá instaurar un tratamiento precoz para corregir esta alteración y así disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares, procurando una mayor probabilidad y calidad de vida en estos.

BIBLIOGRAFIA

1. Oh J, Hegale R. HIV-associated dyslipidemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis.* (2007) 7:787-96.
2. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *BMJ.* (1992) 304 (6830): 809-813.
3. Friis-Moller N, Sabin CA., Weber R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* (2003) 349: 1193-2003.
4. Grover SA, Coupal L, Gilmore N, et al. Impact of dyslipidemia associated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy. *Am J Cardiol.* (2005) 95: 586-591.
5. Green ML Evaluation and management of dyslipidemia in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med* (2002).17: 797-810.
6. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* (1992). 74: 1045-1052
7. Hellerstein MK, Grunfeld C, Wu K, et al. Increased de novo hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* (1993). 76: 559-565
8. Grunfeld C, Doerrler W, Pang M, Jensen P, Weisgraber KH, Feingold KR. Abnormalities of apolipoprotein E in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* (1997) 82: 3734-3740

9. Christeff N, Melchior JC, de Truchis P, Perronne C, Gougeon ML. Increased serum interferon alpha in HIV-1 associated lipodystrophy syndrome. *Eur J Clin Invest.* (2002). 32: 43-50
10. Sherer R. HIV, HAART, and Hyperlipidemia: Balancing the Effects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* (2003). Volume 34, Supplement 2, October 1.
11. 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: 1179-1193
12. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* (2001). 32: 130-139
13. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recommendations from GESIDA/Spanish AIDS Plan regarding antiretroviral treatment in adults with human immunodeficiency virus infection (update February 2009). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* (2009), 27 (4): 22-235
14. Hammer SM, Eron Jr. JJ, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* (2008). 300: 555-70
15. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults And Adolescents. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. (2008). November 3. 1 - 128
16. Kate Buchacz, PhD, Paul J. Weidle, PharmD, MPH, David Moore, MD et al. Changes in Lipid Profile Over 24 Months Among Adults on First-Line Highly Active Antiretroviral Therapy in the Home-Based AIDS Care Program in Rural Uganda. *Acquir Immune Defic Syndr.* (2008) Volume 47, Number 3, March 1
17. Pasternak RC. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiol Clin.* (2003). (3): 393-8.
18. D'Isa, G, Rubinstein, M. Interpretando los resultados del laboratorio: Valor de referencia de cambio y delta check. *Medicina Infantil.* (2012). XIX: 8 - 13