

Bujanos Buenrostro Irene*
 Rivera Morales Irma Matilde*
 Ramos Jiménez Javier**
 Erhard Ramírez Alejandro*

Lipodistrofia asociada a VIH y sus complicaciones metabólicas

HIV-associated lipodystrophy and metabolic complications

Fecha de aceptación: enero 2014

Resumen

INTRODUCCIÓN. Con la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) empleada de manera generalizada en la actualidad, se ha reducido de forma considerable la morbitmortalidad relacionada con el VIH. Sin embargo, otros problemas clínicos han emergido, principalmente metabólicos como: intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, diversas dislipidemias y el desarrollo de lipodistrofia.

OBJETIVO. Comparación del perfil metabólico (colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, glucosa sérica) en los pacientes con y sin lipodistrofia con TARAA.

METODOLOGÍA. Es un estudio observacional, transversal, comparativo. La población quedó conformada por pacientes con infección por VIH con al menos 6 meses con TARAA, captados en 2 centros especializados en VIH de Monterrey (Hospital Universitario, ISSSTE y CAPASITS de la SS de N.L.). Se calculó el tamaño de la muestra en 45 sujetos por grupo. Se realizó un cuestionario sobre variables clínicas y antecedentes personales. Se realizó un perfil de lípidos y química sanguínea.

RESULTADOS. Se compararon los valores de LDL, HDL, triglicéridos y glucosa entre los dos grupos de pacientes. Se incluyeron 92 sujetos: 47 con lipodistrofia y se subclasiificaron en los tres tipos: hipotrófica, hipertrófica y mixta; y 45 sin lipodistrofia. Los valores de colesterol total y triglicéridos fueron estadísticamente mayores en el grupo de pacientes con lipodistrofia. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de los parámetros medidos entre los tipos de lipodistrofia.

CONCLUSIONES. La presencia de lipodistrofia en pacientes infectados con VIH en TARAA se asocia a un mayor grado de dislipidemia, lo que puede determinar mayor riesgo de ateroesclerosis y complicaciones cardiovasculares.

Palabras clave: VIH, lipodistrofia, dislipidemia en VIH

Abstract

INTRODUCTION. The widely use of highly active antiretroviral therapy (HAART) has currently reduced significantly HIV-related morbidity and mortality. However, other clinical problems mainly metabolic have emerged as glucose intolerance, insulin resistance, dyslipidemia and lipodystrophy.

OBJECTIVE. Comparison of metabolic profile (LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, serum glucose) in patients with and without lipodystrophy on HAART.

METHODS. An observational, comparative study. The population is made up of patients with HIV infection with at least 6 months with HAART recruited from 3 centers specializing in HIV Monterrey (Hospital Universitario, ISSSTE and CAPASITS). The sample size of 45 subjects per group was calculated. A questionnaire on medical history and clinical variables was performed. Lipid profile and blood chemistry was performed.

RESULTS. LDL, HDL, Triglycerides, Glucose between the two groups of patients was compared. Ninety two subjects were included: 47 with lipodystrophy and subclassified into 3 types: Hypotrophic, hypertrophic and mixed, and 45 without lipodystrophy. The values of total cholesterol and triglycerides were statistically higher in the group of patients with lipodystrophy. No statistically significant difference was found in the values of the measured parameters between types of lipodystrophy.

CONCLUSIONS. The Lipodystrophy in HIV-infected patients on HAART significantly associated with a greater degree of dyslipidemia that can determine increased risk of atherosclerosis and cardiovascular complications.

Keywords: HIV, lipodystrophy, dyslipidemia in HIV

* Departamento de medicina interna del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

** Jefe del Servicio de infectología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

Correspondencia: Dra. Irene Bujanos Buenrostro
 Avenida Francisco I. Madero esquina con Gonzalitos SN, Colonia Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León. CP 64320
 Dirección electrónica: irene_bujanos@hotmail.com

Introducción

Desde el descubrimiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hasta el momento actual, se ha avanzado enormemente en el campo terapéutico de esta enfermedad.¹ Con la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) empleada de manera generalizada en la actualidad, se ha logrado reducir de forma considerable la morbilidad relacionada con la infección por VIH.² A partir de entonces, la supervivencia de los pacientes ha aumentado de manera muy importante, pero la incapacidad de los regímenes TARAA para erradicar la infección, obliga a prolongar el tratamiento de forma indefinida. Esto se acompaña de efectos secundarios a corto y largo plazo; principalmente de tipo metabólico como: la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, diversas dislipidemias, esteatosis hepática y el desarrollo de lipodistrofia.³

