

HIPERTRIGLICERIDEMIA EN PACIENTES VIH+ BAJO TERAPIA TARGA

**HIPERTRIGLICERIDEMIA EN PACIENTES VIH+ BAJO TERAPIA TARGA EN EL HDPNG-2 DE MAYO
DEL 2011 – MARZO 2012**

**HYPERTRIGLYCERIDEMIA IN PATIENTS HIV+ IN HAART THERAPY AT HDPNG-2 MAY
2011 - MARCH 2012**

* Julio Rojas Zambrano, * Freddy Rueda Safady, * Max Meier Zambrano, ** Angel Segale Bajaña,

*** Francisca Ramirez Aspiazu

* Estudiante investigador, Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Ecuador.

** Docente investigador, Médico Clínico, HDPNG - 2, Guayaquil – Ecuador.

*** Especialista Investigador, Hematóloga Clínica, Médico Jefe de Hematología, HDPNG – 2, GYE-ECU

HDPNG-2 (HOSPITAL DOCENTE DE LA POLICIA NACIONAL GUAYAQUIL # 2)

Departamento de Medicina Clínica – Departamento de Hematología.

RESUMEN

TRANSFONDO: La terapia antirretroviral de gran actividad en pacientes VIH+ produce elevación de los triglicéridos y colesterol. **OBJETIVO:** determinar el grado de Hipertrigliceridemia aislada en pacientes VIH+ bajo terapia TARGA, del HDPNG-2 de Mayo 2011 – marzo 2012. **HIPOTESIS:** Hipertrigliceridemia, causa mas frecuente de dislipidemia en pacientes VIH+ manejados con terapia antirretroviral de gran actividad. **MATERIAL Y METODO:** un estudio cohorte prospectivo en un lapso de 10 meses, con un universo de 47 pacientes se toma una muestra de 28 pacientes, mediante criterios de inclusión y exclusión, donde se realizo un seguimiento por laboratorio, para analizar incremento de lípidos por uso de fármacos antirretrovirales. **RESULTADOS:** Al evaluar los niveles de triglicéridos de los pacientes antes de recibir el tratamiento con TARGA, se reportó una media aritmética de 200.12 ± 75.61 (168.19 – 232.05) mg/dL en comparación con los resultados reportados al final del estudio en el cual el promedio de los niveles de triglicéridos fue de 280.33 ± 103.16 (236.77 – 323.90), determinando una diferencia de la media de 80.21 ± 85.04 mg/dL (44.301 – 116.12) $p= 0.0001$ **CONCLUSION:** La terapia TARGA aumenta la dislipidemia en pacientes VIH+ en especial los triglicéridos, importante para el manejo de efectos secundarios a largo plazo como el riesgo cardiovascular.

PALABRAS CLAVE: Hipertrigliceridemia, Dislipidemia, TARGA, VIH positivo

SUMMARY

BACKGROUND: The highly active antiretroviral therapy in HIV + patients produce elevated triglycerides and cholesterol. **OBJECTIVE:** To determine the extent of isolated hypertriglyceridemia in HIV + patients under HAART therapy, the HDPNG-May 2, 2011 - March 2012. **HYPOTHESIS:** Hypertriglyceridemia, most common cause of dyslipidemia in HIV + patients managed with highly active antiretroviral therapy.

MATERIALS AND METHODS: A prospective cohort study within 10 months, with a universe of 47 patients a sample of 28 patients with inclusion and exclusion criteria, which were followed by laboratory to analyze lipids increased use of antiretroviral drugs. **RESULTS:** In assessing triglyceride levels of patients before receiving treatment with HAART, reported an arithmetic mean of $200.12 + 75.61$ ($168.19 - 232.05$) mg / dL compared with the results reported at the end of study in which the average triglyceride levels was $280.33 + 103.16$ ($236.77 - 323.90$), determining a difference of $80.21 + 85.04$ mean mg / dL ($44.301 - 116.12$) $p = 0.0001$ **CONCLUSION:** HAART therapy increases dyslipidemia in HIV + patients in particular triglycerides, important for the management of long-term side effects such as cardiovascular risk.

