

Alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes infectados por VIH

Montevideo-Uruguay, 2000

Dres. Mariela Vacarezza Consani¹,
Rodolfo Vázquez Pedrouzo², Eduardo Savio Larriera³

Resumen

El advenimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) al inicio de la década de los 80, y su consecuencia final, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), genera un grave problema sanitario, tanto desde el punto de vista de la morbimortalidad como en lo referente a aspectos sociales y costos en gastos de asistencia. En Uruguay la infección por este retrovirus tiene las características de una epidemia contenida, siendo la prevalencia actual de 0,3%. El advenimiento de la terapia antirretroviral transformó esta afección en una enfermedad crónica y contenible terapéuticamente, pero comenzaron a observarse nuevas situaciones mórbidas derivadas de la misma. Las alteraciones del metabolismo lipídico es una de ellas. En Uruguay no se conoce la prevalencia de dislipemias en los pacientes infectados por VIH.

El objetivo del presente estudio es comparar la prevalencia de alteraciones del metabolismo lipídico entre personas infectadas por VIH e individuos seronegativos. Se plantearon, además, como objetivos específicos, conocer el tipo de alteraciones lipídicas presentes en los pacientes infectados por VIH, y determinar si las alteraciones halladas en el metabolismo lipídico en los pacientes tratados con terapia antirretroviral (TARV) difiere con el tipo de fármaco utilizado. A tales efectos se realizó un diseño descriptivo, de corte transversal, de dos grupos de individuos, uno correspondiente a una muestra probabilística de 133 pacientes VIH positivo y otro correspondiente a otra muestra probabilística de 133 pacientes sanos. La significación estadística de las diferencias entre los grupos fue analizada por la prueba de chi cuadrado. Se concluyó, en concordancia con otros estudios realizados en el extranjero, que la infección por VIH produce disturbios en el metabolismo lipídico, al igual que el tratamiento con terapia antirretroviral, y que de los fármacos antirretrovirales, los que producen alteraciones lipídicas más severas son los inhibidores de las proteasas: ritonavir e indinavir. Ello justifica buscar las alteraciones lipídicas en los pacientes que están recibiendo TARV.

Palabras clave: *LÍPIDOS - metabolismo.
SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA - quimioterapia.
INFECCIONES POR VIH.*

1. Doctora en Medicina. Especialista en Medicina Interna. Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

2. Doctor en Medicina. Magíster en Epidemiología. Prof. Adjunto Titular del Departamento de Medicina Preventiva y Social. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

3. Doctor en Medicina. Especialista en Infectología y Medicina

Interna. Profesor de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

Correspondencia: Dra. Mariela Vacarezza
Waldemar Hansen 1764. Montevideo. Uruguay.
Correo electrónico: vacareza@hc.edu.uy

Recibido: 8/11/02.

Aceptado: 4/4/03.

Introducción

El advenimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) al inicio de la década de los 80, y su consecuencia final, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), genera un grave problema sanitario, tanto desde el punto de vista de la morbimortalidad como en lo referente a aspectos sociales y costos en gastos de asistencia. Estos son difícilmente sostenibles por los sistemas de salud de muchas regiones. El impacto social de esta infección retroviral es importante, incidiendo a nivel mundial fundamentalmente sobre poblaciones jóvenes y laboralmente activas, mermando las fuerzas productivas y sobrecargando también sistemas de prestaciones asistenciales y aquellos encargados de generar subsidio jubilatorio.

En Uruguay se considera que la infección VIH tiene las características de una epidemia contenida, siendo la prevalencia actual de 0,3%⁽¹⁾ y los indicadores muestran una tendencia a estabilizarse en lo que refiere a la aparición de nuevos casos.

El advenimiento de la terapia antirretroviral, altamente efectiva, modificó el curso evolutivo de esta enfermedad, transformándola en muchos casos en una enfermedad crónica pero contenible terapéuticamente. Sin perjuicio de lo anterior, comenzaron a observarse nuevas situaciones mórbidas, teóricamente derivadas de esta terapia combinada.

Las alteraciones del metabolismo glucídico y lipídico, y su rol como factores de riesgo cardiovascular en el paciente VIH, así como las dificultades en el manejo terapéutico, constituyen un nuevo y apasionante campo de trabajo en el área de la medicina interna y de la infectología. Las anomalías metabólicas observadas en los pacientes tratados con terapia combinada producen un serio impacto ya sea en su imagen corporal o en el incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares⁽²⁻⁶⁾. Henry y colaboradores han reportado tres casos de infarto agudo de miocardio en pacientes infectados VIH en tratamiento con inhibidores de proteasa (IP) que presentaban una hipercolesterolemia con hipertrigliceridemia⁽⁴⁾.

