

Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con SIDA

OLGUÍN – OTERO G¹, MURILLO –LLANES J²

RESUMEN

Objetivo: determinar las principales alteraciones metabólicas lipídicas observadas en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana. **Material y métodos:** se efectuó una revisión de expedientes clínicos del departamento de infectología de 63 pacientes en control médico con diagnóstico del síndrome de inmunodeficiencia humana en el periodo de 1 junio de 2006 al 30 enero del 2007, y un grupo de 61 pacientes fue considerado como control para fines de estudio; se midieron el índice de masa corporal, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad, la velocidad de eritrosedimentación globular e Índice de Castells. Se analizaron los datos con EpiInfo V6. **Resultados:** de los casos, 38 pacientes (61.3%) fueron hombres, y 25 pacientes (38.7%) fueron mujeres, con una edad promedio de 36.2 ± 10.3 años, índice de masa corporal (IMC) $24.8 \pm .3$; de los controles, 36 pacientes (59%) fueron hombres y 25 fueron mujeres (41%), con edad promedio de 36 ± 10.6 , IMC 26.1 ± 4.5 . La VSG, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, disminución de HDL e Índice Castelli no fue diferente entre los grupos, pero la elevación de la LDL fue superior en los casos ($p < 0.011$). **Conclusiones:** las alteraciones metabólicas de los lípidos encontradas son similares a las reportadas en otros estudios, siendo el aumento de LDL la más representativa.

Palabras clave: infección por VIH; factores de riesgo cardiovascular novel; dislipidemia.

ABSTRACT

Objective: to determine the main lipid metabolic alterations among patients with Acquired Immuno-deficiency Syndrome (AIDS). **Methods:** we performed a research of the infectology department files, and 63 out-patients with AIDS were included, from June 2006 to January of 2007, with a control group of 61 subjets; the body mass index, triglycerides, cholesterol, hight and low-density lipoproteins, Castells index and the globular sedimentation velocity was analyzed. We used the EpiInfo V6 to analyze the data. **Results:** of the cases, 38 patients were (61.3%) men, and 25 patients (38.7%) were female, with an age $36,2$ average $\pm 10,3$ years, index of corporal mass (IMC) $24,8 \pm 3$; of the controls, 36 patients (59%) were men and 25 were female (41%), with an average age of $36 \pm 10,6$, IMC $26,1 \pm 4.5$. The VSG, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, diminution of HDL and Castelli Index was not different between the groups, but the elevation of the LDL was superior in the cases ($p < 0.011$). **Conclusions:** our study revealed that the lipid metabolic alterations founded in our patients are similar to previous reports, in which the increased of LDL is the main finding.

Key words: infection by HIV; factors of novel cardiovascular risk; dislipidemy.

¹ Médico residente de 4° grado de la especialidad de medicina interna, ² Departamento de Investigación del Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum"

Enviar correspondencia, observaciones o sugerencias al Dr. Guadalupe Olguín Otero a Aldama y Nayarit s/n, Colonia Rosales Culiacán, Sin. CP 80230, Correo electrónico: invhgc@yahoo.com

Artículo recibido el 23 de marzo del 2007

Aceptado para publicación en diciembre del 2007

Este artículo podrá ser consultado en www.hgculiacan.com

INTRODUCCIÓN

El número de pacientes seropositivos frente al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha ido en aumento en los últimos años de acuerdo con el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), los nuevos casos diagnosticados continúan en aumento en los Estados Unidos convirtiéndose actualmente en un problema de salud pública mundial. En los últimos años, la asociación y manejo de los factores de riesgo cardiovascular (CV) ha emergido como una tarea crítica de los especialistas en VIH. Debido a la alta asociación de factores de riesgo CV observados en estos pacientes en algunas cohortes de pacientes con VIH.^{1,13}

Los pacientes infectados con el VIH con patología cardiovascular, representan un grupo que se ha ido incrementando en los últimos años debido en gran parte al incremento de la sobrevivencia de estos pacientes como resultado principalmente de innovadoras y eficaces guías de manejo y la atención que se le ha dado a este grupo de pacientes. Cada vez son más frecuentes en ellos los hallazgos de diversos tipos de enfermedad cardiovascular, entre ellas la enfermedad coronaria.²⁻⁴