KEY WORDS: hypertriglyceridemia, dyslipidemia, HAART, HIV positive

INTRODUCCION

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha supuesto una importante disminución de la morbimortalidad de los pacientes con infección por el VIH, pero se ha ensombrecido por la aparición de efectos adversos a largo plazo asociados al TARGA. En 1998 Carr y cols. Describieron el síndrome de lipodistrofia, que incluye trastornos de la distribución de la grasa corporal, del metabolismo lipídico y de la glucosa, en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa (IP). Las dislipemias y disglucemia, están relacionados con los IP. La acidosis láctica asociada al uso de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), están adquiriendo importancia en los últimos años. Estos efectos adversos pueden tener repercusiones clínicas importantes como, acidosis láctica severa, coronariopatía prematura y pancreatitis aguda. Las alteraciones del metabolismo lipídico, particularmente observadas en pacientes que reciben IP, se evidencian por niveles elevados de colesterol total,

HIPERTRIGLICERIDEMIA EN PACIENTES VIH+ BAJO TERAPIA TARGA

triglicéridos (TGL) y colesterol-LDL (LDL-c) y disminución de colesterol HDL (HDL-c). Los mecanismos propuestos para la asociación a uso de IPs incluyen anomalías en el metabolismo del ácido retinoico, depuración inadecuada de lípidos, adipogénesis alterada, anomalías de las apolipoproteínas y aumento de síntesis hepática de TGL, ácidos grasos y esterol.

Una de las preocupaciones más importantes sobre las complicaciones a largo plazo de la enfermedad por VIH y su tratamiento es la posibilidad de enfermedad coronaria aterosclerótica. Se sabe que la infección por VIH (aún sin tratamiento antirretroviral) induce un estado pro-aterosclerótico con reducción del nivel de HDL-c. el uso de medicamentos antirretrovirales en especial los inhibidores de la proteasa, pero también los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, se acompañan frecuentemente de elevaciones del nivel de colesterol total y de triglicéridos.

Los trastornos metabólicos asociados al TARGA tienen un carácter aterogénico y se han implicado como factores de riesgo de coronariopatía prematura en pacientes tratados con IP. La hipertrigliceridemia supone, además, un riesgo para el desarrollo de pancreatitis, por todo ello es fundamental hacer controles periódicos de los lípidos plasmáticos.

Es importante establecer la variación de triglicéridos (TGL) y colesterol en pacientes con TARGA (terapia antirretroviral de gran actividad) VIH+ puesto que la dislipidemia a largo plazo produce efectos adversos como factores de riesgo de enfermedad coronaria, pancreatitis, lipodistrofia, el objetivo del estudio es medir las variaciones de lípidos en especial la hipertrigliceridemia, que es un factor muy importante en la aparición de estos efectos adversos, para poder actuar y tratar de evitar los mismos, en pacientes que usan TARGA a largo plazo.

MATERIALES Y METODOS

Durante el internado rotativo de Medicina Interna y Cirugía en el Hospital Docente de la Policía Nacional Guayaquil #2 (HDPNG-2), de los estudiantes investigadores, de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil, se procedió a pedir al Especialista y Docente investigador, quienes ayudaron a la selección del tema y petición de exámenes a los pacientes VIH+ con TARGA.

Estudio cohorte prospectivo; donde se seleccionaron las historias clínicas de un universo 47 pacientes con diagnóstico de VIH+ atendidos en el Hospital Docente de la Policía Nacional Guayaquil #2 en el periodo comprendido de mayo 2011 hasta marzo 2012.

Pacientes con diagnóstico de VIH tratados con TARGA, muestra de 28 pacientes mayores de 18 años de edad, con evaluaciones de lípidos, metabólicas, tanto basales como seriadas.

Se procedió hacer una carta dirigido al Director Administrativo del HDPNG-2 Coronel de E.M. Lcdo.

Manuel Nieto Peñaherrera para permitir el uso de historias clínicas en el área de estadística del hospital.

Permitiéndonos el uso indefinido de las carpetas hasta la finalización del estudio.

Todos los pacientes estudiados fueron informados de lo indispensable de los exámenes de laboratorio periódicos para la medición de triglicéridos, colesterol LDL, colesterol HDL, exámenes indispensables para realizar el estudio.

Criterios de Inclusión:

1. Todos los pacientes diagnosticados con VIH+.
2. Pacientes del HDPNG-2.
3. Con más de 1 mes con Terapia antirretroviral de gran actividad.
4. Recibiendo por lo menos 3 drogas de la terapia antirretroviral.
5. Pacientes mayores de 18 años.
6. Pacientes que tengan por lo menos 2 controles seriados de lípidos, metabólicas, tanto basales como seriadas.