No hay hallazgos epidemiológicos concluyentes respecto a la relación entre el nivel de triglicéridos plasmáticos y la incidencia de enfermedad coronaria realizados en población general. Los estudios de control de casos muestran una asociación firme y uniforme, y la mayoría de los estudios prospectivos indica una relación positiva significativa.

Según el estudio cardiológico de Framingham y otros, el nivel de triglicéridos plasmáticos puede tener mayor valor predictivo en las mujeres⁽⁷⁻⁹⁾.

Cuando coexisten niveles altos de triglicéridos y bajos de HDL-colesterol, incluso con aumento mínimo o nulo

de LDL-colesterol se incrementa el riesgo de enfermedad coronaria. El estudio cardiológico de Helsinki y el estudio PROCAM vinculan esta alteración con un muy alto riesgo de enfermedad coronaria^(7,8).

El tratamiento de estos desórdenes metabólicos todavía sigue siendo tema de discusión. Cambiar el plan antirretroviral, o incluir un hipolipemiante, o informar de posibilidades de cirugías de remodelación, es lo que debe decidir el infectólogo hoy día.

En los últimos años se han descubierto nuevos aspectos de la funcionalidad lipídica, su participación en procesos defensivos contra las infecciones, y se ha puesto de manifiesto su papel en la inmunidad natural⁽¹⁰⁻¹²⁾. En consecuencia debe considerarse el metabolismo lipídico como enclavado entre dos sistemas, el metabólico y el defensivo.

Actualmente también se admite la importancia de la infección como noxa relevante en la patogenia de la aterosclerosis⁽⁷⁻⁹⁾.

Los lípidos y las lipoproteínas forman parte de la inmunidad natural y sufren variaciones durante la reacción inflamatoria inespecífica. Como mediadores defensivos, los lípidos parecen desempeñar varios papeles en la lucha antiinfecciosa: destrucción o lisis, de neutralización, de bloqueo de receptores y de quimiotaxis⁽¹²⁾.

En la infección por VIH se considera a la apoproteína A1 (apo A1), que es el mayor componente proteico de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), como un factor antivírico en la lucha orgánica contra el referido retrovirus^(11,13).

La membrana glicoproteica del VIH es esencial para el anclaje y penetración del virus en la célula huésped. Esta membrana vírica parece participar también en la fusión intercelular posterior a la infección con producción de células gigantes, uno de los efectos citopáticos más importantes de la acción patogénica del virus. La membrana viral contiene regiones que pueden plegarse formando hélices alfa anfipáticas. La apo A1 contiene también péptidos anfipáticos, análogos a los que se ha comprobado que inhiben la fusión celular, tanto en células infectadas por VIH como en células infectadas por recombinaciones víricas. Estos péptidos anfipáticos poseen la capacidad de disminuir la infectividad del VIH.

El modo en el que la apo A1 ejerce una acción inhibitoria de la infección celular por VIH puede resumirse en los siguientes mecanismos:

- Alterando la capa lipídica bilaminar de la membrana vírica o celular, o ambas, al modificar sus propiedades fusogénicas.
- Interactuando con el dominio fusogénico de la gp41.
- Interfiriendo con el receptor celular de la fusión.
- Dificultando la unión de gp120 con el receptor celular CD4.

Como en otras infecciones, la causada por VIH es acompañada por disturbios en el metabolismo lipídico y glucídico. Esas anormalidades están presentes aun sin terapia antirretroviral⁽¹³⁾.

En el curso de la infección por VIH, en la etapa precoz asintomática desde el punto de vista clínico, aparecen niveles bajos de HDL (lipoproteínas de alta densidad), seguidos de niveles bajos de LDL (lipoproteínas de baja densidad)^(2,3). Posteriormente, de manera tardía en el curso de la infección, los niveles de triglicéridos van ascendiendo^(2,3). Estos cambios son proporcionales al descenso de CD4, que refleja la severidad de la infección.

El aumento de la síntesis hepática de triglicéridos y la disminución de la catabolización periférica de los mismos, al reducirse la actividad de la lipoproteína lipasa, provoca una hipertrigliceridemia, más o menos intensa, que en algunas ocasiones ha sido utilizada como marcador pronóstico en el curso de enfermedades infecciosas, entre las que se destaca el sida.

