

Guías para el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con VIH/SIDA que reciben TARGA

Benhard Hasbum, Antonio Solano, María Paz León, Ricardo Boza.

Resumen

La dislipidemia es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes infectados por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral. Su manejo se ve complicado por las interacciones entre algunos de las terapias hipolipemiantes y los inhibidores de proteasa. Estas guías buscan facilitar el abordaje de estos casos tanto en el diagnóstico, su clasificación y manejo no farmacológico como farmacológico.

Descriptor: VIH, dislipidemia, estatinas, fibratos, riesgo cardiovascular.

Key words: HIV, dyslipidemia, statins, fibrates, cardiovascular risk

Recibido: 3 de mayo de 2005

Aceptado: 31 de mayo de 2005

Antecedentes

El advenimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) a modificado sustancialmente el perfil de morbi-mortalidad de los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Antes del empleo sistemático de esta terapia las alteraciones metabólicas que con mayor frecuencia se describían en estos pacientes estaban en relación con la diarrea crónica, la desnutrición y el síndrome de desgaste ¹.

La aparición de eventos vasculares aterotrombóticos en pacientes jóvenes que recibían la TARGA, en especial aquellos esquemas que incluían un inhibidor de proteasas, hizo sospechar por primera vez en 1998 que esta terapia podría estar relacionada con la inducción de un perfil metabólico adverso para el endotelio vascular ².

Aunque no existe todavía evidencia concreta que demuestre que la enfermedad cardiovascular es más prevalente en los pacientes con VIH/SIDA que reciben TARGA³, se ha relacionado a esta terapia con la aparición de lipodistrofia, insulino-resistencia, disminución del colesterol HDL, aumento del colesterol LDL y VLDL, así como elevación de los niveles plasmáticos de triglicéridos ⁴.

Según diversos reportes la prevalencia de dislipidemia en pacientes que reciben TARGA alcanza el 60%, siendo en tres cuartas partes de los casos del tipo Fredrickson IV (VLDL alto con LDL normal) ⁵. No se conocen con certeza los mecanismos moleculares implicados en estas alteraciones, aunque se ha relacionado más a los IP y a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos que a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleósidos ⁴. Incluso dentro de cada grupo, se han demostrado diferencias sustanciales entre los diversos fármacos.

La estavudina al ser comparada con el tenofovir produjo una elevación temprana y estadísticamente significativa en los niveles de triglicéridos y colesterol total ⁶. Dentro de los IP el ritonavir, cuando se utiliza a dosis de antirretroviral, ha demostrado las elevaciones más

Abreviaturas: TARGA, terapia antirretroviral de gran actividad; VIH, virus inmunodeficiencia humana; NCEPIII tercer panel de expertos en colesterol; IP, inhibidores de proteasa.

ISSN 0001-6002/2005/47/3/144-147
Acta Médica Costarricense, ©2005
Colegio de Médicos y Cirujanos

marcadas en los niveles plasmáticos de triglicéridos. El atazanavir, IP aprobado recientemente por la Food and Drug Administration de los EEUU, no se reporta que altere el perfil lipídico. El fosamprenavir y el saquinavir tienen un efecto mínimo. La combinación lopinavir/ritonavir no se describe que altere los niveles de HDL, pero afecta negativamente los de triglicéridos y colesterol total ⁷.

Los antecedentes familiares de dislipidemia, los hábitos nutricionales y los niveles de colesterol y triglicéridos antes de iniciar la TARGA se han relacionado con la aparición posterior de dislipidemia ¹.

Abordaje

El tratamiento de la dislipidemia en el paciente con VIH/SIDA es aún objeto de mucha controversia. Existe una carencia importante de estudios prospectivos, placebo controlados que demuestren los efectos del tratamiento hipolipemiente en pacientes con VIH/SIDA. No se ha demostrado que el tratamiento crónico con estatinas, fibratos o una combinación de ambos prevenga eventos cardiovasculares en estos pacientes. Además debe tenerse en cuenta que la TARGA se relaciona a múltiples interacciones farmacológicas, que pueden inactivar su función o aumentar su toxicidad ⁸.

En la evaluación inicial de todo paciente con dislipidemia debe llevarse a cabo una historia clínica completa. Hay que explorar la existencia de antecedentes familiares de dislipidemia que sugieran la presencia de un trastorno genético subyacente (hipercolesterolemia familiar o hiperlipemia familiar combinada) así como la presencia de enfermedades subyacentes (ej. *Diabetes mellitus* tipo-2, hipotiroidismo) y tratamientos farmacológicos (ej. esteroides, retinoides) con potencial deletéreo sobre el

perfil lipídico. La presencia, en la evaluación clínica, de arco senil, lipemia retinalis, xantomas o xantelasmas sugiere la existencia de un trastorno genético ⁹.