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes diagnosticados con VIH+ que no utilicen Terapia antirretroviral de gran actividad
2. Pacientes que hayan iniciado un régimen TARGA dentro de los 30 días previo al enrolamiento.
3. Pacientes sin controles seriados de lípidos durante el tiempo de estudio.
4. Pacientes con dislipidemias que hayan sido recientemente diagnosticados con VIH.

Se procede con la recolección de los datos de laboratorio para cada paciente (47 pacientes) excluyendo aquellos que no entran al estudio.

DETERMINAR LOS NIVELES DE COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS EN PACIENTES CON VIH+ Y EL INCREMENTO DE LOS MISMOS LUEGO DE INICIAR TERAPIA TARGA.

Se determina triglicéridos (TGL) en pacientes que utilizan TARGA sobretodo cuando utilizan inhibidores de proteasa (IP)

Se determina colesterol LDL por laboratorio o por fórmula de friedewald para demostrar la dislipidemia en estos pacientes. $LDLc = CT - (HDLc + TG/5)$ en mg/dl.

Se definen los efectos adversos por la dislipidemia a largo plazo en pacientes con terapia antirretroviral de gran actividad.

Las visitas se realizaron a medida que los pacientes se acercaban al hospital para control y para pedir medicación antirretroviral cada mes o cada 2 meses, en el consultorio de Hematología , medicina interna y hospitalización en el HDPNG-2 por el Especialista investigador , Docente investigador y estudiantes investigadores por un lapso de 10 meses que duró el estudio.

VARIABLES

Las variables que se utilizaron en el estudio fueron las necesarias para demostrar dislipidemia en estos pacientes, en terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)

Terapia TARGA (terapia antirretroviral de gran actividad), usando IP (inhibidores de proteasa) ITRNs (inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa) ITRNNs (inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa).

COLESTEROL TOTAL (HIPERCOLESTEROLEMIA), LEVE: 200 - 250 mg/dl, MODERADO: 250 - 300 mg/dl, GRAVE: > 300 mg/dl.

COLESTEROL LDL , LEVE: 135 - 175 mg/dl, MODERADO: 175 - 215 mg/dl, GRAVE: > 215 mg/dl.

COLESTEROL HDL , NORMAL: Hombres: 40 a 50 mg/dl, Mujeres: 50 a 60 mg/dl.

TRIGLICERIDOS (HIPERTRIGLICERIDEMIA), NORMAL: <150 LEVE: 150 - 199 mg/dl, MODERADO: 200 - 499 mg/dl, GRAVE: > 500 mg/dl.

ANALISIS ESTADISTICO

Se calcularon valores de tendencia central (media aritmetica) y medidas de dispersión (desviación estándar) con un IC 95% y se evaluo la p de significancia.

Para el calculo de la diferencia de medias se utilizo la distribución t de Student para variables pareadas.

RESULTADOS

De un Univervo de 47 pacientes recopilados durante 10 meses entre Mayo de 2011 y Marzo 2012, a los que se les realizo exámenes de laboratorio periódicos para la medición de triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, fueron descartados mediante los criterios de inclusión y exclusión 19 pacientes.

HIPERTRIGLICERIDEMIA EN PACIENTES VIH+ BAJO TERAPIA TARGA

La muestra que fue tomada para el estudio fue de 28 pacientes, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y queda evidenciado que estos pacientes VIH+ que recibieron terapia antirretroviral de gran actividad, tuvieron dislipidemias en especial se evidencia el incremento de los triglicéridos en sangre.

El 86% (24) de los pacientes que ingresaron al estudio ya tenían grado leve de dislipidemia, que fue variando según el paciente, dieta, sedentarismo, metabolismo de lípidos.

