

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNAN - LEON**

HOSPITAL ESCUELA OSCAR DANILO ROSALES ARGUELLO



TESIS PARA OPTAR ALTITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

**FACTORES DE RIESGO DE SINDROME METABOLICO EN PACIENTES CON
VIH/ SIDA ATENDIDOS EN LA CLINICA HEODRA EN ENERO 2010 A
DICIEMBRE 2012.**

**AUTOR: RENE LUCIA ARAUZ JIMENEZ
Residente de medicina interna**

**TUTOR: DR EDGAR DELGADO TELLEZ
Especialista en medicina interna
Toxicólogo
Master en salud publica**

LEON, ENERO 2013.

Resumen:

Fundamento y objetivos: caracterizar la frecuencia de las alteraciones clínicas metabólicas sugestivas del síndrome metabólico en pacientes VIH/ Sida que reciben terapia antirretroviral, atendidos en el HEODRA. Estudio de tipo cohorte. El síndrome metabólico fue definido según los nuevos criterios de la International Diabetes Federación (IDF). **Resultados:** Se analizaron los datos de 163 pacientes, de los que 135 (82.82%) recibían tratamiento antirretroviral; la mayoría (71%) recibía pautas de combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleótidos. La hipertrigliceridemia y las concentraciones bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) fueron los factores observados en un mayor número de casos. **Conclusiones:** La prevalencia de síndrome metabólico en esta cohorte de pacientes con infección por el VIH es baja. Al calcular el riesgo relativo del Síndrome metabólico en la población de estudio se encontró que para la dislipidemia fue de RR:0.9 (IC_{95%}: 0.6-1.4), para la diabetes mellitus fue de RR:8.9 (IC_{95%}: 2.1-38.4) siendo significativa, para la obesidad fue de RR:1.1 (IC_{95%}: 0.6-2.1), para la hipertensión fue de RR:3.4 (IC_{95%}: 0.9-12.4) no siendo significativa y la Terapia antirretroviral fue de RR:1.1 (IC_{95%}: 0.7-1.4) la cual tampoco resultó ser significativa

Palabras claves: síndrome metabólico, VIH; SIDA, terapia antirretroviral, dislipidemia, resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión arterial.

Agradecimiento

A Dios por iluminarme en cada paso que doy.

Al doctor Edgar Delgado que de manera desinteresada tuvo la paciencia y el tiempo para trabajar y enseñarnos

A mi familia por apoyarme en cada momento en especial a mi tío Sergio Mario Arauz.

Y a todas las personas que de una u otra forma colaboraron en la realización de este trabajo

Dedicatoria

A mi hija Michelle Carolina Vallejo quien es razón de mi vida.

A mi mama Luz Marina Jiménez Cuevas ejemplo de bondad y superación.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACIÓN	5
PLANTEAMIENTO DEL		
PROBLEMA	6
OBJETIVOS	7
MARCO TEÓRICO	8
DISEÑO METODOLÓGICO	30
RESULTADOS	34
DISCUSION DE LOS		
RESULTADOS	36
CONCLUSIONES	39
RECOMENDACIONES	40
REFERENCIA BIBLIOGRÀFICA	41
ANEXOS	46

INTRODUCCION

La pandemia de síndrome de inmunodeficiencia humana (sida) se ha convertido en una catástrofe humana, social y económica con consecuencias de largo alcance para los individuos, las comunidades y los países. En el 2010 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que se infectaron con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 2.7 millones de personas en el mundo; 33.4 millones de personas viven con el virus y que dos millones murieron por enfermedades relacionadas con el Sida.¹

Centro América es la sub-región más afectada, después del Caribe, por la epidemia de VIH/Sida, siendo Belice uno de los seis países con la prevalencia de infección por VIH más alta en América Latina, (2%); mientras que Panamá (0.9%), Costa Rica (0,6%), El Salvador (0,6%) y Nicaragua (0,2%) todavía tienen tasas de prevalencia debajo de un 1%.¹

La terapia antirretroviral ha cambiado notablemente la vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tanto adultos como niños. La sobrevida ha mejorado, se requieren menos hospitalizaciones, y la incidencia de infecciones oportunistas ha disminuido a través de la utilización de planes terapéuticos combinados que disminuyen la carga viral o la llevan a niveles indetectables.

Nuevos problemas han surgido, como la aparición de efectos adversos entre ellos alteraciones en el metabolismo de los lípidos tales como aumento en la concentración del colesterol total, colesterol LDL y disminución del HDL, aumento de las concentraciones de los triglicéridos (TG) y la resistencia a la insulina. La importancia de estas alteraciones radica en la fuerte relación que existe entre las alteraciones y la enfermedad cardiovascular en la población general.²

La prevalencia de síndrome metabólico en la población infectada por el VIH en tratamiento antirretroviral oscila entre el 14 y el 25%; aunque existen diferencias importantes en las frecuencias reportadas en las diferentes series de estudios.²

Aunque todavía permanece en discusión el efecto que estos trastornos tendrían en los pacientes con la infección por el VIH, no cabe esperar que resulten diferentes de lo que ocurre en la población general. En el presente estudio se busca encontrar el impacto que la TAR (terapia antirretroviral) ejerce sobre el metabolismo de los lípidos y de la glucosa.

ANTECEDENTES

En mayo 2008 en el hospital universitario de Taiwán se realizó un estudio de corte transversal fue realizada para conocer las características demográficas y clínicas y la terapia antiretroviral en 877 pacientes infectados a VIH. Los resultados De los 877 pacientes, 75.3 % si fuesen homosexuales varones, 80.7 % recibiera TAR y 88.7 % si tuviese cuentas del CD4 >200 cells/mm³. El síndrome metabólico fue diagnosticado en 210 pacientes (26.2 %), el uso de supresores del probromista fue significativamente asociado con la presencia de síndrome metabólico; CI DE 95 % 1.10–2.43).¹

En el año 2006 en el hospital Yucatán de México se realizó un estudio con el objetivo de determinar la prevalencia de los efectos secundarios sobre el metabolismo de los lípidos y la glucosa provocados por TAR, así como el impacto que el uso de los distintos esquemas de antirretrovíricos tiene sobre los lípidos y la glucosa. donde se concluyó que los pacientes con la infección por el VIH que reciben TAR tienen un riesgo aumentado de presentar dislipidemia. A diferencia de lo que informan la mayor parte las publicaciones, las alteraciones de los lípidos se asociaron con más frecuencia al uso de ITRAN (inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleótidos), por lo que se concluye que la patogenia de estas alteraciones no es única y que resulta probable la existencia de un efecto sinérgico entre las distintas familias de fármacos antirretrovíricos y que otros factores del huésped participen en la génesis de estas alteraciones.

A nivel nacional se realizó en

En el 2006, un estudio descriptivo, serie de casos, que evaluó cambios metabólicos por antirretrovirales en pacientes atendidos en el Hospital escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez”, incluyendo 88 pacientes en el período Junio 2003 a Junio 2006. Se reportó un incremento del 13.6% de pacientes con valores de

glucosa mayores a 110 mg/dl al utilizar TAR. No hubo variación en los valores de colesterol HDL, ni pudo demostrarse alteraciones en los triglicéridos. ⁵

En el 2010, Ayerdis Zamora estudió las alteraciones metabólicas en pacientes con VIH que reciben TARR en el hospital Roberto calderón el cual concluyó un 37.9% estaban recibiendo terapia antirretroviral de primera línea que incluía 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos en combinación con un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleótido. En relación a los valores de colesterol total, solamente 1.7% presentaban cifras previas mayores o iguales a 200 mg/dl, mientras que en el control posterior a la TAR se observó un 34.5% con dichos valores $p < 0.005$. ⁶

JUSTIFICACION

Tomando en consideración la morbimortalidad del sida, así como el conocimiento de la terapia antirretroviral, se hace necesario conocer el comportamiento del síndrome metabólico en pacientes que reciben esta terapia con el fin de contribuir a la elaboración de líneas de acción sobre algunos factores asociados a la aparición del síndrome

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de alteraciones clínico – metabólicas sugestivas de síndrome metabólico en pacientes VIH-Sida, que reciben terapia antirretroviral atendidos en la clínica VIH/ sida del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, en el periodo enero 2009 - diciembre 2012?

OBJETIVOS

GENERAL

Caracterizar la frecuencia de alteraciones clínico – metabólicas sugestivas de síndrome metabólico en pacientes Sida, que reciben terapia antirretroviral, atendidos en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, en el periodo enero 2009 - diciembre 2012.

ESPECIFICOS

1. Describir características socio demográficas de la población en estudio.
2. Identificar los esquemas de terapia antirretroviral instaurados en la población en estudio.
3. Calcular el riesgo relativo de síndrome metabólico en la población de estudio.

MARCO TEORICO

La epidemia del sida constituye uno de los principales problemas de salud pública, con repercusiones desastrosas para la humanidad, en el ámbito laboral, social y económico. El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno son parte de las principales intervenciones en la atención integral a las personas con VIH. El reto al elegir las intervenciones consiste en reducir la morbimortalidad y el sufrimiento de las personas.