El aumento de los niveles de triglicéridos, y la disminución de HDL, conlleva a la aparición de LDL-b o LDL pequeñas y densas, las cuales son fácilmente oxidadas y estimulan la producción de endotelinas y la proliferación de macrófagos en la pared arterial, con un papel importante en la génesis de la aterosclerosis^(8,9).

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

Durante la última década se han realizado esfuerzos en el desarrollo de agentes que serían clínicamente útiles en la inhibición del VIH. El uso de los IP en la terapia anti-VIH ha marcado el comienzo de una nueva era en el tratamiento de las personas infectadas por el virus.

La Food and Drug Administration (FDA) aprobó en 1995 saquinavir, en 1996 zidovudina e indinavir, en 1997 nelfinavir y en 2000 lopinavir. La mayoría de los reportes muestra, con la terapia antirretroviral (TARV), una notoria reducción de la carga viral en plasma con incremento de los linfocitos CD4 y una disminución de las infecciones oportunistas^(2,14-16).

Los efectos secundarios son variables con los diferentes IP. Se presentan como más constantes en la esfera digestiva: náuseas, vómitos, diarrea, parestesias peribucales; en la esfera renal: nefrolitiasis por el uso de indinavir, y en el ámbito metabólico: trastornos en la bilirrubina, glucemia, metabolismo lipídico, y redistribución de la grasa corporal con afinamiento de los miembros, joroba de búfalo y obesidad central, y en mujeres incremento del tamaño de las mamas^(5,15,17). Estas alteraciones se pueden presentar de manera independiente o de forma concomitante.

Los pacientes con TARV presentan a nivel lipídico elevación de los niveles de triglicéridos, que en ocasiones es muy importante, y elevación de los niveles de colesterol total y LDL-colesterol sin cambios en HDL-colesterol^(5,11). Estos cambios a nivel del colesterol y triglicéridos al inicio no fueron considerados, quizás porque los pacientes tenían esos niveles descendidos antes del uso de la terapia con antirretrovirales. El aumento del colesterol-total y LDL-colesterol, asociado con el tratamiento, lleva estos valores al rango de la normalidad. Quizás sea una corrección del descenso previo por la infección VIH al restaurar la inmunidad.

Los efectos secundarios metabólicos no son uniformes. Los síntomas podrían estar asociados con la progresión de la enfermedad por el virus del VIH, o por el tratamiento con terapia antiviral. Estos síntomas pueden representar un único síndrome o múltiples síndromes, y la real incidencia en los diferentes reportes varía en el rango de 5% a 64%^(5,6).

Algunos grupos de investigación encontraron la asociación de alteraciones en el metabolismo lipídico con cambios en la grasa corporal^(14,18). La redistribución de la grasa corporal o lipodistrofia (LD) ha sido varias veces confirmada por diferentes investigadores con el uso de distintos tipos de TARV, ya sean IP o inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR)^(16,17).

Tsiordas y colaboradores estudiaron una población de 221 VIH durante cinco años, desde 1993 hasta 1998, y encontraron una asociación independiente entre el consumo de IP y la hiperglucemia, hiperlipemia y lipodistrofia⁽¹⁴⁾.

La hiperlipemia es la complicación más frecuente del TARV con IP. Actualmente, también se han reportado casos de enfermedad prematura coronaria o complicaciones vasculares en los pacientes tratados con éstos.

Objetivos

En el país se desconoce la prevalencia de dislipemias en las personas infectadas por VIH. El objetivo del presente estudio, que es el primero en la temática efectuado en Uruguay, es comparar la prevalencia de alteraciones del metabolismo lipídico entre personas infectadas por VIH e individuos seronegativos. Se plantearon, además, como objetivos específicos, determinar el tipo de alteraciones lipídicas presentes en los infectados por VIH, y determinar si las potenciales alteraciones en el metabolismo lipídico que pudieran ser detectadas en la población estudiada y que estuviera recibiendo TARV, difieren con el tipo de fármaco utilizado.

Material y método

En Uruguay, hasta el mes de octubre del año 2000, se

contabilizaban 5.068 individuos infectados por VIH. De ellos 3.931 residían en Montevideo. Del total de infectados con VIH que residían en Montevideo, realizaban su cobertura asistencial en un servicio de infectología perteneciente al subsector público, 1.394 pacientes.