Está demostrado que los pacientes infectados con el VIH pueden presentar lesiones de arteriosclerosis subclínicas con una frecuencia mayor de la esperada en la población general, aunque en diversas series publicadas los estudios de incidencia y mortalidad son limitados y hasta a veces contradictorios, factores tales como terapia antirretroviral, cronicidad de la infección por el VIH y/o la presencia de co-infecciones o trastornos inmunológicos podrían estar implicados en el aumento de riesgo cardiovascular en estos pacientes.^{3,5-7,9}

Varias líneas de evidencias sugieren que la arteriosclerosis puede ser más frecuente o desarrollarse más rápido en individuos VIH positivos especialmente los tratados con las potentes combinaciones de antirretrovirales comparados con la población general de la misma edad y sexo. Los pacientes VIH positivos que reciben inhibidores de las proteasas, tienen un perfil aterogénico muy particular, son delgados, tienen altos niveles de triglicéridos y bajo nivel de colesterol HDL sin aumentar el nivel de LDL, además de ser frecuentes fumadores.^{4,8,9}

Todas las drogas antirretrovirales pueden tener efectos adversos a corto y largo plazo que varían de paciente en paciente, de clase a clase de drogas, y de droga a droga.^{10-13,16,18}

El perfil más común de dislipidemia en pacientes no tratados es elevación de triglicéridos y bajo nivel del colesterol HDL, en cambio, la hipercolesterolemia está muy claramente ligada al uso de inhibidores de la proteasa.^{2,10,16,17}

Dado el papel de los lípidos en el desarrollo de las placas arterioscleróticas, hay pues una fuerte base para pensar que la arteriosclerosis puede ser acelerada o inducida por la dislipidemia determinada por la terapia antirretroviral, lo

que tiene un valor práctico importante, porque es el principal factor de riesgo tratable para enfermedad coronaria en pacientes VIH.^{16, 18}

La resistencia a la insulina ha sido descrita en el conjunto de trastornos que acompañan a la redistribución de la grasa en los pacientes VIH positivos. La resistencia a la insulina en ausencia de diabetes mellitus, es también un factor asociado al desarrollo de enfermedad coronaria, y está relacionado con la dislipidemia aterogénica consistente en aumento de los triglicéridos y baja del colesterol HDL.^{16,20}

Es por ello que consideramos realizar un estudio de prevalencia de alteraciones lipídicas en nuestros pacientes de síndrome de inmunodeficiencia humana que son atendidos en el hospital general de Culiacán para conocer la magnitud del problema en estos pacientes y poder establecer medidas de prevención oportunas de eventos cardiovasculares ya que éstos disminuyen la sobrevivencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal analítico en la consulta externa de la Clínica de infectología del Hospital General de Culiacán del 01 de junio de 1996 al 31 de enero del 2007 incluyéndose 63 pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida confirmados con prueba Western Blot y que estaban bajo tratamiento con terapia antirretroviral y 61 controles sin infección con el VIH de ambos sexos. Todos firmaron carta de consentimiento informado.

Se excluyeron los pacientes menores de 18 años y quienes no estuvieran bajo tratamiento antirretroviral, así como aquéllos con otra enfermedad inflamatoria crónica y se eliminaron quienes no contaban con expediente clínico completo y aquéllos que no acudieron regularmente a su cita de control (los que acuden al servicio de consulta externa de medicina interna por otros padecimientos).

Cuadro 1. Características de los grupos de estudio

Variable	Casos (n=63)	Controles (n=61)	P
Edad	36.2±10.3	36 ± 10.6	NS
Mujeres	(24) 38.7%	(25) 41%	NS
Hombres	(38) 61.3%	(31) 59%	NS
I M C (kg./m ²)	24.8± 4.3	26.1 ± 4.5	NS
VSG (mm/hr.)	27 ±13.5	28 ± 14	NS
Colesterol (mg./dL)	174 ± 52	152.2 ± 51.5	NS
Triglicéridos (mg./dL)	136.5 ± 64.3	133.3 ± 100.9	NS
HDL (mg./dL)	44.8 ± 13.6	47.2 ± 5	NS
LDL (mg./dL)	111 ± 44.9	101± 04	NS
Índice de Castelli	7.18	6.61	NS