No existe una guía específica para la evaluación inicial de la dislipidemia en los pacientes con VIH/SIDA que reciben TARGA. Tampoco existe evidencia de que el estado inflamatorio crónico que se observa en estos pacientes promueva la formación de placas ateromatosas a niveles de colesterol inferiores.

De esta manera, para el abordaje y seguimiento de los pacientes con VIH/SIDA que reciben TARGA y presentan elevaciones séricas de colesterol se recomienda la aplicación de las guías del Tercer Panel de Expertos en Colesterol (NCEP III) donde se clasifica a los pacientes según los factores de riesgo cardiovascular, los niveles de colesterol LDL y las diferentes consideraciones terapéuticas (ver cuadro) ¹⁰.

Se consideran factores de riesgo cardiovascular: hombre > 45 años, mujer > 55 años, colesterol HDL < 40 mg/dl, presión arterial > 140 mg/dl o uso de tratamiento antihipertensivo, tabaquismo e historia familiar de enfermedad coronaria en familiares de primer grado en hombres < 55 años y mujeres < 65 años ⁹.

En lo referente a los triglicéridos, se toman en consideración los siguientes parámetros: elevación límite: 150-199 mg/dl, niveles elevados : 200 – 499 mg/dl y niveles muy elevado : > 500 mg/dl. Cuando existen niveles elevados se indica tratamiento con estatinas si el colesterol no HDL (colesterol total – HDL) supera en 30 mg/dl el nivel límite de LDL para ese paciente. Para los niveles muy elevados se sugiere el empleo de fibratos ⁹.

Cuadro 1. Riesgo cardiovascular establecido por el NCEP III

Categoría	Meta LDL-C	Intervención no farmacológica	Fármacos
Alto riesgo : Enf. Cardiovascular o equivalente † Riesgo a 10 años > 20%	< 100 mg/dl Meta opcional : < 70 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl
Riesgo moderadamente alto : 2 o más factores de riesgo. Riesgo a 10 años 10 a 20%	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl 100 – 129 mg/dl considerar tratamiento farmacológico
Riesgo moderado 2 o más factores de riesgo. Riesgo a 10 años < 10%	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
Bajo riesgo : < 2 factores de riesgo	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl 160 – 189 mg/dl : tratamiento opcional

† : enf. arterial periférica, aneurisma abdominal, enf. arterial carotídea, diabetes
Fuente : Circulation 2004;110:227-39