En los países desarrollados se ha logrado grandes progresos en el manejo por la infección por el VIH con la aparición de la terapia antirretroviral, reflejándose en una reducción notable en las tasas de morbilidad y mortalidad, y por tanto en una mejor calidad de vida en las pacientes con VIH. Estos avances han cambiado la percepción negativa que se tenía del VIH de ser una afección irremediamente mortal, convirtiéndola ahora en una enfermedad crónica tratable

Los beneficios del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que presentan deterioro inmunológico son evidentes y se resumen en una drástica reducción de la incidencia de infecciones oportunistas y de la mortalidad.⁷

La historia natural de la infección por el VIH ha cambiado notablemente con el empleo de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Sin embargo, existen evidencias del efecto adverso del tratamiento sobre el metabolismo lipídico y las alteraciones que se producen en la composición corporal. Al inicio estas se describieron con los inhibidores de proteasas (IP) y, más tarde, con los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleótidos (ITRAN) y los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleótidos (ITRNN).

Pocas intervenciones farmacológicas en medicina han demostrado ser tan eficaces y modificar de tal modo la historia natural de una enfermedad. De hecho, durante varios años tras la generalización del TAR existió una sensación de optimismo sobre el pronóstico de la enfermedad por el VIH, al menos en el mundo occidental. Este optimismo se vió matizado más tarde tras el conocimiento de varios hallazgos fundamentales: la infección por el VIH no se puede erradicar (al menos con los fármacos usados en la actualidad), la lipodistrofia es una complicación del tratamiento muy frecuente y difícil de tratar y, por último, el TAR prolongado se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular (CV).^{7,8,9}

Este último punto se puso de manifiesto poco después de la generalización del TAR, a través de la descripción de casos clínicos de pacientes con enfermedad Cardiovascular no anticipada. Muy pronto se identificó la presencia de un perfil lipídico aterogénico (en especial, aumento del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos) y de resistencia a la insulina en los pacientes que recibían TAR. Los estudios epidemiológicos de registro de la morbimortalidad Cardiovascular relacionada con el TAR en los últimos años han revelado un aumento de la incidencia de enfermedad CV, que se relaciona tanto con los factores de riesgo CV clásicos como con el tiempo acumulado en TAR. Este incremento del riesgo es un efecto relacionado con la acción de los fármacos, bien directamente, bien a través del aumento de los lípidos plasmáticos y de su acción sobre la resistencia a la insulina.

El TAR está compuesto por combinaciones de fármacos con distintos mecanismos de acción y toxicidad, por lo que tampoco es posible atribuir a un solo grupo la responsabilidad de este incremento del riesgo cardiovascular.^{9,10,11}

En la actualidad se describen seis tipos de agentes antirretrovirales en dependencia del bloqueo del ciclo replicativo. Los inhibidores se dividen en: inhibidores de transcriptasa reversa de nucleósidos (ITRN), inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (ITNNR), de la proteasa (IP), de la integrasa (II), de fusión (IF) y antagonistas de receptor de quemoquinas (ARQ). De ellos, los más estudiados son los tres primeros.

Nombre	Dosis	Dosis máxima	Efectos adversos
Inhibidores de la transcriptasa reversa de nucleósidos (ITRNs)			
Abacavir (Ziagen)	300-mg tableta 20-mg/mL oral	600 mg 300 mg	Reacción de hipersensibilidad
Didanosine (Videx)	125-mg, 200-mg, 250-mg, 400-mg con cápsula entérica; 10-mg/mL suspensión	≥60 kg: 400 mg <60 kg: 250 mg	Neuropatía periférica, pancreatitis, náuseas, acidosis láctica
Emtricitabine (Emtriva)	200-mg cápsula; 10-mg/mL oral solución	200 mg o 240 mg (24 mL) oral solución	Toxicidad mínima, hiperpigmentación
Lamivudine (EpiVir)	150-mg, 300-mg tableta; 10-mg/mL oral solución	300 mg o 150 mg	Toxicidad mínima
Stavudine (Zerit)	15-mg, 20-mg, 30-mg, 40-mg cápsula; 1-mg/mL oral solución	≥60 kg: 40 mg <60 kg: 30 mg	Neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica, lipoatrofia, hiperlipidemia
Tenofovir (Viread)	300-mg tableta	300 mg	Náuseas, vómitos, diarreas, cefalea, decaimiento, insuficiencia renal.
Zalcitabine (Hivid)	0,375-mg, 0,75-mg tableta	0.75 mg	Neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica, pancreatitis, estomatitis
Zidovudine (Retrovir)	300 mg tableta, 100 mg cápsula;	300 mg o 200 mg	Náuseas, vómitos, cefalea, decaimiento, anemia, neutropenia

	10 mg/mL oral solución; 10 mg/mL intravenoso		
Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNNs)			
Delavirdine (Rescriptor)	100-mg, 200- mg tabletas	400 mg	<i>Rash</i> , cefalea
Efavirenz (Sustiva)	600-mg tableta; 200-mg cápsula	600 mg	<i>Rash</i> , somnolencia, confusión, alucinaciones visuales
Etravirine (Intelence) ^d	100 mg tableta	200 mg	<i>Rash</i> , náuseas
Nevirapine (Viramune)	200-mg tableta; 10-mg/mL suspensión	200 mg	<i>Rash</i> , hepatitis
Inhibidor de proteasa (IP)			
Atazanavir (Reyataz)	150-mg, 200- mg, 300-mg cápsula	400 mg o 300 mg + ritonavir 100 mg	Hiperbilirubinemia indirecta, prolongación del intervalo PR hiperglicemia
Darunavir (Prezista)	400-mg, 600- mg tabletas	800 mg + ritonavir 100 mg o 600 mg + ritonavir 100 mg	<i>Rash</i> , náusea, diarrea, hiperlipidemia, hiperglicemia.
Fosamprenavir (Lexiva)	700-mg tableta; 50-mg/mL oral suspensión	700 mg + ritonavir 100 mg o 1400 mg o 1400 mg + ritonavir 100-200 mg	<i>Rash</i> , náusea, vómitos, diarrea, hiperlipidemia, hiperglicemia.
Indinavir (Crixivan)	100-mg, 200- mg, 333-mg, 400-mg cápsula	800 mg 800 mg + ritonavir 100-200 mg	Nefrolitiasis, náusea, hiperbilirubinemia indirecta, dislipidemia, hiperglicemia
Lopinavir/ritonavir	200-mg/50-	400	Nausea, vómitos, diarrea,

(Kaletra)	mg tableta 80-mg/20-mg por mL oral solución	mg/100 mg o 800 mg/200 mg	astenia, dislipidemia, hiperglicemia
Nelfinavir (Viracept)	250-mg, 625- mg tabletas	1250 mg PO o 750 mg	Diarrea, dislipidemia, hiperglicemia
Ritonavir (Norvir)	100-mg gelatina suave cápsula 80- mg/mL oral solución	100-400 mg/d Ritonavir: 600 mg	Náusea, vómitos, diarrea, astenia, hiperlipidemia, parestesias , hiperglicemia
Saquinavir (Invirase)	500-mg tableta; 200-mg gelatina dura cápsula	1000 mg + ritonavir 100 mg saquinavir	Náusea, diarrea, cefalea, dislipidemia, hiperglicemia
Tipranavir (Aptivus)*	250-mg gelatina suave cápsula	500 mg + ritonavir 200 mg tipranavir	Hepatotoxicidad, <i>rash</i> , dislipidemia,hiperglicemia , hemorragia intracraneal (raro)
Inhibidor de la integrasa (II)			
Raltegravir* (Isentress)	400-mg tableta	400 mg	Náusea, diarrea, cefalea, dislipidemia, hepatotoxicidad, miopatía y rabdomiolisis
Antagonista del receptor de quemoquina (ARQ)			
Maraviroc (Selzentry)*	150-mg, 300- mg tabletas	300 mg 150 mg	Náuseas ,mareos, altamente hepatotóxico, infección, <i>rash</i>
Fusión inhibidor (FI)			
Enfuvirtide (Fuzeon)*	90-mg/mL para inyección	90 mg SC	Reacción en el sitio de inyección: dolor, eritema, induración y nódulos)

La terapia antirretroviral de alta eficacia ha demostrado a través del tiempo disminución en la morbilidad y en la mortalidad en los pacientes infectados con VIH (9), lo que se ha traducido en un aumento importante de la supervivencia. Sin embargo, su uso clínico ha permitido reconocer la toxicidad asociada a la

medicación; dentro de éstas, las complicaciones metabólicas, las cuales se han convertido en un inconveniente que cada vez cobra más importancia, especialmente, por sus implicaciones a largo plazo con respecto al proceso de aterosclerosis temprana ^{10, 11, 12,13}.

El síndrome metabólico es un conjunto de anormalidades relacionadas entre sí, en los últimos años se ha convertido en una entidad de alto impacto a nivel mundial ya que no sólo predispone al desarrollo de enfermedades como diabetes, hipertensión y dislipidemia, sino que por sí mismo, es desencadenante de la enfermedad cardiovascular, enfermedad que causa el mayor número de muertes a nivel nacional e internacional.