RESULTADOS

Durante el periodo de enero a diciembre del 2006 fueron estudiados 63 pacientes con diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida y un grupo de 61 pacientes negativo a VIH considerado como control. El cuadro 1 muestra su distribución, al sexo masculino con 38 pacientes (61.3%), el sexo femenino 25 pacientes (38.7%), con una edad promedio 36.2 ± 10.3 , índice de masa corporal (IMC) $24.8 \pm .3$, el grupo control fueron 61 pacientes el sexo masculino 36 pacientes (59%), 25 mujeres (41%), con edad promedio 36 ± 10.6 , IMC 26.1 ± 4.5 . El cuadro 2 muestra el análisis de los resultados de las variables en estudio. En ambos grupos se observó que la velocidad de sedimentación globular (VSG) estaba incrementada por arriba del punto de corte (30 mm/hr) en 22 pacientes (34.9%) en los casos y 15 pacientes (24.6%) del grupo control no observándose diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$), se observó que había hipertrigliceridemia en 10 pacientes portadores de VIH (15.8%), resultados muy similares fueron encontrados en el grupo control con 8 pacientes con hipertrigliceridemia para un (13.1%). La variable hipercolesterolemia se observó en 16 pacientes en el grupo de casos (25.4%) y 12 pacientes controles (19.7%). Respecto a comportamiento y distribución de C-HDL baja se observó en 33 pacientes (52.4%) en el grupo con VIH y en 23 pacientes (37.7%) en el grupo control, mostrando el grupo portador de VIH diferencia porcentual considerable pero no significativa. Las C-LDL elevadas se observaron en 23 pacientes (36.5%) en el grupo de los casos, y 10 pacientes del grupo control (16.4%), ($p = 0.011$); el índice de Castelli mayor a 5 se encontró en 17 pacientes (27%) en el grupo de los casos, 11 pacientes controles (18.1%).

Cuadro 2. Factores de riesgo noveles en los grupos de estudio

Variable	Casos (n= 63)	Controles (n= 61)	P
Hipertrigliceridemia	10 (15.8%)	8 (13.1%)	$P > 0.05$
Hipercolesterolemia	16 (25.4%)	12 (19.7%)	$P > 0.05$
Elevación de VSG	22 (34.9%)	15 (24.6%)	$P > 0.05$
HDL	33 (52.4%)	23 (37.7%)	$P > 0.05$
LDL	23 (36.5%)	10 (16.4%)	$P < 0.011$
Índice Castelli	17 (27%)	11 (18.1%)	$P > 0.05$

DISCUSIÓN

Las alteraciones metabólicas de los lípidos son ampliamente encontradas en pacientes con diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida; en la literatura mundial se han publicado estudios como el cardiológico de Helsinki y el

estudio PROCAM en los cuales se asocian estas alteraciones lipídicas con un alto riesgo de enfermedad coronaria; el tratamiento de tales alteraciones lipídicas está actualmente en discusión por la existencia de diferentes mecanismos fisiopatológicos relacionados.^{22,24}

Se ha demostrado que los lípidos y las lipoproteínas forman parte de la inmunidad natural, los cuales sufren algunas variaciones estructurales y metabólicas durante la reacción inflamatoria inespecífica. Como mediadores bioquímicos, los lípidos parecen desempeñar varias funciones en el control de las infecciones; tal es el caso del síndrome de inmunodeficiencia adquirida en donde ha sido observada su participación en la destrucción directa, lisis, neutralización, bloqueo de receptores específicos y de la quimiotaxis. Por todo esto las alteraciones de los lípidos en pacientes con VIH deben ser consideradas en el contexto clínico y el manejo global del paciente.^{7,27}

Es importante considerar que la alteración lipídica más común en nuestro estudio fue la elevación de C-LDL la cual se presenta en un 36.5% de los pacientes con VIH con significancia estadística. Fisiopatológicamente estas pequeñas y densas lipoproteínas son fácilmente oxidadas, estimulan la producción de endotelinas y la proliferación de macrófagos en la pared arterial, mecanismo importante en la génesis de la aterosclerosis^{27,36} ocurriendo esto en etapas tempranas de la enfermedad aun en pacientes portadores asintomáticos con VIH, además ha sido reportada en pacientes con buen control de la enfermedad con óptimo nivel sérico de CD4 como el mostrado en los pacientes de nuestro estudio que presentan una media de 291 de CD4 ubicándose en un grado intermedio según la clasificación actual del control de enfermedades infecciosas CDC (200 a 500/ μ L de CD4).^{14,32}