Se denomina lipodistrofia asociada a VIH a las alteraciones en la distribución grasa consistentes en acumulación central y pérdida periférica.⁴⁻⁶ Aunque se asume que la etiopatogenia es multifactorial, el tratamiento antirretroviral, especialmente los inhibidores de proteasas (IP) parecen jugar un papel fundamental, pero la propia infección viral y ciertos factores demográficos del propio paciente, como el índice de masa corporal (IMC), el sexo femenino, la raza blanca, mayor edad o severa inmunosupresión pudieran también estar involucrados.⁷

Han tenido que transcurrir años para lograr una definición aceptada del síndrome de LD en el VIH.⁸ La diversidad de sus manifestaciones sugiere que pueda tratarse de varios síndromes, con múltiples factores de riesgo involucrados.^{9,10} Desde su descripción inicial ha englobado tanto alteraciones morfológicas como metabólicas. Todas pueden ocurrir de manera simultánea en el mismo paciente, pero cada componente puede presentarse de forma aislada. Conforme las alteraciones metabólicas van conociéndose mejor (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, resistencia insulínica, hiperlactatemia),^{11,12} el término lipodistrofia tiende a reservarse para las alteraciones morfológicas. Desde la publicación del primer caso¹¹ hasta la actualidad, se han propuesto diferentes teorías que han tratado de explicar la totalidad del síndrome, sin haberlo conseguido hasta el momento.

La lipodistrofia consiste en una distribución anormal de la grasa corporal y se considera que puede adoptar tres formas principales:³

Lipoatrofia: disminución de la grasa subcutánea periférica en extremidades, nalgas y cara (mejillas y región temporal), con/sin prominencia de las venas superficiales en extremidades;

Lipohipertrofia: aumento de la grasa de predominio troncal: dorsocervical, abdominal, mamaria y supraclavicular con/sin aparición de lipomas;

Lipodistrofia mixta: se presentan simultáneamente ambas alteraciones: lipoatrofia y lipohipertrofia.

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.¹³ Se trata en general de alteraciones proaterogénicas, aunque se desconocen sus auténticas repercusiones clínicas.

Las alteraciones lipídicas observadas en los pacientes VIH+ en la etapa post-TARAA son: aumento del colesterol total, LDL, triglicéridos y VLDL, así como descenso del colesterol HDL. Este perfil metabólico conlleva un incremento del riesgo aterogénico, cuyas consecuencias a largo plazo en sujetos VIH+ aún falta determinar.

Estos cambios no suelen acompañarse de cambios en la dieta o el peso del paciente. La dislipidemia se presenta entre el 50 y 70% de los pacientes con TARAA, siendo más frecuente la hipercolesterolemia que la hipertrigliceridemia.^{14,15}

Algunos factores que influyen en la prevalencia y severidad de las alteraciones lipídicas son el estado nutricional del paciente y la presencia o ausencia de sobrepeso u obesidad.¹⁶

Otro factor involucrado en la génesis de las alteraciones lipídicas es el propio VIH. El virus induce la síntesis de productos de inflamación crónica (como el TNF- α), cuya presencia aumenta la formación de triglicéridos y se correlaciona con la elevación de los niveles de colesterol y apo B. Por último, también se piensa que la susceptibilidad genética puede participar en la etiología de estas alteraciones.¹⁷

Estas observaciones clínicas han provocado gran preocupación ya que la dislipidemia en una población con infección por VIH que envejece puede tener implicaciones importantes para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.¹⁸

Material y métodos

El diseño del estudio es observacional, transversal y comparativo. Los pacientes se captaron de 2 centros especializados en VIH de la ciudad: la clínica de VIH del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", la clínica de VIH del ISSSTE y el CAPASITS de la Secretaría de Salud de Nuevo León.

Se calculó un tamaño de muestra de 45 pacientes por grupo. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con infección por VIH con al menos 6 meses en TARAA. Se excluyeron pacientes con infecciones agudas en el último mes, pacientes con interrupción del tratamiento por más de 6 meses y pacientes hospitalizados por cualquier motivo.

Se estableció el diagnóstico de lipodistrofia por un mismo evaluador, siendo éste el investigador principal del estudio, con base en criterios clínicos y clasificándola en cambios hipertróficos, atróficos y mixtos.

Se realizó un cuestionario sobre variables clínicas y antecedentes personales. Se recabaron las últimas determinaciones de sus parámetros virales e inmunológicos. Se determinó el perfil de lípidos y una química sanguínea.

La información se almacenó en una base de datos en el programa Excel 2007 para su análisis inicial y posteriormente se utilizó el programa SPSS versión 18 para el análisis estadístico.

Resultados

Se incluyeron un total de 92 pacientes con diagnóstico de infección por VIH en terapia antirretroviral altamente activa por un tiempo mínimo de 6 meses, la población consistió en 81 hombres y 11 mujeres, con edades desde los 20 hasta los 67 años y con una mediana de 45.5 años de edad. Se dividió la población en 2 grupos, según si presentaban el diagnóstico clínico de lipodistrofia o no, resultando 47 sujetos en el grupo de lipodistrofia y 45 en el grupo sin lipodistrofia. En ambos grupos se observó la misma proporción de hombres y mujeres. ($p = 0.808$).