Los reportes encontrados en relación con la prevalencia son variables, éstos dependen de la localización geográfica, la población evaluada, los criterios o definición empleada para determinarla y la metodología de los estudios; se acepta que en Norteamérica entre 25 y 30% de la población general cumple criterios para síndrome metabólico ^{10,11}.

En los pacientes con infección por VIH, los estudios han encontrado prevalencias similares o mayores de síndrome metabólico cuando se comparan con la población general, no existe consenso; actualmente, se reconoce la relación del tratamiento y en especial los inhibidores de proteasa con un aumento en el número de eventos cardiovasculares, datos que fueron demostrados por los estudios del grupo D.A.D. (data collection on adverse events of anti-HIV drugs) ⁸.

En los países industrializados, las personas infectadas sexualmente con VIH, actualmente experimentan tasas de mortalidad similares a la población general en los primeros cinco años luego de la infección; así mismo, se reconoce un exceso en la mortalidad atribuida al VIH que se mantiene de la misma forma como progresa el tiempo con la infección ¹⁴.

Entre los componentes del síndrome metabólico detallamos a continuación

	WHO (1998)	EGIR (1999)	NCEP ATP III (revisión 2005)	IDF(2005)
Presencia indispensable de	RI o DM tipo 2	Hiperinsulinemia Insulina plasmática percentil 75		Obesidad central > 94 cm en hombres y > 80 cm mujer
Criterios	RI o DM más 2 de los 5 criterios	Hiperinsulinemia Mas 2 de los 4 criterios siguientes	Cumplir al menos 3 de los siguientes	Obesidad central más 2 de los 4 siguientes criterios
Obesidad	Índice cadera cintura > 0.90 hombres, > 0.85 en mujeres	Circunferencia de cintura >94 cm en hombres y > 80 cm en mujeres	Circunferencia de cintura >112 en hombres y 88 cm para mujeres	Obesidad central
Hiperglicemia	RI o DM tipo 2	RI	Hiperglicemia ≥ 100 mg/dl	Hiperglicemia ≥ 100 mg/dl
Dislipidemia	Trigliceridemia ≥150 o HDL <35 para hombres y < 39 mg/dl para mujeres	Trigliceridemia ≥177.	Hipertrigliceridemia ≥ 150	Hipertrigliceridemia ≥ 150
Dislipidemia			Colesterol HDL < 40 en hombres y <50 en mujeres	Colesterol HDL < 40 en hombres y <50 en mujeres
HTA	>140/90 mmHg	>140/90 mmHg	Pas >130 mmhg o PAd >85	Pas >130 mmhg o PAd >85
Otros	Microalbuminuria			

DISLIPEMIAS

EFFECTOS DE LA INFECCIÓN POR VIH SOBRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS LIPÍDICOS

Varias investigaciones confirman la presencia de dislipidemia en pacientes con VIH/sida. Esta se caracteriza por el incremento de los Triglicéridos y la disminución de las LDL-c, HDL-c y Colesterol total. Estudios experimentales demuestran la existencia de una asociación entre los cambios lipídicos y la respuesta inflamatoria, en correspondencia con los niveles de Tg y el α -interferón.⁴⁻⁶ La infección por el VIH causa una disfunción en el metabolismo lipídico mediado por citocinas (factor de necrosis tumoral alfa [TFN-alfa, interleuquina-1). Los niveles de interferón alfa (INF-alfa) se elevan particularmente en las últimas fases de la enfermedad, y se presentan con una frecuencia más alta infecciones oportunistas agudas. *Baza* y otros,⁷ asocian la hipertrigliceridemia y la disminución de HDL-c. Otros estudios reportan niveles bajos de LDL-c, ácidos grasos (AG) y elevación de los metabolitos del ácido araquidónico.⁸

El aumento de la síntesis hepática de Tg, la disminución de su catabolismo periférico por disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) y el aumento del TNF-alfa origina hipertrigliceridemia de intensidad variable, útil para el pronóstico del sida. Las citocinas afectan la reesterificación de los AG que se movilizan desde la periferia y junto con el glicerol forman Tg a nivel hepático. Este proceso acompañado de la lipogénesis hepática "*de novo*", constituye un estímulo para la formación y secreción de VLDL.⁸

EFFECTOS DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN LOS LÍPIDOS

La dislipidemia en personas VIH/sida depende de la supresión viral en el momento del estudio, de la respuesta al agente antirretroviral específico que se relaciona con la susceptibilidad genética⁹⁻¹² y de otros factores entre los cuales se

encuentra el empleo de medicamentos, el peso y el estilo de vida.¹¹⁻¹⁶ Los niveles de CT, de Tg y de LDL-c se relacionan con la incidencia de cardiopatía isquémica. La presencia de síndrome metabólico se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad coronaria en estos pacientes.⁵

La aparición de eventos vasculares aterotrombóticos en pacientes jóvenes que recibían la TARGA (que incluían IP), hizo sospechar por primera vez en 1998 que esta terapia inducía un perfil metabólico adverso para el endotelio vascular.^{1-8 15-17} La infección adicional por *Chlamydia pneumoniae* es otro factor de riesgo de deterioro endotelial.¹⁸

Los IP, ITRNN y los ITRAN causan dislipidemia. Los IP producen elevación hepática del HDL-c y de la apo B.¹⁶ Los ITRNN aumentan la síntesis hepática de apo A¹⁷ y los ITRN provocan toxicidad mitocondrial de forma indirecta.

SIGNIFICADO CLÍNICO Y EVALUACIÓN

En las primeras fases de la infección por el VIH, cuando los pacientes se hallan completamente asintomáticos, puede producirse un descenso de los niveles de colesterol HDL. Años más tarde, cuando aparecen las manifestaciones clínicas relacionadas con el VIH, con frecuencia se observa un aumento de los niveles de triglicéridos y de colesterol LDL, y de nuevo un descenso del colesterol HDL. Se trata en general de alteraciones proaterogénicas, aunque se desconocen sus auténticas repercusiones clínicas. Se han propuesto varias teorías para tratar de explicar estas dislipemias, pero hasta ahora se desconoce su verdadera etiopatogenia.

Los inhibidores de la proteasa (IP) son uno de los principales grupos de antirretrovirales, y con frecuencia forman parte del TAR. Estos fármacos pueden aumentar considerablemente de los niveles de triglicéridos y de colesterol LDL.

El mecanismo por el que se producen estos trastornos lipídicos es desconocido; algunos autores creen que podrían estar relacionados con la reconstitución del sistema inmunológico que induce el TARGA, y otros consideran que podrían deberse a la inhibición por parte de los IP del metabolismo celular de los lípidos. Estos medicamentos no parecen modificar los niveles de colesterol HDL.

En la mayoría de pacientes el incremento de los niveles de lípidos es discreto, y probablemente sólo representa un ligero aumento del riesgo de arteriosclerosis. Este efecto adverso parece insignificante comparado con el beneficio que supone el adecuado control de la infección por el VIH. Sin embargo, en algunos enfermos se producen acusadas elevaciones de los triglicéridos y también, aunque en menor medida, del colesterol, lo cual puede tener una mayor trascendencia. En estos casos, especialmente cuando se suman otros factores de riesgo cardiovascular, la adecuada intervención es fundamental.^{12,13,14}

La hipertrigliceridemia también puede favorecer la aparición de pancreatitis. El riesgo de esta enfermedad es especialmente alto en pacientes que toman además otros fármacos sulfametoxazol-trimetoprim o didanosina. Este último es un antirretroviral del grupo de los inhibidores de la transcriptasaanálogos de los nucleósidos (ITAN) .

TRATAMIENTO

Existen guías detalladas para el adecuado tratamiento de las distintas dislipemias en la población general (Tablas II y III). En líneas generales, esas recomendaciones son adecuadas también para los pacientes con infección por el VIH. Sin embargo para estos enfermos son pertinentes algunas consideraciones específicas, que comentamos a continuación.

TABLA II. Recomendaciones para el control del colesterol LDL y del colesterol HDL en adultos en la población en general, adaptadas de la guía ATP III. ¹¹

Factor de riesgo Cardiovascular	Cifras de colesterol LDL deseable	Cifras de colesterol LDL a Partir de las cuales se recomienda ejercicio	Cifras de colesterol LDL a Partir de las Cuales se Recomienda Fármacos
Cardiopatía isquémica	< 100	≥100	≥130
2 o más factores de riesgo	<130	≥130	≥160
o-1 factores de riesgo	<160	≥160	≥190

Tabla III Recomendaciones para el control de los triglicéridos, en adultos en la población general, adaptadas de la guía ATP III. ¹¹

<i>Cifras de triglicéridos</i>	<i>Recomendaciones</i>
150-199	El objetivo principal es el control del colesterol LDL. Dieta si existe sobrepeso Ejercicio físico Añadir a las recomendaciones anteriores un fibrato, ácido nicotínico u otro hipolipemiente Añadir a las recomendaciones anteriores una dieta muy baja en grasas (≤15% de las calorías en grasas)
200-499	
>500	

En todos los pacientes con infección por el VIH deben controlarse periódicamente los niveles de lípidos. Esta recomendación es especialmente importante en quienes toman IP y en quienes presentan dislipidemias antes de iniciar el tratamiento.

