

IMPACTO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVA EN LA TENSIÓN ARTERIAL Y EL PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES CON SIDA

Zouain JJ, Mejía M, Beato A, Beato L, Reynoso S, Sepúlveda C, Tolentino M

Resumen: Determinar el impacto de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART) en la presión arterial y el perfil lipídico en pacientes con SIDA. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo prospectivo de corte longitudinal y de fuente primaria en el cual se seleccionaron los pacientes vírgenes a la HAART con diagnóstico de SIDA que acuden al Programa Nacional de Atención Integral del HRUJMCB, que iniciaron la terapia en abril del 2006 y fueron seguidos hasta abril del 2007. A estos se les tomó la tensión arterial y el perfil lipídico al iniciar la terapia y luego una segunda a la 48 semanas de tratamiento, con el fin de determinar el impacto de la HAART en estos pacientes. **Resultados:** La tensión sistólica basal de los pacientes antes de iniciar el tratamiento se obtuvo una media de 109.50 ± 10.17 mmHg y después de 48 semanas de terapia antirretroviral la media fue de 126.05 ± 13.26 mmHg; respecto al efecto de la HAART sobre la tensión arterial diastólica antes del tratamiento se reportó una media de 74.13 ± 8.68 mmHg antes del tratamiento y una media de 85.0 ± 7.51 mmHg luego del mismo. Sobre el perfil lipídico a la valoración inicial la media fue de 144.65 mg/dL para el colesterol, 108.7 mg/dL para los triglicéridos, 95.93 mg/dL para el LDL y 37.34 mg/dL para el HDL. A las 48 semanas de haberse iniciado el tratamiento se obtuvo una media de 179.0 mg/dL para el colesterol, 126.70 mg/dL triglicéridos, 109.94 mg/dL LDL y 42.76 mg/dL para el HDL. **Conclusiones:** La tensión arterial sistólica y diastólica muestran cambios significativos en los pacientes diagnosticados con SIDA que usaron HAART por 48 semanas; esto fue confirmado por la prueba T de Student. El perfil lipídico en los pacientes que usaron HAART por 48 semanas solo mostró cambios significativos en el colesterol.

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es el causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), el cual se ha convertido en una pandemia de gran impacto, debido a su forma de transmisión y a su alta morbi-mortalidad.

La tendencia actual en el tratamiento es la Terapia Antirretroviral Altamente Activa (HAART) que consiste en una combinación de dos inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos y uno no nucleósido o un inhibidor de la proteasa. Sin embargo, estos medicamentos (a largo plazo) provocan efectos secundarios, tales como hipertensión arterial, dislipidemia, resistencia a la insulina, hepatotoxicidad, etc. En el 2005, Santos, J.; Palacios, R.; Ruiz, J.; en España, realizaron

un estudio prospectivo observacional de pacientes diagnosticados con VIH en estado avanzado con HAART. El período promedio de seguimiento fue de 28 meses y las complicaciones relacionadas a la HAART fueron las siguientes: 50% lipodistrofia, 9.7% hipertensión, 22.2% hiperglucemia, 26.4% hipercolesterolemia, 31.9% hipertrigliceridemia y 18.1% de hiperlipidemia mixta¹.

En junio del año 2005 Pujari SN, Dravid A, Naik E & Cols, efectuaron un estudio relacionado con lipodistrofia y dislipidemia en pacientes con HAART, en el oeste de la India, el estudio transversal con 306 pacientes concluyó una alta prevalencia de lipodistrofia, dislipidemia e hipertrigliceridemia en pacientes que tomaron HAART por largo tiempo².