Al evaluar los niveles de triglicéridos de los pacientes al inicio del estudio en pacientes con TARGA, se reportó una media aritmética de 200.12 ± 75.61 (168.19 – 232.05) mg/dL en comparación con los resultados reportados al final del estudio en el cual el promedio de los niveles de triglicéridos fue de 280.33 ± 103.16 (236.77 – 323.90), determinando una diferencia de la media de 80.21 ± 85.04 mg/dL (44.301 – 116.12) $p= 0.0001$ como se puede observar en el (gráfico No 1)

Los niveles de colesterol reportados al inicio del estudio, en pacientes con terapia con TARGA reportaron un promedio de 187.57 ± 37.61 (171.30 - 203.83) mg/dL en contraste con los valores reportados al final del estudio encontrándose una media aritmética de 203.62 ± 49.01 (182.43 - 224.82), determinando una diferencia de la media de 16.05 ± 36.6 (0.212 – 31.90) $p=0.047$ como se observa en el (gráfico No 2).

Los niveles de colesterol HDL reportados al inicio del estudio fueron de 34.51 ± 9.23 (30.05 - 38.96) en contraste con los niveles reportados al final del estudio 32.54 ± 8.25 (28.56 – 36.52) determinando una diferencia de la media de 1.964 ± 7.75 (1.78 - 5.704) $p= 0.284$ a favor de los niveles tomados previo al

HIPERTRIGLICERIDEMIA EN PACIENTES VIH+ BAJO TERAPIA TARGA

tratamiento con TARGA, indicando una reducción de los niveles de colesterol HDL como se demuestra en el (gráfico No 3)

El promedio de los niveles de LDL al inicio del estudio con TARGA fue de 118.9 ± 46.7 (95.73 – 142.18) en comparación con los niveles de LDL al final del estudio en el cual se reporta una promedio de 112.74 ± 40.89 (92.40 – 133.07) determinando una diferencia de la media de 6.21 ± 41.26 (14.30 – 26.73) $p = 0.53$ a favor de los niveles tomados al inicio del estudio, lo cual indica una reducción de los niveles de colesterol LDL como se muestra en el (grafico No 4)

GRAFICOS

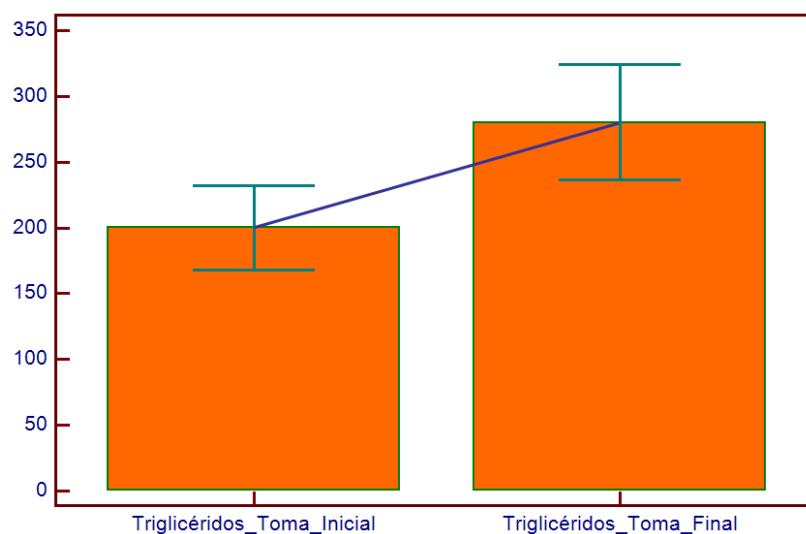


Gráfico No 1. Comparación de los niveles de triglicéridos al inicio y al final del estudio