La elevación de C-LDL se ha relacionado con pacientes con VIH con un buen control de la carga viral, característica encontrada en nuestros pacientes estudiados que presentaron una media de 442.5 copias/ml además, 33 pacientes del estudio se encontraron indetectables por el método convencional recomendado al momento de hacer las mediciones.^{5,34} La hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, y disminución de las lipoproteínas de alta densidad se presentaron en el 15.8%, 24.5 y 52.4%, respectivamente, en los pacientes con VIH, dichas alteraciones lipídicas han sido observadas en la literatura mundial en un 44 a un 55% de los pacientes en etapas tardías de la infección por VIH; se ha reportado en estudios una distribución proporcional de la hipertrigliceridemia y la disminución de HDL con el descenso de CD4 como reflejo de la severidad de la enfermedad y pobre control de la misma; actualmente es considerado en algunos estudios como marcador pronóstico en el curso de enfermedades infecciosas en las que destaca el síndrome de inmunodeficiencia humana.^{6,34}

Además de la relación que existe entre la etapa clínica de la enfermedad y las alteraciones lipídicas ya comentadas se ha demostrado que la terapia antirretroviral administrada durante 6 a 12 meses se asocia a alteraciones de los lípidos. Los estudios realizados previamente demuestran que los pacientes que utilizaron inhibidores de proteasas en el manejo del VIH un aumento del 45 a 78% de alteraciones lipídicas.²⁶ En nuestro grupo de estudio el 37.1% de los pacientes está con un inhibidor de proteasas o combinado, siendo considerado un bajo porcentaje de pacientes con esta terapia y no permite determinar si existe la asociación descrita anteriormente.^{27,29} La velocidad de sedimentación globular mostró un incremento por arriba del punto de corte (30 mm/hr) en 22 pacientes con VIH (34.9%), porcentaje muy similar al encontrado en algunos estudios publicados que asocian el VIH con el incremento de este reactante de fase aguda de la inflamación (29%).³¹ Algunos reportes no han sido muy concluyentes en este punto por

la dificultad para realizar la prueba y las diferentes condiciones clínicas que producen incremento de este reactante.¹⁵ El índice de Castelli encontrado en el 27% de los pacientes con VIH al ser comparado con el grupo control no presentó significancia estadística. En la literatura mundial no existe una relación u asociación con este índice y el estado de la enfermedad pero está siendo considerado para fines terapéuticos de las alteraciones lipídicas.

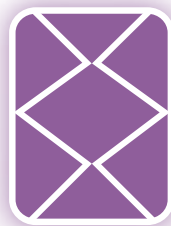
CONCLUSIONES

Las alteraciones metabólicas de los lípidos, la disminución de HDL, el aumento de LDL, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia encontradas en estudios realizados previamente en pacientes portadores de VIH son similares a las mostradas en nuestro estudio, siendo el aumento de LDL la más representativa, asociada a buen control del síndrome de inmunodeficiencia adquirida mostrado al momento por los pacientes.