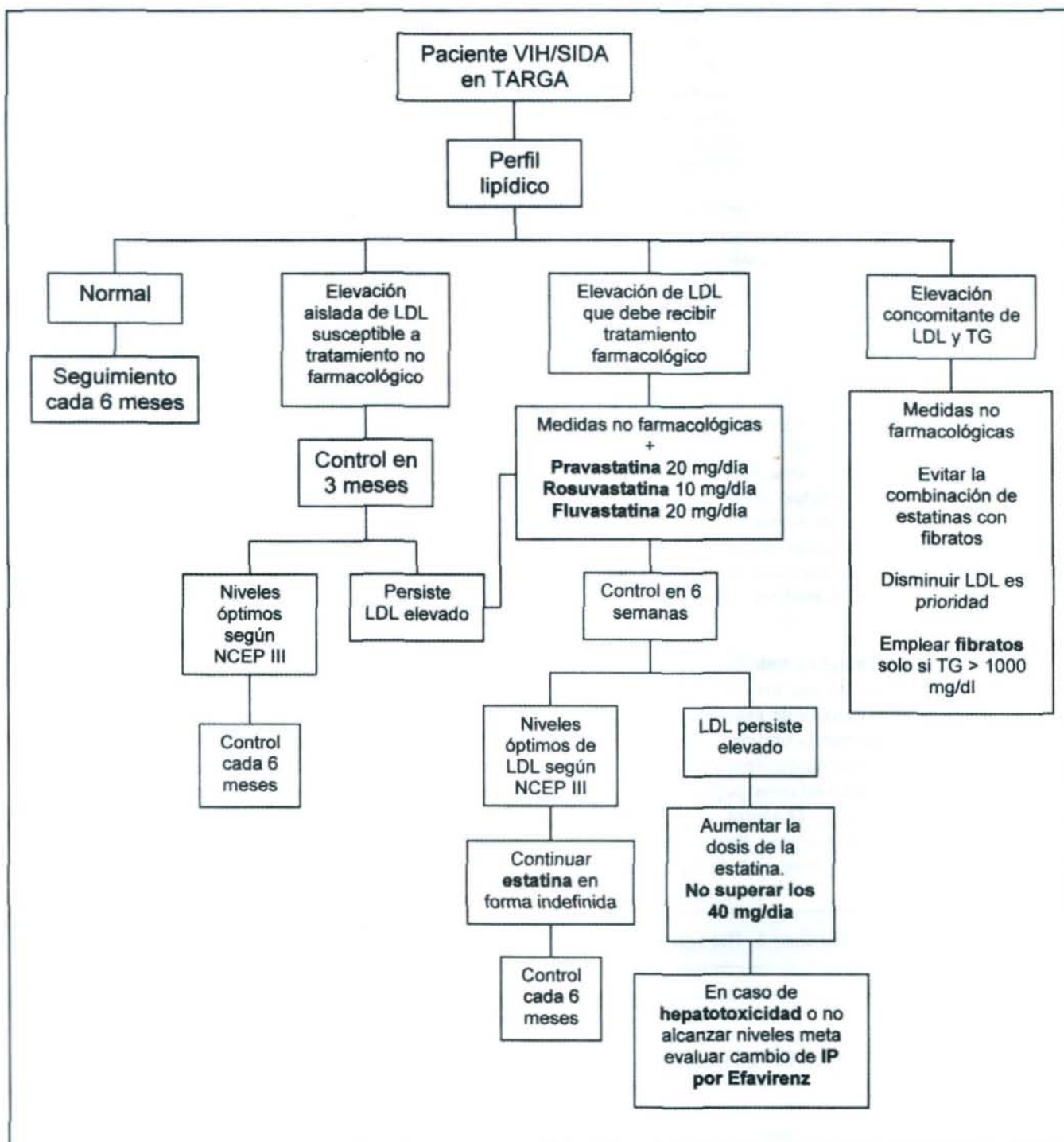


Figura 1. Algoritmo de manejo del paciente VIH con dislipidemia.

Tratamiento no farmacológico

- Implementación de un programa de ejercicio aeróbico regular
- Suspensión del hábito tabáquico
- Moderar el consumo de bebidas alcohólicas
- Evaluar suspensión de fármacos hiperlipemiantes
- Dieta : **carbohidratos** : 50 a 60% del total de calorías diarias (tcd), **proteínas** : 15% tcd, **grasa** : 25-35% tcd (**grasa saturada** : 7% tcd, **grasa polinsaturada** : 10 % tcd, **grasa monoinsaturada** : 20% tcd), < 200 mg/día de **colesterol** y 20-30 gramos de **fibra** por día °.
- Control de enfermedades crónicas concomitantes : diabetes, hipertensión, obesidad, síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo
- La respuesta al tratamiento no farmacológico se evaluará a los 3 meses de su implementación

Tratamiento farmacológico (Figura)

- Todo paciente que reciba TARGA debe tener un control periódico (al menos cada 6 meses) de los parámetros lipídicos
- Existe todavía poca información acerca del uso de las estatinas y los fibratos en el tratamiento de la dislipidemia de los pacientes VIH/SIDA que reciben TARGA
- Existen numerosas interacciones farmacológicas reportadas en los pacientes que reciben TARGA, especialmente por inhibición o inducción de las diferentes isoenzimas del citocromo P- 450
- No se recomienda el uso de secuestradores de sales biliares, ácido nicotínico ni inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimiba)
- Para el tratamiento de la hipertrigliceridemia se recomienda el uso de gemfibrozil, ciprofibrato o fenofibrato
- La lovastatina y la simvastatina no deben combinarse con la TARGA
- El inicio de la terapia farmacológica se hará tomando en cuenta los lineamientos del NCEP III
- Una vez iniciado el tratamiento con estatinas o fibratos deben monitorizarse a los 0, 3, 6 meses y luego cada 6 meses los niveles séricos de transaminasas
- El monitoreo rutinario de los niveles de creatinofostofosquinasa (CPK) no esta recomendado

- El uso concomitante de fibratos y estatinas debe evitarse
- La respuesta al tratamiento farmacológico se evaluará a las 6 semanas de su inicio

Abstract

Lipid disorders are one of the most frequent complications of HIV positive patients receiving antiretroviral treatment. The intervention of these patients is difficult, especially due to the interactions among some lipid lowering drugs and protease inhibitors. The guides presented here are facilitate the diagnosis, classification an aimed to intervention of these patients.

Referencias

1. Dronda F. Riesgo vascular en pacientes con infección crónica por el VIH -1:controversias con implicaciones terapéuticas, clínicas y pronósticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:40-5
2. Henry K, Melroe H, Huebsch J et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors (letter). *Lancet* 1998;351:1328
3. 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
4. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body – fat abnormalities in HIV – infected adults. *N Engl J Med* 2005;352:48-62
5. Mauss S, Stechel J, Willers R et al. Differentiating hyperlipidaemia associated with antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:189-94
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. Grundy SM, Cleeman JI, Bairer 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