En función del tamaño del universo del que se extrajeron los datos (1.394 personas), que no fue posible analizar en su totalidad con los recursos disponibles, se realizó una muestra probabilística con un nivel de confianza de 95%, requiriéndose un tamaño muestral (n) de 133 personas. La muestra se recogió en forma sistemática, al azar, registrando tres policlínicas representativas del servicio. Simultáneamente se tomó un grupo de personas no infectadas por VIH, para comparar con el grupo de pacientes infectados, que constituye una población sana. Este grupo se extrajo de un universo formado por personas que concurren a obtener el carné de salud en una institución de asistencia médica colectiva (IAMC). De ese universo se extrajo una muestra, también de 133 personas. Ambos grupos son comparables en lo que refiere a edad y sexo de sus integrantes.

El período de estudio comprendió 11 meses, entre diciembre de 1999 y octubre de 2000.

El tipo de diseño correspondió a un estudio descriptivo, de corte transversal, de ambos grupos.

Los métodos empleados fueron evaluación clínica y humoral. A nivel humoral se realizó perfil lipídico, cada tres meses, a partir de la primera entrevista. Se registró el último recuento de CD4, y carga viral que tenía el paciente previo a la primera entrevista. En algunos casos no fue posible obtener tal información.

La significación estadística de las diferencias entre los grupos fue analizada por la prueba de chi cuadrado.

Los datos fueron tratados con el empleo del paquete estadístico Epiinfo 5.0 y el programa estadístico STATS TM. Para la redacción del trabajo se utilizaron las herramientas de ofimática.

Resultados y discusión

De las tablas 1, 2 y 3 se desprende que ambos grupos son comparables en las variables edad y sexo. La media de edad es de 34,81 años para el grupo carné de salud y de 34,78 años para el grupo VIH positivo.

El grupo VIH positivo presentó un conteo de células CD4 que varió de 20 a 1.012 células/mm³, distribuidas como se desprende de la tabla 4. En 33 pacientes no se pudo realizar el conteo.

En la tabla 5 se observa que en el grupo VIH positivo se contabilizan 53 pacientes (39,8%) sin TARV y 80 pacientes (60,2%) con TARV.

Según se observa en la tabla 6, de los 80 pacientes con TARV, 56 (70%) tienen incluido en su plan terapéutico IP y

24 (30%) están tratados con otros fármacos no IP, los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (ITRAN) y los INNTR.

En la figura 1 y tabla 7 se observa que los infectados por VIH que no recibieron tratamiento específico para el mismo presentaron un nivel medio de colesterol total significativamente menor (148,60 mg/dl) que el nivel medio de la población sana de control (186,13 mg/dl) (p<0,001). Esta diferencia se da pese a que la población sana de control tiene medias de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos (TG) menores a las medias de poblaciones de otros estudios realizados en Uruguay. La diferencia probablemente se deba a que el grupo control es una población muy joven con una media de edad de 34,8 años.

Las medias de LDL-colesterol (79,32 mg/dl) y HDL-colesterol (28,76 mg/dl) del grupo VIH positivo sin tratamiento son significativamente menores que las medias de

Tabla 1. Distribución de frecuencia por edad del grupo VIH positivo

| <i>Edad</i> | <i>Frecuencia absoluta</i> | <i>Porcentaje</i> |
|-------------|----------------------------|-------------------|
| 18-28 | 31 | 23,3 |
| 29-38 | 70 | 52,6 |
| 39-48 | 18 | 13,6 |
| 49-58 | 12 | 9 |
| 59-68 | 2 | 1,5 |
| Total | 133 | 100 |

Tabla 2. Distribución de frecuencia por edad del grupo carné de salud

| <i>Edad</i> | <i>Frecuencia absoluta</i> | <i>Porcentaje</i> |
|-------------|----------------------------|-------------------|
| 18-28 | 51 | 38,3 |
| 29-38 | 35 | 26,4 |
| 39-48 | 26 | 19,5 |
| 49-58 | 17 | 12,8 |
| 59-68 | 4 | 3 |
| Total | 133 | 100 |

Tabla 3. Distribución de frecuencia por sexo de ambos grupos

| | <i>Grupo VIH positivo</i> | | <i>Grupo carné de salud</i> | |
|-----------|----------------------------|----------|-----------------------------|----------|
| | <i>Frecuencia absoluta</i> | <i>%</i> | <i>Frecuencia absoluta</i> | <i>%</i> |
| Femenino | 47 | 35,3 | 49 | 36,8 |
| Masculino | 86 | 64,7 | 84 | 63,2 |
| Total | 133 | 100 | 133 | 100 |