HIPERTRIGLICERIDEMIA EN PACIENTES VIH+ BAJO TERAPIA TARGA

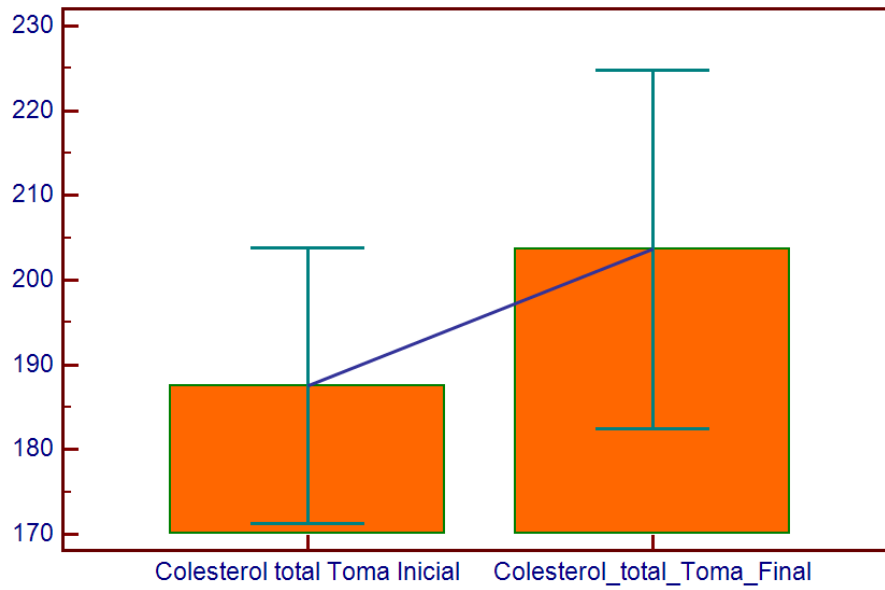


Gráfico No 2 Determinación de los valores de colesterol total en los pacientes que han recibido TARGA

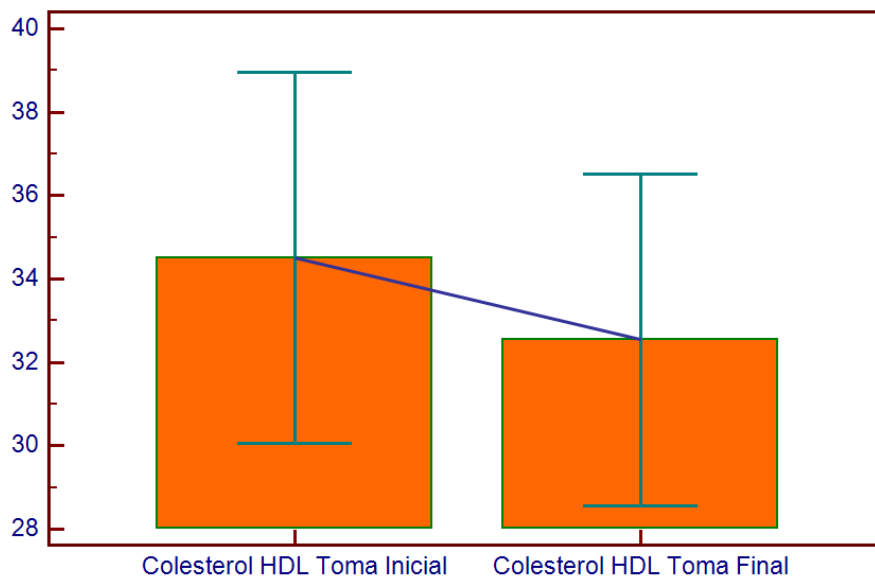


Gráfico No 3 Comparación de los valores de Colesterol HDL en los pacientes que recibieron TARGA