El tiempo de la infección viral varió desde uno hasta 23 años, con una mediana de 7 años; mientras que el lapso en tratamiento fue de 6 meses a 18 años, con una mediana de 6 años.

En cuanto a los parámetros inmunológicos y virales; el 86% de los pacientes presentaban una carga viral indetectable, el 8% con una carga menor a 400 copias, y el 6% con cargas mayores de 10,000 copias; de los cuales dos tenían más de 100,000 copias. El 57% de los pacientes tenían un conteo de CD4+ entre 200 y 500, el 7% de los pacientes se encontraban con un conteo menor a 200 copias; lo que se traduce en inmunodeficiencia grave y por lo tanto falla terapéutica e inmunodeficiencia grave, lo que los coloca en un riesgo de infecciones oportunistas y elevado riesgo de muerte.

El 49% de los sujetos estudiados ($N = 45$) no presentaron datos de lipodistrofia, mientras que 47 sí la desarrollaron: 19 con manifestaciones atróficas, 9 hipertróficas y 19 con manifestaciones mixtas.

Como se puede observar en el Cuadro 1 el 53% de los sujetos en ambos grupos tenían un IMC mayor de 25. El índice cintura-cadera fue mayor a 0.9 en el 33% de los pacientes con lipodistrofia y 28% en el grupo sin lipodistrofia. El 77% de los pacientes con lipodistrofia presentaban tabaquismo positivo contra el 53% del otro grupo, sin que esto sea estadísticamente significativo. Un mayor porcentaje de pacientes con lipodistrofia tenían más de 5 años desde el diagnóstico de VIH en comparación con el grupo control (75% vs. 47%); además de un mayor tiempo de exposición a la terapia antirretroviral de por lo menos 3 años en contraste con el grupo sin lipodistrofia (77 vs. 53%).

La proporción de pacientes con comorbilidades como diabetes mellitus o hipertensión arterial fue muy baja, es decir, menor al 5%; y presentó la misma proporción en ambos grupos.

Con respecto a los valores de triglicéridos (Cuadro 2) se encontró que el grupo de pacientes con lipodistrofia presentaba niveles séricos mayores que el grupo control, lo que es estadísticamente significativo ($p = 0.020$).

En cuanto al colesterol total (Cuadro 3) el grupo de lipodistrofia presentó niveles séricos más elevados que el grupo contrario, siendo estadísticamente significativo ($p = 0.012$). Aunque el nivel de colesterol LDL es mayor y el de HDL menor en el grupo con lipodistrofia, no se encontró diferencia estadísticamente significativa con el grupo sin lipodistrofia.

Se analizaron los valores de glucosa, BUN, albúmina y creatinina en ambos grupos sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas (Cuadro 4).

Cuadro 1
Demografía

	TOTAL (N = 92)	Con LD	Sin LD	p
Masculinos	81	41	40	0.81
Femeninos	11	6	5	0.80
Edad >50 ^a	31 (34%)	18 (38%)	13 (29%)	0.34
IMC >25	50 (54%)	25 (53%)	25 (53%)	0.99
Índice CC>0.9	61 (67%)	33 (70%)	28 (64%)	0.51
Tabaquismo	55 (60%)	36 (77%)	24 (53%)	0.8

Cuadro 2
Diferencias en el nivel de triglicéridos

Triglicéridos	N	Media	p
Con lipodistrofia	47	255.46 ± 217.05	0.020
Sin lipodistrofia	45	172.93 ± 89.77	

Cuadro 3
Diferencias en el nivel de colesterol

	Colesterol T	LDL >160	HDL<40
U de Mann-whitney	770.000	789.500	821.000
W de Wilcoxon	1898.000	1779.500	1811.000
Z	-2.522	-1.559	-1.678
p	0.012	0.119	0.093

Cuadro 4
Diferencias en la química sanguínea

	Lipodistrofia	Sin lipodistrofia	p
Glucosa	91.63±18.54	89.20±12.37	0.281
BUN	15.97±5.1	12.73±3.88	0.208
Albumina	4.37±0.31	4.37±0.34	0.720

Al hacer un análisis entre los tres tipos de lipodistrofia y el nivel de colesterol total, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

Tampoco hay diferencias significativas en los valores de colesterol LDL, HDL, triglicéridos, BUN, glucosa, albúmina y creatinina entre los tipos de lipodistrofia.