Tabla 4. Distribución de frecuencia por rangos de CD4 del grupo VIH positivo

| CD4 | Frecuencia absoluta | Porcentaje |
|---------|---------------------|------------|
| < 200 | 42 | 42 |
| 200-500 | 47 | 47 |
| > 500 | 11 | 11 |
| Total | 100 | 100 |

Tabla 5. Distribución de frecuencia en relación a terapia antirretroviral de infectados VIH positivo analizados

| Tratamiento | Frecuencia absoluta | Porcentaje |
|-------------|---------------------|------------|
| S | 80 | 60,2 |
| No | 53 | 39,8 |
| Total | 133 | 100 |

Tabla 6. Distribución de frecuencia de VIH positivos con terapia antirretroviral en relación con la inclusión de inhibidores de proteasa (IP) en el tratamiento

| Tratamiento con IP | Frecuencia absoluta | Porcentaje |
|--------------------|---------------------|------------|
| S | 56 | 70 |
| No | 24 | 30 |
| Total | 80 | 100 |

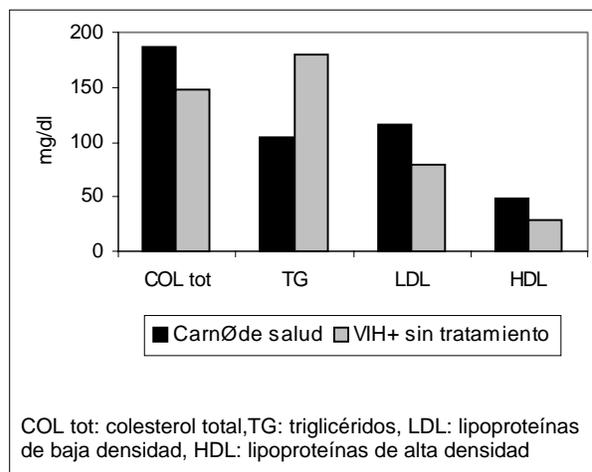
Tabla 7. Media de los valores del perfil lipídico del grupo de personas sanas, y del grupo de personas infectadas por VIH sin tratamiento

| Perfil lipídico | CarnØ de salud | VIH(+) sin tratamiento |
|-----------------|----------------|------------------------|
| COL-total | 186,1 mg/dl | 148,6 mg/dl |
| TG | 104,4 mg/dl | 180,4 mg/dl |
| LDL-col | 116,7 mg/dl | 79,3 mg/dl |
| HDL-col | 48,6 mg/dl | 28,7 mg/dl |

TG: triglicéridos, LDL: lipoproteínas de baja densidad, HDL: lipoproteínas de alta densidad

la población sana de control (116,69 mg/dl y 48,58 mg/dl, respectivamente) ($p < 0,001$).

La media de los valores de triglicéridos fue francamente mayor en los VIH sin tratamiento (180,43 mg/dl) que en la población sana de control (104,42 mg/dl).

**Figura 1.** Comparación de los valores del perfil lipídico del grupo de personas sanas, y del grupo de infectados por VIH sin tratamiento

El presente estudio es coincidente con la literatura internacional^(3,10-12) respecto a que la infección por VIH induce un temprano descenso del colesterol con incremento de los triglicéridos, y que la hipocolesterolemia y la hipertrigliceridemia en las personas VIH positivas son trastornos previos al tratamiento antirretroviral. En consecuencia, se confirma que la infección por sí misma produce disturbios en el metabolismo lipídico.

La prevalencia de dislipemia en el grupo VIH positivo sin terapia antirretroviral en el presente estudio fue de 32%. El tipo de dislipemia encontrado fue hipertrigliceridemia con HDL bajo en todos los infectados. Las alteraciones lipídicas en los pacientes VIH positivos bajo TARV son diferentes a las de los VIH positivos sin tratamiento. Existió un aumento moderado del colesterol total y del LDL-colesterol, con un aumento muy importante de los TG, la media de los TG con TARV superó al doble de la media de los TG de los sanos (tabla 8) (figura 2). La diferencia es más notable aun si analizamos los diferentes grupos de tratamiento (tabla 9) (figura 3). La diferencia en la fracción HDL no es significativa, si bien la media es menor que en la población sana.

La prevalencia de dislipemia en los pacientes bajo TARV de este estudio fue de 35%. De ellos 92,5% integra el grupo tratado con IP. También en este grupo se encontró hipertrigliceridemia con HDL bajo.