HIPERTRIGLICERIDEMIA EN PACIENTES VIH+ BAJO TERAPIA TARGA

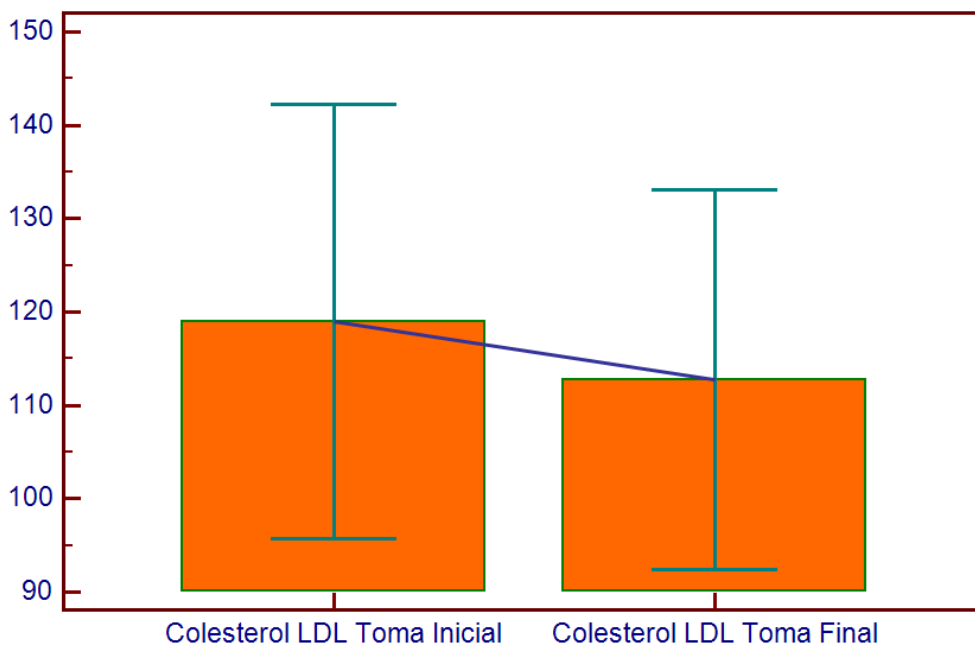


Gráfico No 4 Comparación de los valores de LDL en los pacientes incluidos en el estudio.

DISCUSIÓN

En la infección por el VIH se han descrito alteraciones del metabolismo lipídico caracterizadas por hipocolesterolemia e hipertrigliceridemia(1,2,3). Los pacientes VIH+ bajo terapia HAART, producen dislipidemia, hipertrigliceridemia, en particular por el uso de inhibidores de proteasa, pudiendo producir pancreatitis secundaria a hipertrigliceridemia, incrementa riesgo cardiovascular, enfermedad coronaria e hiperlipidemia, esteatosis hepática, lipodistrofia, hiperglicemia y resistencia a la insulina, osteopenia y necrosis avascular.(1,4,5,7) Por el uso de Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (ITRNs), se produce dislipidemia, pudiendo producir esteatosis hepática. Por el uso de Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (ITRNns), se produce hiperlipidemia (Hipertrigliceridemia, Hipercolesterolemia), El propio VIH produce hipertrigliceridemia y disminución de las LDL-c, HDL(4,5,6,3). Los IP, ITRNNs y los

HIPERTRIGLICERIDEMIA EN PACIENTES VIH+ BAJO TERAPIA TARGA

ITRNs causan dislipidemia, la hipertrigliceridemia puede ser un marcador inicial en la progresión de la infección de VIH, puede ser secundaria al tratamiento en un 70% en pacientes recibiendo tratamiento HAART, los factores presentes en pacientes con HIV que se asocian a la alteración son resistencia a la insulina, inflamación vascular, obesidad central, aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular prematura y aterosclerosis(7,8). En pacientes VIH con HAART se ha publicado una incidencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que oscila entre 5 y 90%, la duración del tratamiento y la respuesta al mismo también se han asociado a la aparición de dislipidemias(5,9,10,11,19).

Los resultados de este estudio con muestra de 28 pacientes de un universo de 47, demostraron que la principal causa de la dislipidemia en ellos fue la hipertrigliceridemia determinando en estos pacientes VIH+ con terapia TARGA , una media aritmética de 200.12 ± 75.61 (168.19 – 232.05) mg/dL en comparación con los resultados reportados al final del estudio en el cual el promedio de los niveles de triglicéridos fue de 280.33 ± 103.16 (236.77 – 323.90), determinando una diferencia de la media de 80.21 ± 85.04 mg/dL (44.301 – 116.12) $p= 0.0001$. Utilizando la distribución t de Student para variables pareadas.(16,17,18,20)