Discusión

En la actualidad existe la preocupación de un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con infección por VIH en terapia antirretroviral altamente activa. Nosotros analizamos un grupo de 81 pacientes masculinos y 11 pacientes femeninos con una mediana de edad de 45 años lo que refleja la proporción esperada en cuanto a género, pero una población mayor en edad, con lo que reafirmamos que la TARAA ha permitido una mayor esperanza de vida en este grupo de pacientes y es una población que está envejeciendo.

La mediana de 7 años en el tiempo de infección y 6 años en el tiempo de tratamiento proyecta una exposición prolongada de la TARAA y habla de la cronicidad de la enfermedad.

La diabetes mellitus, la hipertensión arterial, el sedentarismo y el tabaquismo se encuentran en proporciones similares entre los grupos de pacientes, siendo un pequeño número con diabetes e hipertensión, por lo que no se pueden agregar como factores importantes para el riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes.

Algunos estudios han demostrado una asociación

entre la terapia antirretroviral y el mismo virus de VIH como determinantes en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Por lo que quisimos valorar si en los pacientes con lipodistrofia los valores del perfil de lípidos y química sanguínea presentan diferencias que pudieran tener impacto en el riesgo cardiovascular de los mismos. Al analizar la química sanguínea y el perfil de lípidos de estos pacientes encontramos que en el grupo con lipodistrofia el colesterol total y los triglicéridos fueron significativamente mayores.

Conclusiones

En los pacientes con infección por VIH existe un estado de inflamación crónica que junto con la terapia antirretroviral puede predisponer a un riesgo elevado de enfermedades cardiovasculares.

Además la presencia de lipodistrofia en pacientes infectados con VIH con TARAA favorece que desarrollen hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en mayor proporción que los pacientes con infección por VIH sin lipodistrofia. Lo que puede determinar aún mayor riesgo de ateroesclerosis y complicaciones cardiovasculares.

Sin embargo, se requieren estudios a largo plazo para valorar el riesgo real de desarrollar complicaciones cardiovasculares que impacten en la mortalidad de este grupo de pacientes. Además, se debe mantener una vigilancia estrecha en el desarrollo de dislipidemia y resistencia a la insulina en todos los pacientes con infección por VIH y TARAA.

Referencias

1. Palella F, Delaney K, Moorman A, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. "Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection". *N Eng J Med* 1998; 338: 853-860.
2. Sepkowitz KA. "AIDS-The first 20 years". *N Eng J Med* 2001; 344: 1764-1772.
3. Carr A, Cooper D. "Adverse effects of antiretroviral therapy". *Lancet* 2000; 356: 1423-1430.
4. Hirsch HH, Battegay M. "Lipodystrophy Syndrome by HAART in HIV Infected Patients: Manifestation, Mechanisms and Management". *Infection* 2002; 30: 293-298.
5. Wanke CA. "Epidemiological and clinical aspects of the metabolic complications of HIV infection the fat redistribution syndrome". *AIDS*. 1999; 13:1287.
6. May MT, Sterne JA, Costagliola D, et al. "HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy; a collaborative analysis". *Lancet* 2006; 368:451.
7. Carr A. "HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management". *AIDS* 2003; 17 suppl 1:S141.
8. Carr A, Emery S, Law M, et al. "An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study". *Lancet* 2003;361:726-735.
9. Wanke CA, Falutz J, Shevitz A, Phair JP, Kotler DP. "Clinical evaluation and management of metabolic and morphologic abnormalities associated with human immunodeficiency virus". *Clin Infect Dis* 2002; 34: 248-259.
10. Blanco F, García-Benayas T, Soriano V. "Síndrome de lipodistrofia asociado a la infección por el VIH (I). Características generales y etiopatogenia". *Rev Clin Esp* 2002; 202: 27-31.
11. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. "A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors". *AIDS* 1998; 12: F51-F58.
12. Brinkman K, Hofstede H. "Mitochondrial toxicity induced by nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapyrelated lipodystrophy". *Lancet* 1999; 354: 1112-1115.
13. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. „Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome”. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1045-1052.
14. Crum-Cianflone N, Tejedor R, Medina S, et al. "Obesity among patients with HIV: the latest epidemic". *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22:925.
15. Fauvel J, Bonnet E, Ruidavets JB, Ferrieres J, Toffoletti A, Massip P, et al. "An interaction between apo C-III variants and protease inhibitors contributes to high triglyceride/low HDL levels in treated HIV patients". *AIDS* 2001; 15: 2397-2406.
16. Goujard C, Boufassab F, Deveau C, Laskri D, Meyerh L. "Incidence of clinical lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated during primary infection". *AIDS* 2001; 15: 282-284.
17. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, et al. "Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors". *AIDS* 1999; 13: F63-F70.
18. Hadigan C, Meigs JB, Wilson PW, et al. "Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution". *Clin Infect Dis* 2003; 36:909.