En algunos pacientes con infección por el VIH no son aplicables las recomendaciones dietéticas contra las dislipidemias que se emplean en la población general. Por ejemplo, hay enfermos con caquexia y dislipidemias, a los que obviamente no se les puede recomendar que pierdan peso. Por otra parte, las interacciones de los alimentos con los fármacos también pueden dificultar el seguimiento de las dietas recomendables para las dislipidemias. Así, el saquinavir debe tomarse con alimentos ricos en grasas para mejorar su absorción, y el ritonavir es mejor tomarlo con alguna comida para minimizar los trastornos gastrointestinales que produce.^{12,13,14}

Todas estas circunstancias claramente dificultan el seguimiento de cualquier dieta. En estos casos los consejos de un dietista pueden ser útiles para conseguir un equilibrio entre la ingesta calórica adecuada, el tratamiento de la dislipidemias y el tratamiento de la infección por el VIH.

La disfunción hepática es común en los pacientes con infección por el VIH. Ello puede deberse a numerosos factores, como la gran prevalencia de coinfección por los virus de las hepatitis C o B, el etilismo crónico o la toxicidad de los fármacos. Como varios de los medicamentos que se emplean en el tratamiento de las dislipidemias son también hepatotóxicos, se recomienda especial precaución si se emplean dichos fármacos en enfermos con infección por el VIH.

Cuando aparece un efecto secundario de un medicamento, la mayoría de las veces la solución óptima es su retirada. Sin embargo, cuando se trata de un tratamiento esencial, antes de adoptar una decisión deben ponderarse bien los beneficios y los riesgos de mantenerlo.

Esta situación es muy común con el TARGA. En los casos de dislipidemia relacionados con los IP, caben varias posibilidades. Si la infección por el VIH está bien controlada y la dislipidemia no es muy acusada, probablemente lo mejor es mantener el tratamiento y aconsejar dieta y ejercicio físico, si son adecuados para el paciente. Sin embargo si el control de la infección por el VIH es subóptimo, o la dislipidemia es intensa o difícil de corregir, probablemente lo más adecuado es sustituir el IP por un medicamento de otro grupo.^{14, 15,16}

Entre las alternativas a los IP figuran efavirenz y nevirapina, dos inhibidores de la transcriptasa no nucleósidos (ITRN), tenofovir, un inhibidor de la transcriptasa análogo de los nucleótidos (ITRAN), y abacavir, un ITRN (Tabla I).

La hipertrigliceridemia no supone un riesgo cardiovascular de tanta magnitud como la hipercolesterolemia. De cualquier modo, debido al riesgo de pancreatitis que también conlleva, su control es aconsejable en todos los pacientes que la presenten. En enfermos con hipertrigliceridemia y diabetes, el control de la glucemia suele ayudar a reducir los niveles de triglicéridos. También es conveniente que los pacientes con hipertrigliceridemia eviten el alcohol, ya que su ingesta tiende a incrementar los niveles de dichas grasas. La hipercolesterolemia, incluso cuando es ligera, debe tratarse correctamente, ya que su poder aterogénico es muy alto.

Entre las recomendaciones dietéticas figura la reducción de la ingesta de colesterol a menos de 200 mg al día, la reducción de la ingesta de grasas saturadas a menos del 7% del total de calorías diarias y la reducción de las grasas totales a menos del 30% de las calorías totales diarias. Los alimentos con grasas insaturadas, como el aceite de oliva o las nueces, y el ejercicio físico son asimismo útiles para reducir los niveles de colesterol.^{17, 18,19}

En pacientes con hipercolesterolemia severa o con otros factores de riesgo cardiovascular asociados, es necesario seguir estrictamente ese tipo de recomendaciones, y además con frecuencia son necesarios también medicamentos hipolipemiantes. Las estatinas son los fármacos más empleados en el tratamiento de las dislipidemias. Son capaces de reducir los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, y de aumentar los niveles de colesterol HDL. En la población general se ha demostrado que disminuyen la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Atorvastatina parece ser el compuesto más potente del grupo. Los IP inhiben el sistema enzimático del citocromo P-450, que se encuentra principalmente en el hígado. Por esa vía se metabolizan todas las estatinas, excepto pravastatina, que se elimina esencialmente por vía renal. Por ello, se desaconseja la utilización conjunta de los IP con simvastatina y lovastatina, y se recomienda precaución si dichos antivirales se emplean conjuntamente con las otras estatinas. Otros medicamentos de empleo frecuente en la infección por el VIH, como los antibióticos macrólidos y diversos antifúngicos, también pueden presentar interacciones relevantes con las estatinas.^{19,20,21}

El principal efecto secundario de las estatinas es la miopatía. Uno de los compuestos del grupo, cerivastatina, fue retirado del mercado por ocasionar cuadros de rabdomiólisis agudas, en algunos casos fatales, especialmente en enfermos que estaban tomando también fibratos. Cuadros de rabdomiólisis similares se han descrito con prácticamente todas las estatinas, por ese motivo se recomienda precaución al utilizarlas, y se desaconseja su empleo concomitante con fibratos. Las estatinas también pueden ocasionar elevación de las enzimas hepáticas, y deben evitarse en pacientes con hepatopatías. Los fibratos pueden ser útiles en la hipertrigliceridemia. Entre ellos, el más recomendable en pacientes con infección por el VIH es probablemente el fenofibrato, ya que no se metaboliza a través del citocromo P-450, y por tanto las interacciones medicamentosas son menos probables que con otros preparados. No obstante, estos medicamentos con frecuencia ocasionan dispepsia, elevación de enzimas hepáticas y otros efectos secundarios, que restringen considerablemente su utilidad.

Otros grupos de hipolipemiantes son las resinas secuestradoras de ácidos biliares y el ácido nicotínico y sus derivados. Sin embargo la limitada eficacia y los frecuentes efectos secundarios de estos preparados hacen que su utilidad sea limitada en pacientes con otros problemas médicos, como la infección por el VIH.

LIPODISTROFIA Y LIPOATROFIA

SIGNIFICADO CLÍNICO Y EVALUACIÓN

Los pacientes que toman TAR con frecuencia presentan alteraciones en la distribución de la grasa corporal. Entre ellas figura la lipohipertrofia o acúmulo de grasa en las vísceras, la pared abdominal, las mamas tanto del varón como de la mujer, y la parte posterior del cuello (cuello de búfalo); puede tratarse de un proceso generalizado o localizado. Otra modalidad de este proceso es la lipoatrofia o pérdida de la grasa subcutánea de la cara, los glúteos y las extremidades, que suele manifestarse con la aparición de unas venas mucho más prominentes de lo normal. Al conjunto de estos trastornos se le conoce con el nombre de lipodistrofia. Las distintas modalidades de redistribución de la grasa corporal pueden presentarse simultáneamente en un mismo paciente. Se desconoce la verdadera prevalencia de estos procesos, pero se cree que pueden afectar hasta a la mitad de los pacientes que toman TAR de modo prolongado.

La lipodistrofia está relacionada principalmente con los IP, pero la lipoatrofia también se debe, al menos en parte, a los ITRAN, grupo de fármacos utilizado en prácticamente todas las combinaciones de TAR en la actualidad. Los ITRN no parecen influir sobre estos trastornos. Las distintas modalidades de lipodistrofia son más frecuentes en pacientes de mayor edad, con infección por el VIH más avanzada, o con una mejor respuesta al tratamiento con TAR. También son más comunes en mujeres que en hombres y en personas de raza blanca que en las de otras razas. Factores hereditarios también pueden influir en su desarrollo.

El tipo de lipodistrofia depende en parte de la constitución de cada paciente antes de iniciar el tratamiento. Así, las personas delgadas tienden a desarrollar lipoatrofia y las obesas lipohipertrofia. Por ahora se desconocen los mecanismos fisiopatológicos que llevan al desarrollo de la lipodistrofia. Algunos estudios sugieren la participación de diversas citocinas, otros indican una posible alteración del metabolismo hepático de las grasas y otros concluyen que los IP pueden actuar modificando la diferenciación de los preadipocitos^{22,23,24}.

La lipoatrofia puede deberse a la inhibición de la ADN polimerasa gamma mitocondrial por parte de los ITAN. Se ha comprobado la existencia de apoptosis en los adipositos subcutáneos de los pacientes con lipoatrofia. No existe ningún procedimiento sencillo y preciso que pueda recomendarse en la práctica clínica habitual para diagnosticar la lipodistrofia. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son los métodos más fiables para medir la grasa corporal, tanto subcutánea como visceral.

Con la realización de un único corte puede ser suficiente para obtener una evaluación adecuada. Pero por ahora no están bien definidos los valores normales y patológicos, en parte debido a que la distribución normal de la grasa corporal varía con la edad, el sexo y otros factores. En ocasiones resulta especialmente complicado diferenciar la lipoatrofia de la malnutrición.^{22,23,24}

Las medidas antropométricas, como la circunferencia de la cintura, el diámetro sagital o la relación cintura-cadera, son sencillas de determinar, pero tampoco se hallan bien definidos los valores que permiten diferenciar lo normal de lo patológico.