El grupo tratado con IP presentó valores promedio de TG dos veces y media más altos que la población no infectada, con una media de 239,5 mg/dl, pero con una variación muy amplia ya que el mínimo observado fue de 55 mg/dl y el máximo fue de 997 mg/dl. Esta diferencia se atribuye a que dentro del grupo de los tratados con IP hay fármacos que no producen alteraciones, o si las producen éstas no son tan severas (tabla 8).

Tabla 8. Comparación de los valores medios de las fracciones del perfil lipídico de los diferentes grupos, en relación con el tratamiento instituido

| Fracción | CarnØ de salud | VIH(+) con tratamiento | VIH(+) tratamiento con IP | VIH(+) tratamiento sin IP |
|-----------|----------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|
| COL-total | 186,1 mg/dl | 195,2 mg/dl | 205,1 mg/dl | 168,0 mg/dl |
| TG | 104,4 mg/dl | 201,3 mg/dl | 239,5 mg/dl | 93,3 mg/dl |
| LDL-col | 116,7 mg/dl | 112,6 mg/dl | 118,2 mg/dl | 96,5 mg/dl |
| HDL | 48,6 mg/dl | 44,1 mg/dl | 41,6 mg/dl | 51,5 mg/dl |

COL-tot: colesterol total, TG: triglicéridos, HDL: lipoproteínas de alta densidad, LDL: lipoproteínas de baja densidad, col: colesterol, IP: inhibidores de proteasa

Tabla 9. Comparación de los valores medios de las fracciones del perfil lipídico de los diferentes grupos de los pacientes tratados con los diferentes fármacos del grupo inhibidores de proteasa (IP)

| IP | COL- tot | TG | LDL | HDL |
|------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| Saquinavir | 194,5 mg/dl | 150,0 mg/dl | 117,0 mg/dl | 43,5 mg/dl |
| Ritonavir | 225,5 mg/dl | 341,0 mg/dl | 119,0 mg/dl | 40,6 mg/dl |
| Indinavir | 213,8 mg/dl | 250,3 mg/dl | 125,0 mg/dl | 40,1 mg/dl |
| Nelfinavir | 183,0 mg/dl | 149,9 mg/dl | 111,0 mg/dl | 45,5 mg/dl |

IP: inhibidores de proteasa, COL tot: colesterol total, TG: triglicéridos, HDL: lipoproteínas de alta densidad, LDL: lipoproteínas de baja densidad

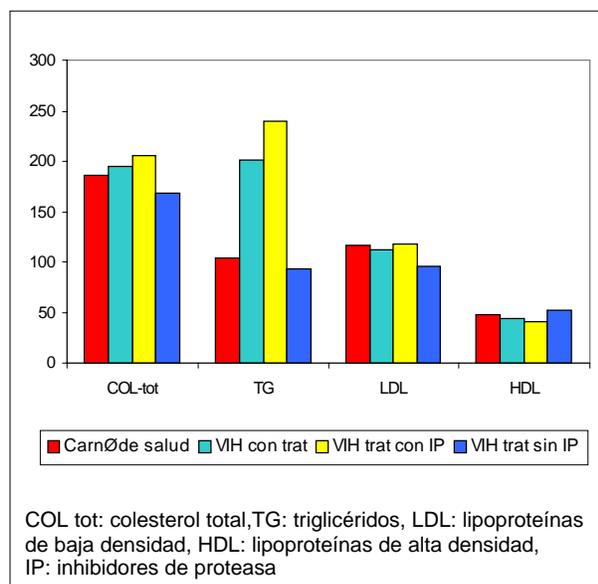


Figura 2. Comparación de los valores medios de las fracciones del perfil lipídico de los diferentes grupos, en relación con el tratamiento instituido

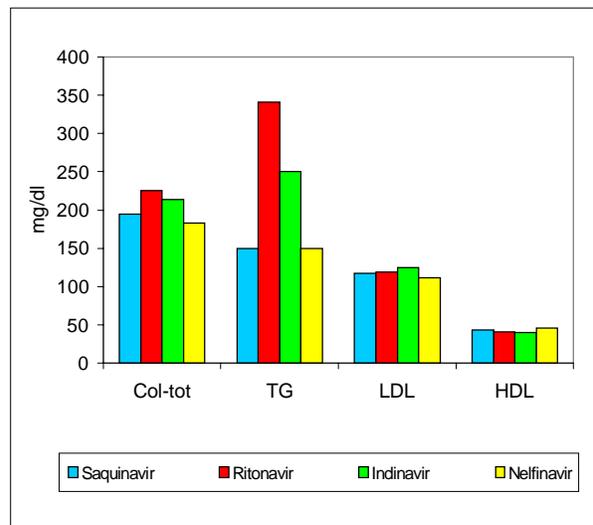


Figura 3. Comparación de las medias de colesterol total (Col-tot), triglicéridos (TG), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) con los diferentes fármacos inhibidores de proteasa (IP) en el tratamiento antirretroviral