Aunque hay que confirmar estos resultados con una muestra más representativa y un mayor seguimiento, se concluye que la terapia TARGA aumenta la dislipidemia en pacientes VIH+ en especial los triglicéridos, importante para el manejo de efectos secundarios a largo plazo como el riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lizet Castelo Elías-Calles; Teresa Margarita González Calero. Dislipidemia y virus de inmunodeficiencia adquirida/sida. Revista Cubana de Endocrinología. 2010; 21(2):202-222
2. Vicente Estrada, Joaquín Portilla. Dyslipidemia related to antiretroviral therapy. AIDS rev. 2011; 13:49-56.
3. Joaquín Cardona, Enrique Rodilla, José María Pascual. Control de la dislipemia en grupos clínicos especiales: mujeres, ancianos, VIH, enfermedad renal crónica, pacientes con síndrome metabólico. Rev. Esp. Cardiol Supl. 2011; 11(B):36-41.
4. Julian Falutz, M.D., Soraya Allas, M.D., Ph.D, Koenraad Blot, M.D. Metabolic Effects of a Growth Hormone-Releasing factor in patients with HIV. N Engl J Med 2007 December 6; 357;23.
5. Marc R. Blackman, M.D. Manipulation of the Growth Hormone Axis in Patients with HIV Infection. N Engl J Med 2007 December 6; 357;23.
6. Claudia Daniele Tavares DUTRA, Rosana Maria Feio LIBONATI. Abordagem metabólica e nutricional da lipodistrofia em uso da terapia anti-retroviral. Rev. Nutr., Campinas 2008 jul/ago; 439-446.
7. M. del Mar Gutiérrez Maciá, M. Gracia Mateo García, Francesc Vidal Marsal y Pere Domingo Pedrol. Toxicogenética del tratamiento antirretroviral: lipodistrofia, alteraciones metabólicas y arteriosclerosis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008; 26 Supl 6:18-23.
8. Lidia Farhi, Dirce Bonfim de Lima, Cynthia B. Cunha. Dislipidemia em pacientes HIV/AIDS em uso de anti-retrovirais num hospital universitário, Rio de Janeiro, Brasil. J Bras Patol Med Lab 2008 Junho; 175-184.
9. Max Weyler Nery, Celina Maria turchi Martelli, Marília Dalva Turchi. Dyslipidemia in AIDS patients on highly active antiretroviral therapy. Braz J Infect Dis 2011; 15(2):151-155.

HIPERTRIGLICERIDEMIA EN PACIENTES VIH+ BAJO TERAPIA TARGA

10. Amitis Ramezani, Minoos Mohraz, Davood Yadegarinia, Mohammad Banifazi, Latif Gachkar. Prevalence of Dyslipidemia and Metabolic Abnormalities in HIV Infected Patients. *Acta Medica Iranica* 2009; 47(2):83-88.
11. Echeverría Zarate Juan, López de Castilla Koster, González Lagos Elsa, Maldonado Costa Fernando, Maguiña Vargas Ciro, Verdonck Bosteels. Efecto de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes enrolados en un hospital público en Lima-Perú. *Rev Med Hered* 2007; 18:184-191.
12. James H. Stein, M.D. Cardiovascular Risks of Antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2007 APRIL 26; 356:17.
13. The DAD Study Group. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2007 April 26; 356:17.
14. Marcela Agostini, Sergio Lupo, Jorge Palazzi. Dieta y ejercicio físico aeróbico sistematizado: tratamiento no farmacológico de la lipodistrofia en pacientes VIH positivos bajo tratamiento antirretroviral de alta eficacia. *Rev. Med Rosario* 75:10-15,2009.
15. Maria Clara A Silva, Maria Goretti PA Burgos, Rafaella A Silva. Alteraciones Nutricionales y Metabólicas en pacientes VIH+ en uso de terapia antirretroviral de gran actividad. *DST-J bras Doencas Sex Transm* 2010; 22(3):118-122-ISSN:0103-4065-ISSN.
16. Vicente Estrada, Paloma Geijo, Manuel Fuentes. Dyslipidemia in HIV-Infected women on antiretroviral therapy. Analysis of 922 patients from the Spanish VACH cohort. *BMC Women's Health* 2011, 11:36
17. María Rocío Muñoz, José Ignacio Santos, Noris Pavia. Redistribución de grasa y alteraciones metabólicas en niños y adolescentes infectados por VIH/SIDA con tratamiento antirretroviral altamente activo. *Medigraphic artemisa* vol. 66, julio-agosto 2009.

HIPERTRIGLICERIDEMIA EN PACIENTES VIH+ BAJO TERAPIA TARGA

18. Diana Angulo Valderrama, María E Castillo Díaz. Instituto Nacional de Salud del niño. Lima-Perú. Prevalence of dyslipidemia and lipodystrophy in HIV infected children treated with highly active antiretroviral therapy. Instituto Nacional de Salud del Niño,2007. Rev. peru. Pediatr.63 (1) 2010.
19. Juan P. Olano, Michael J. Borucki. Massive Hepatic Steatosis and Lactic Acidosis in a Patient with AIDS Who Was Receiving Zidovudine. Clin Infect Dis. (1995) 21 (4): 973
20. Brinkman, kees; Vrouenraets, Saskia; Kauffmann, Robert. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor – induced lactic acidosis. AIDS: Volume 14 – Issue 17 – pp 2007