La densitometría, basada en la medición de la absorción de rayos X por los tejidos, es útil para evaluar la grasa subcutánea de la parte distal de las extremidades, pero no proporciona resultados fiables en el abdomen.

Otros métodos como la ecografía o la medición de la impedancia bioeléctrica son también imprecisos y de limitada utilidad.

La lipodistrofia habitualmente no ocasiona ningún problema clínico relevante, pero en algunos casos se ha asociado con sensación de disnea, cefalea, dolores localizados, reflujo gastroesofágico y otros síntomas inespecíficos.

TRATAMIENTO

En ausencia de otras complicaciones metabólicas asociadas, el tratamiento de la lipodistrofia parece innecesario desde el punto de vista clínico. Sin embargo, su efecto cosmético puede ser tan negativo en algunos pacientes, que su presencia nunca puede ser menospreciada. Lógicamente, si se decide tratar el proceso, la primera medida a tomar es la supresión del medicamento responsable.

En pacientes con acúmulo central de grasa que estén tomando IP es aconsejable suprimir estos fármacos, y sustituirlos por efavirenz, nevirapina, tenofovir o abacavir. Con ello parece que no se resuelve el proceso, pero al menos probablemente no avanza más. En pacientes con lipoatrofia que estén tomando estavudina, un ITRAN, es aconsejable suprimir este medicamento, ya que ha sido el más relacionado con ese trastorno.

Generalmente puede sustituirse por otro fármaco del mismo grupo, con lo que suele producirse una resolución parcial del proceso. no obstante existen muchas dudas en este terreno, y es posible que otros ITRAN, e incluso el propio VIH, produzcan también lipoatrofia.^{25, 26, 27}

La dieta no parece influir en el desarrollo o la evolución de la lipodistrofia, por tanto, si no existen otros trastornos metabólicos asociados, no está indicado seguir ningún tipo de dieta en especial. No obstante, en pacientes lipohipertrofia, central

o generalizada, sí que está indicado el ejercicio físico, ya que su realización puede reducir el tejido adiposo.

Diversos medicamentos se han ensayado en el tratamiento de la lipodistrofia. El déficit de andrógenos tiende a producir acúmulo de grasa visceral y resistencia a la insulina. En base a ello se han utilizado testosterona y otros andrógenos en la lipodistrofia, aunque por ahora no han demostrado eficacia alguna. La hormona del crecimiento en dosis suprafisiológicas es capaz de reducir los acúmulos de grasa, tanto abdominales como cervicales. Sin embargo su acción es transitoria, y además posee efectos secundarios, como la intolerancia a la glucosa. Por ello su utilización de modo generalizado no está recomendada.

Algunos estudios realizados en pacientes con infección por el VIH han demostrado cierta eficacia de la metformina en el tratamiento de la hiperglucemia y las dislipemias, y en la reducción de los depósitos de grasa visceral. Por ello, especialmente en pacientes con dichos trastornos metabólicos asociados, puede utilizarse este medicamento como tratamiento de la lipohipertrofia.

Las tiazolidindionas, como rosiglitazona o pioglitazona, parecen capaces de reducir la grasa visceral en pacientes con diabetes tipo 2 y con lipodistrofias de tipo hereditario. Sin embargo, por el momento no existen estudios en pacientes con infección por el VIH que demuestren su eficacia, y por tanto su empleo de modo generalizado no está recomendado.^{22,23,24}

Otra alternativa terapéutica para la lipodistrofia es la cirugía plástica. La liposucción es útil en muchos casos de acúmulos lipídicos, por ejemplo de la pared abdominal. Por otra parte, los implantes de grasa autóloga o de diversos materiales sintéticos, como la silicona o el ácido poliláctico, son útiles en la lipoatrofia. Los resultados iniciales de estos procedimientos son buenos en muchos casos, pero se desconoce la consistencia de los mismos a largo plazo.

HIPERGLUCEMIA

SIGNIFICADO CLÍNICO Y EVALUACIÓN

Antes de existir el TARGA, la hiperglucemia era poco frecuente en los pacientes con infección por el VIH, ya que se trataba de una población predominantemente joven en la que la prevalencia de diabetes es baja. Sin embargo, en la actualidad, se observa intolerancia a la glucosa debida a resistencia a la insulina en hasta el 40% de quienes toman IP. Estos medicamentos también dificultan el control de la glucemia y favorecen la descompensación cetoacidósica en los enfermos que previamente tenían diabetes. Otros medicamentos que pueden ocasionar hiperglucemia son los corticosteroides y la pentamidina, que se utilizan en el tratamiento de algunas infecciones oportunistas, el megestrol, que se emplea como estimulante del apetito en pacientes con enfermedad por el VIH, y la didanosina.

Se define como intolerancia a la glucosa la presencia de unos niveles de glucosa iguales o superiores a 140 mg/dl dos horas después de la administración de 75 g de glucosa por vía oral. Y se define como diabetes mellitus la presencia de unos niveles de glucemia basal iguales o superiores a 126 mg/dl o bien unos niveles iguales o superiores a 200 mg/dl dos horas después de la administración de 75 g de glucosa por vía oral.

Se desconoce la proporción de pacientes con intolerancia a la glucosa que desarrollarán diabetes al tomar IP, pero quienes presentan otros factores de riesgo para tener diabetes tipo 2, como obesidad, probablemente se hallan expuestos a un riesgo especialmente alto.

La resistencia a la insulina se caracteriza por una reducción de la captación de glucosa por parte del músculo y un aumento de la gluconeogénesis por parte del hígado. Se desconoce el mecanismo por el que los IP ocasionan resistencia a la

insulina, pero se cree que pueden actuar inhibiendo la captación celular de glucosa. En personas con infección por el VIH la resistencia a la insulina con frecuencia se asocia con la lipohipertrofia central o visceral y las dislipidemias producidas también por los IP. Más discutible es la asociación de la resistencia a la insulina con la lipoatrofia provocada por los ITAN.

La resistencia a la insulina, incluso sin diabetes, conlleva riesgo cardiovascular, tanto por sí misma, como por su asociación con factores como las dislipidemias, la hipertensión y la trombosis.^{25,26,27}

TRATAMIENTO

En pacientes con infección por el VIH con antecedentes de cualquier trastorno del metabolismo de la glucosa, o con familiares de primer grado de parentesco con diabetes, se recomienda evitar el empleo de IP, en cuyo lugar puede utilizarse efavirenz, nevirapina, tenofovir o abacavir.

El tratamiento de la intolerancia a la glucosa y la diabetes es similar al empleado en la población general. La dieta equilibrada y el ejercicio físico son importantes, e incluso previenen la diabetes en pacientes con intolerancia a la glucosa.

En personas con sobrepeso está indicado adelgazar hasta alcanzar el peso ideal. Si con las medidas anteriores no es suficiente pueden utilizarse medicamentos, especialmente de aquellos que aumentan la sensibilidad a la insulina, como metformina o una tiazolidindiona (rosiglitazona o pioglitazona). Si con ellos el control de la glucemia no es adecuado, puede emplearse insulina, bien sola o bien asociada a los mismos fármacos. Sin embargo, en pacientes con infección por el VIH, no son muy recomendables los medicamentos hipoglucemiantes de otros grupos, como las sulfonilureas o las glitinidas, que actúan estimulando la secreción de insulina.

Si se emplean medicamentos deben tenerse en cuenta sus efectos secundarios y sus posibles interacciones con otros fármacos que puedan estar tomando los pacientes. La metformina puede causar el síndrome de la elevación del ácido láctico, proceso de extremada gravedad que también pueden ocasionar los antirretrovirales, en especial los ITRAN. En pacientes que tomen cualquiera de esos medicamentos, debe vigilarse la posible aparición de síntomas sugestivos de ese síndrome.

En general, en pacientes con niveles elevados de ácido láctico o de creatinina se desaconseja la utilización de metformina. Las precauciones deben ser máximas en quienes toman simultáneamente metformina e ITRAN.^{28,29,30}

HIPERTENSION ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) es, junto con la edad, el tabaquismo, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus, uno de los factores de riesgo cardiovasculares mayores o tradicionales y existe una clara evidencia de su relación causal con el desarrollo de Enfermedad Cerebrovascular (ECV). Es modificable y se puede intervenir terapéuticamente para disminuir el riesgo de morbilidad y de mortalidad por ECV.

Existe una relación continua y gradual entre el aumento de las cifras de presión arterial (PA), y la mortalidad total y cardiovascular. Así, elevaciones de 20 mmHg de PA sistólica y de 10 mmHg de PA diastólica, en individuos entre 40 y 70 años, supone doblar el riesgo cardiovascular. El descenso efectivo de PA reduce de forma clara la incidencia de episodios cardiovasculares.