En julio del 2005, R. Jones, S. Sawleshwarkar, C. Michailidis & Cols, realizaron un estudio sobre el impacto de los antirretrovirales en los eventos de hipercolesterolemia y el papel central de los inhibidores de transcriptasa inversa nucleósido en un estudio longitudinal prospectivo con 1,664

José J. Zouain MD, Director del Departamento de Medicina de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Servicio de Psiquiatría de la Clínica Corominas; Maritza Mejía MD, Profesor Asociado de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Servicio de Psicología del Centro Médico Santiago Apostol; Ana Beato MD, Laura Beato MD, Solange Reynoso MD, Carmen Sepúlveda MD, Michelle Tolentino MD.

pacientes donde se concluyó que la edad de inicio de la terapia, los niveles basales de colesterol, el uso de Stavudine y el uso de inhibidores de proteasa son asociados a un elevado riesgo de hipercolesterolemia en la terapia inicial. Además el uso de inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósido con inhibidores de la proteasa también tienen influencia en la producción de hipercolesterolemia³.

En el 2005, Young J., Rickenbach M., Weber R. & Cols, desarrollaron una investigación sobre el perfil lipídico en pacientes nuevos que iban a iniciar la terapia antirretroviral basada en inhibidores de proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido en un estudio tipo cohorte. Sus realizadores tomaron muestras de sangre de 1,065 pacientes por 6 meses a los cuales se les midió la concentración de colesterol y triglicéridos. Este estudio concluyó que, la terapia basada en inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido está asociada con un perfil lipídico más favorable que la terapia basada en inhibidores de proteasa, a la vez que diferentes inhibidores de proteasa están asociados con unos perfiles lipídicos diferentes y ha dado resultados más favorables el uso de Lopinavir que el otro inhibidor de proteasa⁴.

En el año 2006, R. Palacios, J. Santos, A. García & Cols. hicieron un estudio acerca del impacto de la HAART en la presión arterial en pacientes VIH positivos, utilizando un estudio prospectivo con 95 pacientes en el cual se estableció que la presión arterial había aumentado 48 semanas después del uso del HAART y este incremento depende de la edad, del perfil lipídico basal y del estatus inmunológico del paciente⁵.

MÉTODOS

En este estudio fueron incluidos todos los pacientes vírgenes a la HAART con diagnóstico de SIDA que acudieron al Programa Nacional de Atención Integral del HRUJMCB e iniciaron la terapia en abril del 2006 y fueron seguidos hasta abril del 2007. Estos pacientes debían cumplir con los requisitos para el inicio del HAART: Conteo de CD4 menor de 200 cel/mm³ y/o que manifieste una enfermedad oportunista. Además, no debían tener tensión arterial sistólica basal ≥ 140 mm/Hg y/o tensión arterial diastólica basal ≥ 90 mm/Hg y tener el perfil lipídico dentro de los valores considerados normales para el laboratorio que analizó las muestras: Colesterol total 112-200 mg/dl, Triglicéridos 35-149 mg/dl, LDL 0-130 mg/dl, HDL 35-75 mg/dl.

Se procedió a captar los pacientes que acudieron al Programa Nacional de Atención Integral del HRUJMCB que cumplieron

con los criterios de inclusión y exclusión por dos meses y que se les indicó iniciar la terapia antirretroviral altamente activa clasificándolos en dos esquemas como sigue: Esquema 1 (zidovudina, lamivudina y estavudina) y Esquema 2 (zidovudina, lamivudina y efavirenz).

En la consulta se aplicó un formulario con preguntas sobre datos generales, esquema de tratamiento, inicio del mismo y antecedentes familiares. Además, se realizó la medición del peso-talla y del índice de masa corporal junto a la toma de tensión arterial basal.

Para obtener el perfil lipídico basal de los pacientes se le indicó dicha analítica y los resultados fueron remitidos directamente desde el laboratorio para ser incluidos en el formulario de recolección de información de los pacientes.

Para el buen control y seguimiento del paciente durante 48 semanas se procedió a ir a consulta cada tres meses para vigilar la ingesta de los medicamentos por medio de la firma de los pacientes al momento de recibirlos. También se llamó a los pacientes vía telefónica para asegurar el correcto uso de los medicamentos y la realización de sus analíticas. A las 48 semanas se realizó una segunda toma de la tensión arterial y del perfil lipídico.

La información procesada fue incorporada en tablas, cuadros y gráficos y se valoraron la media y la desviación estándar, por tratarse de variables cualitativas.