Pere Domingo y colaboradores evaluaron una cohorte de 159 pacientes VIH positivos en tratamiento con IP⁽¹⁹⁾. La hipertrigliceridemia fue detectada en 45,3%, la hipercolesterolemia en 36,5% y el HDL bajo se encontró en 44,2% de los pacientes. Las concentraciones lipídicas fueron normales en 27,7% de los pacientes.

En la tabla 9 se compararon los valores del colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol y TG con los diferentes fármacos del grupo IP. Todos tuvieron una media de TG más alta que la población no infectada. El ritonavir tiene una media de TG tres veces y media mayor que la población sana, y el indinavir dos veces y media mayor que la media de la población sana. Varios trabajos hacen referencia a que ritonavir e indinavir inducen hipertrigliceridemia^(4,5,14,16,18,20).

Markowitz y colaboradores demostraron niveles elevados de triglicéridos mayor a 200% de los valores basales en pacientes que recibían altas dosis de ritonavir⁽²¹⁾. Estos datos coinciden con los del presente trabajo en el sentido que fue ritonavir el que se asoció con valores de triglicéridos más altos, hasta 997 mg/dl, con una media de 341 mg/dl. El segundo fármaco que desarrolló hipertrigliceridemia fue indinavir con un aumento mayor a 150% de los valores basales.

Los valores de colesterol total (COL-tot) de los pacientes tratados con ritonavir e indinavir fueron significativamente superiores a los de la población sana ($p < 0,001$).

Los valores de COL-total fueron similares entre los individuos tratados con saquinavir, nelfinavir, y la población sana. No hubo diferencias significativas entre los valores de LDL-colesterol, HDL-colesterol y los diferentes fármacos.

Conclusiones

- La infección por VIH produce disturbios en el metabolismo lipídico.
- El tratamiento antirretroviral produce alteraciones en el metabolismo lipídico que son diferentes a las de los infectados sin tratamiento.
- De los fármacos antirretrovirales, los que producen alteraciones lipídicas más severas son los IP: ritonavir e indinavir.
- La importancia de estos hallazgos en la génesis de la aterosclerosis precoz, así como su incidencia en la morbimortalidad del infectado VIH, aún no está clara y es objeto de investigación.
- Sin perjuicio, se deben buscar las alteraciones lipídicas en los pacientes que están recibiendo TARV.

Agradecimiento

Los autores expresan su agradecimiento al Prof. Dr. Jorge

Torres por su orientación continua en el área temática de dislipemias y sus valiosos aportes en largos años de compartir la carrera docente.

Summary

The infection by human immunodeficiency virus (HIV) and its ultimate consequence, Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) is an important public health problem, considering the incidence and mortality, social aspects and costs. In Uruguay the infection by this retrovirus is characterized as a controlled epidemic with a prevalence of 0.3%. The antiretroviral therapy transformed this pathology into a chronic and controlled disease. However, lipidic metabolism abnormalities have been observed. The prevalence of dislipemia in patients with HIV is unknown in our country.

This study aimed at comparing the prevalence of lipidic metabolism alterations between patients with HIV and seronegative patients. Other specific objectives included the determination of lipidic alterations in patients with HIV and the associations between antiretroviral therapy drugs and lipidic metabolism complications.

A transversal, descriptive study was conducted in two probabilistic samples: 133 patients with HIV and 133 patients of a control group. Statistic significance of the differences was analyzed by calculations of chi-square.

In accordance with other studies we concluded that infection by HIV, antiretroviral therapy and antiretroviral drugs caused lipidic metabolism complications. Protease inhibitors such as ritonavir and indinavir caused the most severe lipidic alterations.