Las personas con infección VIH tienen mayor riesgo cardiovascular y mayor incidencia de ECV, sobre todo de infarto de miocardio, que la población general sin infección VIH. Este incremento del RCV probablemente es multifactorial:

- El TAR aumenta de forma muy importante la esperanza de vida con el subsiguiente envejecimiento de la población con VIH.
- La prevalencia de tabaquismo es mayor en pacientes con infección VIH que en población general.
- El TAR puede aumentar la prevalencia de algunos factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, como la dislipidemia, la resistencia a la insulina y la diabetes, y dudosamente la HTA.
- El TAR por efecto directo, sobre todo relacionado con inhibidores de la proteasa (IP) puede incrementar el riesgo cardiovascular.
- La propia infección VIH también puede aumentar el riesgo cardiovascular.

La prevalencia de HTA en pacientes con infección VIH varía según estudios, oscilando entre 7 y 26% y, aumenta con la edad. Los factores de riesgo que se asocian significativamente con un incremento de la frecuencia de HTA en personas con infección VIH incluyen: aumento de edad, sexo masculino, exceso de peso o IMC >30, raza afro-americana, cifras mayores de PA basal, colesterol total elevado, resistencia a la insulina y lipodistrofia clínica.^{28,29,30}

DISEÑO METODOLOGICO

Tipo de estudio: cohorte histórica.

Área de estudio: pacientes asistentes a la clínica de VIH/SIDA que asisten a la clínica de infectología HEODRA.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 12 años.
- Pacientes que reciben Terapia antirretroviral por un período no menor de 12 meses.
- Expedientes clínicos que consignen resultados de exámenes de laboratorio, perfil lipídico y química sanguínea, previo al inicio de la terapia antirretroviral y al menos 12 meses posterior al inicio de la misma.

Criterios de exclusión:

- Alteraciones metabólicas previas al inicio de la TAR.
- Expediente con datos incompletos.
- Pacientes sin recibir terapia antirretroviral.

Fuente de información: secundaria a través de una ficha construida para obtener la información del expediente médico.

Instrumento de recolección: para la recolección de la información se elaboro una ficha

Procesamiento y análisis: se procesaron los datos por medio del programa SPSS versión 17. Para el análisis se usó estadística descriptiva frecuencia, medida de tendencia central y dispersión, también se calculó el RR, el intervalo de confianza del 95% y el valor de P. luego se presentó los resultados en tablas y gráficos.

Consideraciones éticas

Previo a la recolección de los datos se solicitó la autorización a las instancias encargadas: director del hospital, al equipo multidisciplinario de la clínica de VIH del HEODRA, así como a los representantes de los pacientes que acuden a esta clínica. Los datos obtenidos fueron de uso únicamente para la investigación asegurando la confidencialidad del informante.

Operacionalización de las variables

Variable	Definición	
Características sociodemográficos		
Edad	Edad en años del paciente	21-30 31-40 41-50 ≥50
Sexo	Característica fenotípica	Femenino Masculino
Estado civil	Condición social establecida	Soltero Casado
Escolaridad	Grado académico alcanzado	Analfabeta Primaria Secundaria técnico Universidad
Aspectos clínicos		
Tiempo de diagnóstico de La enfermedad	Tiempo en años desde que se hizo el diagnóstico	1-2 años 3-4 años 5-6 años
Categoría clínica de la enfermedad	Clasificación clínica de la enfermedad	A1, A2, A3 B1, B2, B3 C1, C2, C3
Aspectos relacionados al tratamiento		
Uso de TAR	Uso de terapia antirretroviral	Si No
Tiempo de inicio de TAR	Años de	1-2 años 3-4 años 5-6 años
Esquema de TAR actual y previo	Combinaciones de fármacos empleados de acuerdo a la recomendación de las guías para inicio de TAR	2 ITRAN + 1 ITRNN 2 ITRAN +1 O 2 IP

Criterios para desarrollar del síndrome metabólico		
Colesterol	Nivel serico de colesterol	>200
Triglicéridos	Niveles séricos de triglicéridos	>150
Glicemia	Niveles séricos de glicemia	>126
HTA	Alteración de las cifras de presión arterial	≥130/85

Resultados

El grupo etáreo predominante fue el de 21-30 años (42.2%) para los pacientes que reciben TAR y para los que no usan TAR el grupo comprendido entre los 21 a 30 años con un 44%.

El sexo más frecuente fue el masculino con 51.9% para los pacientes que no usan TAR y un 68.1% para los que usan TAR.

En la procedencia, la urbana es la más frecuente en los 2 grupos con un 74.1% para los que usan TAR y 66.7 para los que no usan.

La escolaridad más frecuente fue la secundaria (37.8%) para los que usan TAR y con un 81.5% la primaria para los que no usan TAR.

El estado civil más frecuente registrado fue la categoría de soltero con un 81.4% para los casos y un 33.3mm % de los controles (no usan TAR)(Ver Tabla 1).

En cuanto al tiempo de diagnóstico de la enfermedad encontramos que de los 163 pacientes (TAR y no TAR) el 56.7% cumplen menos de 2 años; en cuanto a los que reciben la terapia el 53.3% tiene menos de 2 años de haber iniciado el tratamiento.

De los pacientes que usan terapia antirretroviral el esquema más utilizado es de 2 ITRAN más un ITRN (zidovudina, lamivudina y efavirens) con un 71%. (ver tabla 2).

Al analizar los criterios por separada para síndrome metabólico se obtuvo que la dislipidemia se presentó en un 78.5 % de los pacientes que estaban en terapia antirretroviral, la tendencia de obesidad central fue de 49.6%, solo el 4.4% eran diabéticos y la hipertensión arterial presente en un 6.7% de los casos. Al evaluar los casos que cumplían los 3 criterios se obtuvo que se presentó en 6 casos (4.4%).

Al calcular el riesgo relativo del Síndrome metabólico en la población de estudio se encontró que para la dislipidemia fue de RR:0.9 (IC_{95%}: 0.6-1.4), para la diabetes mellitus fue de RR:8.9 (IC_{95%}: 2.1-38.4) siendo significativa, para la obesidad fue de RR:1.1 (IC_{95%}: 0.6-2.1), para la hipertensión fue de RR:3.4 (IC_{95%}: 0.9-12.4) no siendo significativa y la Terapia antirretroviral fue de RR:1.1 (IC_{95%}: 0.7-1.4) la cual tampoco resultó ser significativa. (Ver Tabla 3).

ANALISIS Y DISCUSION

En general el grupo poblacional con mayor incidencia es el comprendido entre la segunda y tercera década de vida, lo cual se corresponde con los datos estadísticos de otros estudios, esto se debe a que este grupo etareo es más activo sexualmente y ser esta la vía de trasmisión más frecuente. El sexo masculino es el más afectado por tener conducta de riesgo más de 3 parejas sexuales. El bajo nivel educacional constituye un factor de riesgo para adquirir la infección por el virus.

La generación del tratamiento antirretroviral de gran actividad ha supuesto una importante disminución de la morbimortalidad de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, pero, también ha dado lugar a la aparición de efectos adversos a corto y largo plazo, como lipodistrofia, dislipidemias, diabetes mellitus y resistencia insulínica. En los pacientes con infección por el VIH, se ha observado una prevalencia mayor de factores de riesgo cardiovascular que en la población general, y algunas de las alteraciones metabólicas asociadas al TAR, fundamentalmente la obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, valores bajos de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y resistencia insulínica recuerdan al síndrome metabólico, cuya prevalencia también es elevada en la población infectado por el VIH en algunos estudios, aunque no así en otros^{36,37,38}

A pesar de que las nuevas pautas de TARGA son menos iatrogénicas, las alteraciones del perfil lipídico son las primeras en frecuencia. En esta serie, destacan unas frecuencias muy elevadas de hipertrigliceridemia y de HDL bajo que coinciden con estudios previos, según la literatura se asocian más al uso de IP que de ITRAN, lo que difiere de este estudio.³⁸

En relación a los pacientes con diabetes y terapia antirretroviral se encontró que existe una asociación estadísticamente significativa respecto al desarrollo de síndrome metabólico, lo que concuerda con otros estudios en los que se demuestra que a pesar que el TAR incrementa la mejoría clínica en pacientes con VIH al producir una supresión de la carga viral, una mejora en el conteo de CD4 y reducción de la mortalidad e infecciones oportunistas, también ha llevado a un incremento en la disfunción metabólica incluyendo resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemia y lipodistrofia. Un reciente estudio demostró que la diabetes es 4 veces más común en pacientes masculinos infectados con VIH que reciben TAR que en VIH seronegativos, cabe mencionar que de las drogas utilizadas el más frecuente asociado a estas alteraciones son los inhibidores de la proteasa.^{40,41}

En cuanto a la hipertensión arterial, algunos autores han descrito una prevalencia mayor en pacientes infectados por el VIH en TAR que en la población general, pero los datos disponibles son controvertidos. En este estudio de cohorte, la prevalencia no fue superior a la de la población de control; no obstante, a la vista de los resultados, es probable que en esta serie se haya subestimado tanto el diagnóstico, como el tratamiento de la hipertensión arterial.