Bibliografía

1. Martínez E, Gatell JM. Metabolic abnormalities and body fat redistribution in HIV-1 infected patients: the lipodystrophy syndrome. *Curr Opin Infect Dis* 1999; 12: 13-19.
2. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, *et al*. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J AIDS* 2000; 23: 35-43.
3. Gervasoni C, Rodolfo AL, Trifido G, *et al*. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 465-471.
4. Paganelli R, Mezzaroma I, Mazzone AM, Pinter E, Aiuti F. Leptin levels in HIV-positive patients treated with HAART. *AIDS* 1999; 13: 2479.
5. J, Hudson J, Law M, Cooper DA for the PIILR investigators. Osteopenia in a randomized, multicenter study of protease inhibitor substitution in patients with the lipodystrophy syndrome and well-controlled HIV viremia.
6. Dronda F. Riesgo vascular en pacientes con infección crónica por el VIH - 1: controversias con implicaciones terapéuticas, clínicas y pronósticas. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2004;22:40-5
7. Henry K, Melroe H, Huebsch J *et al*. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors (letter). *Lancet* 1998;351:1328
8. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK *et al*. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702-10
9. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body - fat abnormalities in HIV - infected adults. *N Engl J Med* 2005;352:48-62
10. Mauss S, Stechel J, Willers R *et al*. Differentiating hyperlipidaemia associated with antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:189-94
11. Gallant JE, Staszewski AL, Pozniak E *et al*. Efficacy and safety of Tenofovir DF vs Stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3 - year randomized trial. *JAMA* 2004;292:191-201
12. Yeni PG, Hammer MS, Hirsch MS *et al*. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the International AIDS Society - USA Panel. *JAMA* 2004;292:251-65
13. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA *et al*. Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37:613-27.
14. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz N *et al*. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-39
16. Basado en la revisión del 13 de agosto de 2001 del documento "Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents", elaborado por el Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Disponible en: http://www.hivatis.org/guidelines/adult/Aug13_01/pdf/AAAug13S.PDF (acceso el 31 de agosto de 2001).
17. USPHS/IDSA. Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Rev Panam Salud Pública* 2001;10(2):125-138.
18. Joffe BI, Panz VR, Raal FJ. From lipodystrophy syndromes to diabetes mellitus. *Lancet* 2001; 357: 1379-1380.
19. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000; 108: 143-152.
20. Nolan D, Upton R, James I, McKinnon E, Mallal S. Longitudinal analysis of bone mineral density in HIV-infected patients treated with HAART: changes in bone mineral density correlate with change in subcutaneous fat; with an additional independent effect of indinavir therapy to increase bone mineral density. *Antiviral ther* 2000; 5(Suppl.5): 20.
21. Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS* 1998; 12: F37-F39.
22. Carr A, Samaras K, Burton S, *et al*. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-F58.
23. Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, *et al*. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000;

24. Puro V, for the Italian Registry of Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis. Effect of short-course of antiretroviral agents on serum triglycerides of healthy individuals. *AIDS* 2000; 14: 2407-2408.
25. Martínez E, Casamitjana R, Conget I, Gatell JM. Protease inhibitor-associated hyperinsulinaemia. *AIDS* 1999; 12: 2077-2079.
26. Noor M, Lo J, Mulligan K, *et al.* Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative subjects. *Antiviral Therapy* 2000
27. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351: 1881-1883.
28. Martínez E, Gatell JM. Metabolic abnormalities and use of HIV-1 protease inhibitors. *Lancet* 1998; 352: 821-822.
29. Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998; 338: 1281-1292.
30. Magde S, Kinloch-de-Loes S, Mercey D, Johnson MA, Weller IVD. Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: 735-737.
31. Aldeen T, Wells C, Hay P, Davidson F, Lau R. Lipodystrophy associated with nevirapine-containing antiretroviral therapies. *AIDS* 1999; 13: 865-867.
32. Mallal SA, John M, Moore CB, *et al.* Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14: 1309-1316.
33. Moyle G. Mitochondrial toxicity hypothesis for lipodystrophy: a refutation. *AIDS* 2001; 15: 413-415.
34. Kotler DP, Rosenbaum K, Wang J, Pierson RN. Studies of body composition and fat distribution in HIV-infected and control subjects. *J AIDS* 1999; 20: 228-237.
35. Ward DJ, Delancy KM, Moorman AC, *et al.* Description of lipodystrophy in The HIV Outpatient Study (HOPS). San Diego: First International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV 1999 (abstract 14).
36. Wurtz R, Ceaser S. Adipose redistribution in human immunodeficiency virus-seropositive patients: association with CD4 response. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1497-1498.



**Material Médico
Especializado de
Sinaloa, S.A.**

"SU SALUD ES NUESTRO OBJETIVO"

MATERIAL PARA INTERVENCIONISMO CARDIOVASCULAR

MARCAPASOS Y TODO EN GASTROENTEROLOGÍA ENDOSCÓPICA

Granados 26 Nte. Entre Blvd. Madero y Colón. Culiacán, Sinaloa.

Tel/Fax: 713 52 30 / 715 52 24

Cel: 044 (667) 996 97 57