Résumé

La propagation de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) au début des années 80 et sa conséquence finale, le syndrome d'immunodéficience acquise (sida), origine un grave problème sanitaire soit du point de vue de la morbimortalité soit en ce qui concerne les aspects sociaux et les coûts d'assistance. En Uruguay, l'infection par ce rétro-virus a les caractéristiques d'une épidémie contrôlée (0,3%). La thérapie anti-rétrovirale a transformé cette pathologie en une maladie chronique et contrôlable du point de vue thérapeutique, pourtant on a commencé à observer de nouvelles situations morbides dérivées. Les troubles du métabolisme lipidique en est une. En Uruguay, on ne connaît pas le taux de dyslipémies chez les patients infectés par VIH.

Le but de ce travail-ci est de comparer la prévalence de troubles du métabolisme lipidique parmi des personnes infectées par VIH et d'individus séronégatifs. On établit par ailleurs comme buts spécifiques, de connaître le type de troubles lipidiques présents chez des patients infectés

par VIH, et de déterminer si ces troubles trouvés chez des patients traités avec thérapie antirétrovirale (TARV) sont différents selon le médicament utilisé.

Dans ce but, on a fait un dessin descriptif, transversal, de deux groupes d'individus; l'un correspond à un échantillon probabilistique de 133 patients VIH positifs et l'autre correspond à un autre échantillon de 133 patients sains. Le sens statistique des différences entre les groupes a été analysé au moyen de l'épreuve des moindres carrés.

On a tiré comme conclusion, de même que d'autres études faites ailleurs, que l'infection par VIH produit des troubles au métabolisme lipidique, de même que le traitement avec thérapie anti-rétrovirale, et que parmi les médicaments anti-rétroviraux, ceux qui produisent les troubles lipidiques les plus sévères sont les inhibiteurs des protéases ritonavir et indinavir. Cela justifie la recherche de troubles lipidiques chez les patients qui reçoivent TARV.

Bibliografía

1. **Ministerio de Salud Pública (Uruguay). Programa Nacional de Sida.** Informe epidemiológico VIH-Sida. Prevalencia actual de infección por VIH. Boletín Epidemiológico. (Montevideo) 2000: 1-10.
2. **Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chiúsmo 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.
3. **Kotler DP.** Update on metabolic and morphologic abnormalities in HIV. *Medscape HIV/AIDS: 1999 Annual Update.* (www.medscape.com/Medscape/HIV/Treatment/Update/1999). (Visto 8/5/03).
4. **Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swenson L, et al.** Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998; 35(9112): 1328.
5. **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.
6. **Carr A, Samaras K, Chisholm D, Cooper D.** Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351(9119): 1881-3.
7. **Gotto A, Assmann G, Carmena R, Davignon J, Fernández Cruz A, Paoletti R.** Manual ILIB sobre lípidos para la práctica clínica. Buenos Aires: Waberly Hispánica, 1998; A4: 130-6.
8. **Expert Panel.** 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.
9. **Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis.** 2° Consenso Uruguayo sobre Dislipemias. Agosto de 1998. *Red Urug Cardiol* 1998; 13(3): 176-204.
10. **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(5): 1045-52.
11. **Christeff N, Lortholary O, Casassus P, Thobie N, Dalle MT, Veysier 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.
12. **Escobar JL, Pinzón JL.** Infección y lipoproteínas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 83-6.
13. **Ducobu J, Payen MC.** Lipids and AIDS. *Rev Med Brux* 2000; 21(1): 11-7.
14. **Tsioupras 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.
15. **Currier J.** How to manage metabolic complications of HIV therapy: what to do while we wait for answers. *The AIDS Reader* 2000; 10(3): 162-70.
16. **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-1 infection: the OzCombo1 study. *AIDS* 2000; 14(9): 1171-80.
17. **Baker R, Kotler D, Carr A, Torres RA.** Altered body shape in HIV disease: a side effect of therapy? *AIDS Patient Care STDS* 1999; 13(7): 395-402.
18. **Thiébaud R, Dabis F, Malvy D, Jacqmin-Gadda H, Mercié P.** Serum triglycerides, HIV infection, and highly active antiretroviral therapy, aquitaine cohort. France, 1996 to 1998. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23(3): 261-5.
19. **Pere D, Pérez A, Torres OH, Montiel JA, Vázquez G.** Lipodystrophy in HIV-1 infected patients. *Lancet* 1999; 354(9181): 868.
20. **Lai L, Poblet M, Bello C.** Are patients with hyperlipidemia being treated? *South Med J* 2000; 93(3): 283-6.
21. **Markowitz M, Saag M, Powderly WG, Hurley AM, Hsu A, Valdes JM, et al.** A preliminary study of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 1534-9.