Se determinó la asociación que pudiera tener la presencia de terapia antirretroviral con el desarrollo de síndrome metabólico, sin encontrar asociación como se ha puesto de manifiesto en otros estudios publicados; no obstante, se recomienda realizar un estudio para evaluar el tipo de terapia antirretroviral específica y la relación con los diversos componentes de síndrome metabólico.^{42,43}

Para finalizar el riesgo de desarrollar síndrome metabólico parece estar relacionado con la infección de VIH, antiretrovirales específicos y la distribución de la grasa corporal. Por otro lado los pacientes con síndrome metabólico y VIH son diagnosticados principalmente a través de bajos niveles de HDL e hipertrigliceridemia, ya que frecuentemente estos pacientes no cumplen con los

criterios para síndrome metabólico a pesar los altos niveles de grasa corporal participando en estas alteraciones debido a la alta prevalencia de lipodistrofia y el sesgo de IMC hacia valores normales podría explicar parcialmente la relativa baja prevalencia del síndrome metabólico en comparación con la población general en los cuales mayores grados de obesidad son encontrados.^{40,41,42,43}

El número de controles es muy pobre lo cual hace que se pueda tener un sesgo de missclassification (Sesgo de selección) ya que en este caso en el curso de la enfermedad ellos pasan a recibir TAR.

CONCLUSIONES

1. La edad más frecuente registrada fue la comprendida de 21-30 años, el sexo masculino, la procedencia urbana y la escolaridad primaria y el estado civil soltero.
2. El esquema TAR mas empleado lo constituyo 2 ITRAN +ITRN.
3. Existe un aumento progresivo de colesterol a través del tiempo en los pacientes que reciben antirretrovirales.
4. La diabetes mellitus resultó el único factor de riesgo significativo para producir Síndrome Metabólico en los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana.

RECOMENDACIONES

1. Utilizar controles Extra hospitalarios para evitar tener un número pequeño como referentes y de preferencia poblacionales.
2. Controlar adecuadamente los factores de riesgo modificables como el peso, la diabetes mellitus para evitar que los pacientes desarrollen SM dado que se encontró una baja incidencia del mismo.
3. Continuar el monitoreo de síndrome metabólico en pacientes VIH que reciben TAR y proporcionarles educación y consejería acerca de este problema.

BIBLIOGRAFIA

1. ONUSIDA. *Joint action for results: UNAIDS Outcome Framework 2009–2011*. Ginebra, Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA), 2010.
2. Martínez Roberto, Trejos Mejía Noé; Alteraciones metabólicas de los antirretrovirales en pacientes atendidos en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez desde Junio del 2003 a Junio del 2006.
3. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 8-13.
4. Lombo B, Villalobos C, Tique. Prevalencia del síndrome metabólico entre los pacientes que asisten al servicio Clínica de Hipertensión de la Fundación Santa Fe de Bogotá. *Rev Col Cardiol* 2006; 12: 472-78.
- 5 Ayerdis Zamora maría José alteraciones clínico metabólicas sugestivas de síndrome metabólico en pacientes VIH sida que reciben terapia antirretroviral atendidos en el hospital escuela Roberto calderón gutierrez en el periodo enero 2009 diciembre 2010.
- 6 Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001; 135: 17-26.
7. Hirsch HH, Battegay M. Lipodystrophy Syndrome by HAART in HIV Infected Patients: Manifestation, Mechanisms and Management. *Infection* 2002; 30: 293-8.
8. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356: 1423-30.

9. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dubé MP, Gerber JG et al. Management of Metabolic Complications Associated With Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 257-75.
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: 1045-52.
11. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-F58. 592 B. *ROCA AN. MED. INTERNA (Madrid)* 44
12. Cheseaux JJ, Jotterand V, Aebi C, Gnehm H, Kind C, Nadal D, et al. Hyperlipidemia in HIV-infected children treated with protease inhibitors: relevance for cardiovascular diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30: 288-93.
13. Chang ES, Tetreault DD, Liu YT, Beall GN. The effects of antiretroviral protease inhibitors on serum lipid levels in HIV-infected patients. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 687-9.
14. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2000; 23: 35-43.
15. Segarra-Newnham M. Hyperlipidemia in HIV-positive patients receiving antiretrovirals. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 592-5.
16. National Cholesterol Education Program. 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.
17. Dubé MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA, Torriani FJ, Hodis HN, et al. HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the adult ACTG cardiovascular disease focus group. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1216-24.

18. Saag MS, Powderly WG, Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, et al. Switching antiretroviral drugs for treatment of metabolic complications in HIV-1 infection: summary of selected trials. *Topics HIV Med* 2002; 10: 47-51.
19. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341: 498-510.
20. Geletko SM, Zuwallack AR. Treatment of Hyperlipidemia in HIVinfected Patients. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 607-14.
21. Barreiro P, Soriano V, Blanco F. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000; 14: 807-12.
22. Falusi OM, Aberg JA. HIV and Cardiovascular Risk Factors. *The AIDS Reader* 2001; 11: 263-8.
23. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 130-9.
24. Gotto AM Jr. Management of dyslipidemia. *Am J Med* 2002; 112 Supl 8A: 10S-18S.
25. Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M et al. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 538-46.
26. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 514-22.
27. Long-Term Investigation with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
28. Panel on Clinical Practices for the Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents.

Ann Intern Med 1998; 128: 1079-100. (Updated 2002 February 4, disponible en <http://aidsinfo.nih.gov>).

29. Mastroianni CM, d'Ettorre G, Forcina G. Rhabdomyolysis after cerivastatin-gemfibrozil therapy in an HIV-infected patient with protease inhibitor- related hyperlipidemia. AIDS 2001; 15: 820-1.

30. Roca B, Calvo B, Monferrer R. Severe Rhabdomyolysis and Cerivastatin-Gemfibrozil Combination Therapy. Ann Pharmacother 2002; 36: 730-1.

31. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV-infected patients receiving HAART. Infection 2002; 30: 26-31

32. Green ML. Evaluation and Management of Dyslipidemia in Patients with HIV Infection. J Gen Intern Med 2002; 17: 797-810.

33. The American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of atherogenesis. Endocr Pract 2000; 6: 162-213.

34. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ Jr. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. AIDS 2001; 15: 1389-98.

35. Reus S, Arroyo E, Boix V, Portilla J. Lipodistrofia e hiperglucemia producidas por inhibidores de la proteasa. An Med Interna (Madrid) 2000;17: 123-6.

36. Jericó C, Knobel H, Montero M, Ordoñez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. Diabetes care 2005;28: 132-7.

37. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, et al. HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. J Acquir Inmune Defic Syndr 2007;45:426-31.

38. Jones CY. Metabolic syndrome in HIV-infected patients: no different than the general population?. Clin Infect Dis 2007; 44: 735-8.

39. Jacobson D, Tang A, Spiegelman D, Thomas A, Skinner S, Gorbah S, et al. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43: 458-66.
40. Mondy K, Overton ET, Grubb J, Tong S, Seyfried W, Powderly W, et al. Metabolic Syndrome in HIV-infected patients from an urban, midwestern US outpatient population. *Clin Infect Dis* 2007; 44:726-34.
41. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007; 30: 113-19.
42. Wand H, Calmy A, Carey DI, Samaras K, Carr A, Law MG, et al. Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS* 2007; 21: 2445-53
43. *Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Fratino P, Bruno R, Filice G.* Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. *Diabetes Care*. 2002;25:1253-4.

ANEXOS

Anexos

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes VIH/sida atendidos en la clínica del HEODRA, enero 2010 a diciembre 2012.

Variables	Uso de TAR (135)		No TAR (27)	
	No	%	No	%
Edad				
21-30	57	42.2	12	44
31-40	42	31.2	8	29
41-50	22	16.3	5	18
> 50	14	10.4	2	9
Sexo				
Femenino	43	31.9	13	48.1
Masculino	92	68.1	14	51.9
Procedencia				
Urbano	100	74.1	18	66.7
Rural	35	25.9	9	33.3
Escolaridad				
Analfabeta	9	6.7	4	14.8
Primaria	50	37	22	81.5
Secundaria	51	37.8	1	3.7
Técnico	-	-	-	-
Universidad	25	18	-	-
Estado civil				
Soltero	110	81.4	12	33.3
Casado	25	18.5	15	66.7

Fuente: secundaria

n=135

Tabla 2. Esquemas utilizados en pacientes con terapia antiretroviral, HEODRA, enero 2010 a diciembre 2012.

Esquema TAR	n=135	%
atz+3tc+efv	96	71
azt+3tc+nev	10	7.4
atz+3tc+lop/ritonavir	16	11.9
tenof+entrancitabir+efv	8	5.9
tenof+entrancitabir+lop/ritonavir	1	0.7
Lopinavir/ritonavir+3tc+efavirens	1	0.7
Tenofovir+avacabir+lopinavir/ritonavir	1	0.7
Tenofovir + DDT+ efavirens	2	2.5

n= 135 Fuente: secundaria

Tabla 3. Riesgo relativo de criterios diagnósticos de síndrome metabólico en pacientes en Terapia antiretroviral en el periodo de estudio.

	Si	SM No	RR	Ic 95%	Valor de p
Dislipidemia					
Si	5	2			
No	122	35	0.9	0.6-1.4	0.69
Diabetes					
Si	2	5	8.9	2.1-38.4	0.001
No	5	152			
HTA					
Si					
No	2 13	5 144	3.4	0.9-12.4	0.06
Obesidad central					
Si					
no	4 80	3 77	1.1	0.6-2.1	0.7
TAR					
si					
no	6 129	1 26	1.1	0.7-1.4	0.06

N= 135 fuentes: secundaria

Gráfico 1. Promedio de peso de pacientes que reciben terapia antiretroviral, HEODRA, enero 2010 a diciembre 2012.

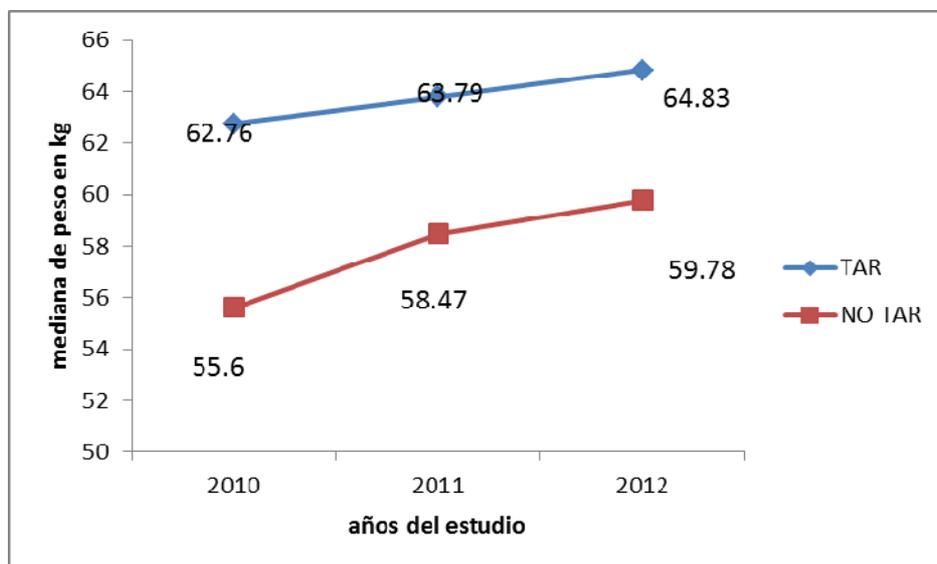


Gráfico 2. Niveles promedio de glicemia comparando pacientes en TAR y noTAR HEODRA, enero 2010 a diciembre 2012.

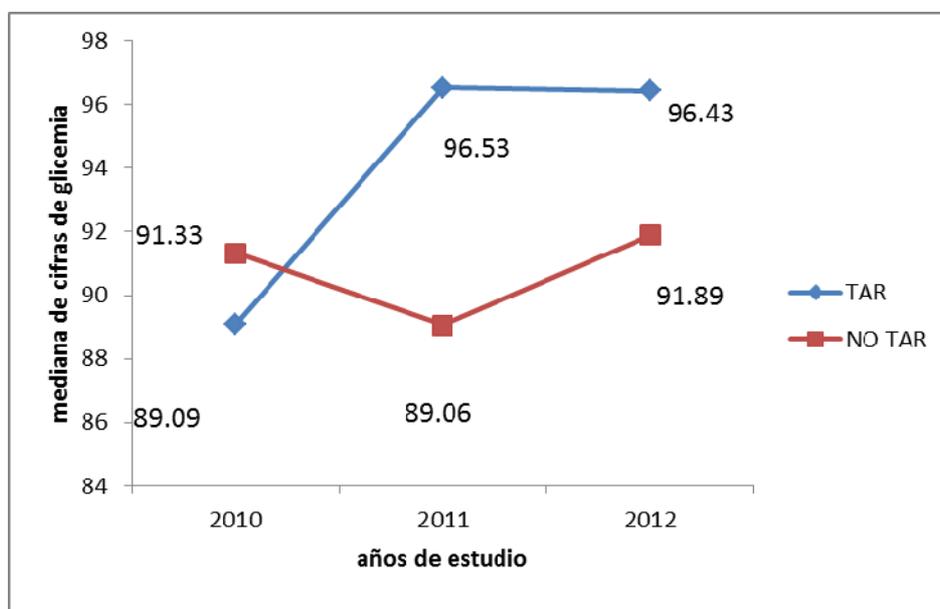


Grafico 3. Niveles promedio de colesterol en pacientes VIH/sida, HEODRA, enero 2010 a diciembre 2012.

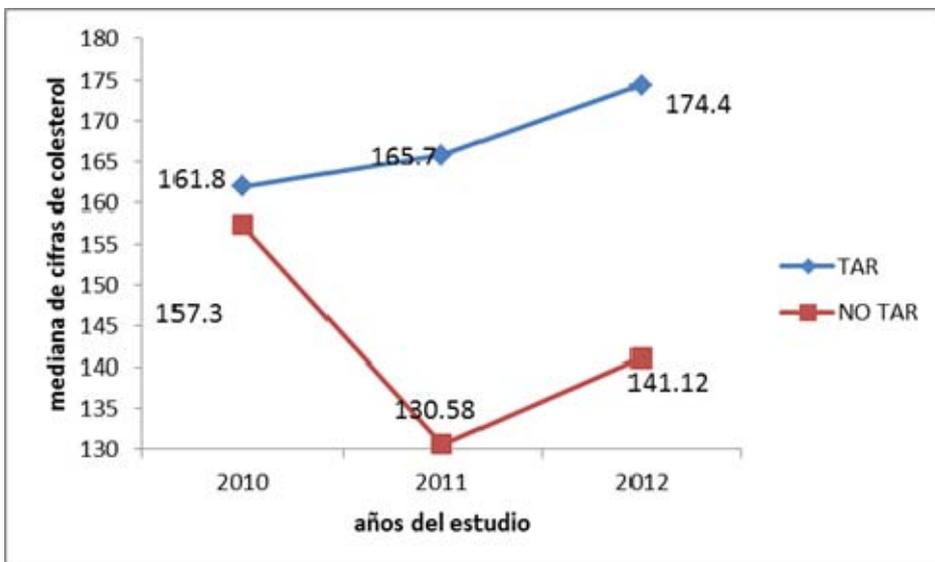
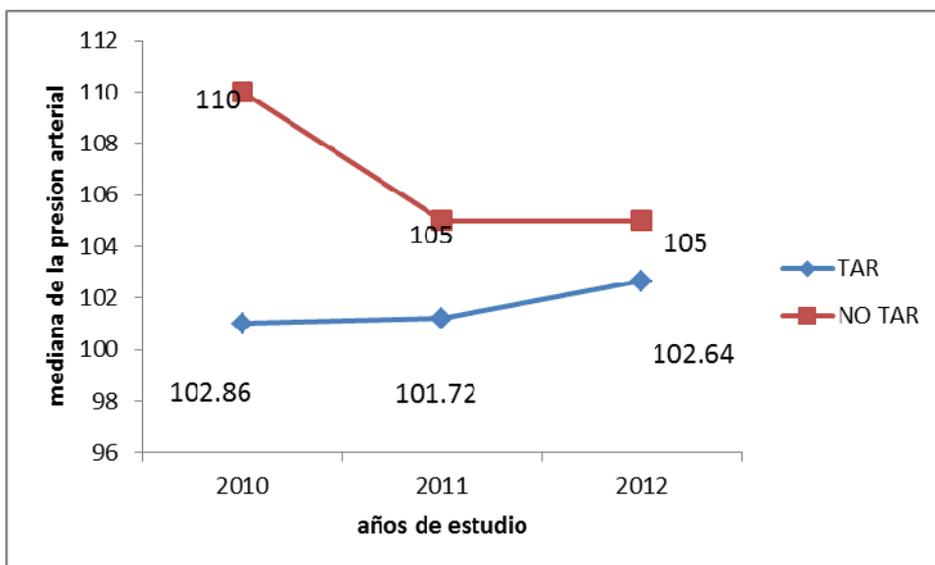


Grafico 4. valores promedio de presion arterial sistolica de pacientes VI..mH / sida, enero 2010 a diciembre 2012.



Anexos

Universidad nacional autónoma de Nicaragua

Unan león

Facultad de ciencias medicas

Ficha de recolección de la información: alteraciones clínicas y metabólicas del síndrome metabólico en pacientes VIH/SIDA atendidos en la clínica del hospital escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, Enero 2010 a Diciembre 2012.

Datos generales

N de ficha_____

Expediente_____

Edad_____

Sexo

Femenino ()

masculino ()

Escolaridad

Analfabeta ()

Primaria ()

Secundaria ()

universidad ()

Procedencia

Urbano ()

rural ()

Estado civil

Soltera ()

Casada ()

Acompañada ()

Variable	2010	2011	2012
Presión sistólica			
Presión diastólica			
Glicemia			
Colesterol			
Triglicéridos			
Ldl			
Hdl			

Tiempo de diagnóstico de la enfermedad

Uso de TAAR

Si ()

no ()

Tiempo de inicio de TAAR

Esquema de TAAR