Las variables utilizadas fueron: tensión arterial, perfil lipídico, sexo, edad, índice de masa corporal, antecedentes familiares de hipertensión y tipo de esquema terapéutico.

Para la significancia estadística de nuestros resultados se utilizó la prueba T de Student en el caso de variables cuantitativas. Esta es una prueba estadística para evaluar si dos grupos difieren entre sí de manera significativa, respecto a sus medias.

RESULTADOS

Al determinar la tensión sistólica basal de los pacientes, antes de iniciar el tratamiento, la media fue de 109.50 ± 10.17 mmHg y después de 48 semanas de terapia antirretroviral la media fue de 126.05 ± 13.26 mmHg. Al aplicar pruebas estadísticas, estos resultados fueron significativos ($P < 0.001$), demostrando un aumento de la tensión arterial sistólica después del uso de la HAART. (Gráfica 1)

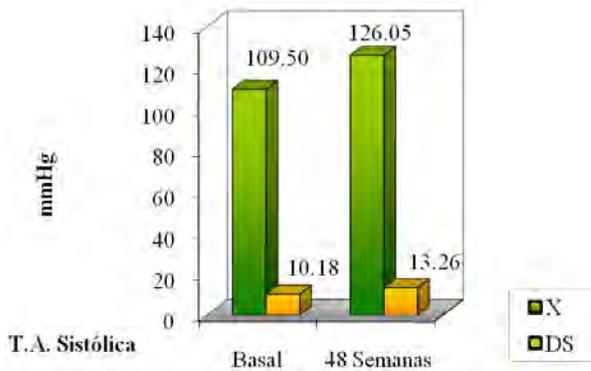


Gráfico 1. Distribución de la Tensión Arterial Sistólica antes y después del tratamiento con HAART por 48 semanas.

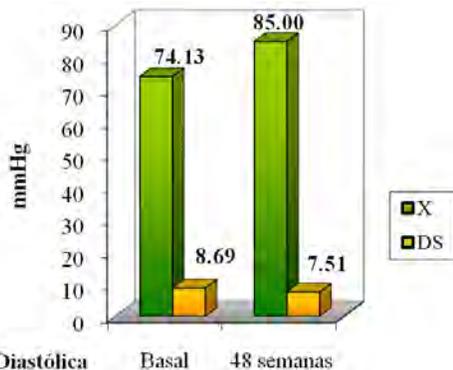


Gráfico 2. Distribución de la Tensión Arterial Diastólica antes y después del tratamiento con HAART por 48 semanas.

Respecto al efecto de la HAART sobre la tensión arterial diastólica, antes del tratamiento, se obtuvo una media de 74.13 ± 8.69 mmHg y una media de 85.0 ± 7.51 mmHg luego del tratamiento, con una P estadísticamente significativa, lo que indica un aumento de este parámetro después de 48 semanas de tratamiento. (Gráfica 2)

Al investigar el cambio de la tensión arterial sistólica (TAS) de acuerdo al sexo, se observó en la población de sexo masculino, previo al inicio del tratamiento, una media de 113.33 mmHg vs 129.94 mmHg luego del tratamiento; mientras que en el sexo femenino se obtuvo una media de 106.36 mmHg vs 123.27 mmHg. La tensión arterial diastólica (TAD) presentó una media en el sexo masculino, previo al tratamiento, de 77.22 mmHg vs 87.22 luego del tratamiento, y en el sexo femenino se registró una media, previo al tratamiento, de 71.59 mmHg vs 83.18 mmHg luego del tratamiento.

La tensión arterial sistólica, en relación con el índice de masa corporal, mostró cambios significativos luego de 48 semanas de tratamiento en los grupos de sobrepeso, normal y bajo peso, no siendo así para el grupo de obesidad, ya que no pudo ser valorable por no tener una población estadísticamente

significativa. Los valores obtenidos para la TAS, previo y posterior al tratamiento, para los 3 grupos mencionados anteriormente, fueron de 111.11 mmHg vs 130.0 mmHg, 109.63 mmHg vs 124.89 mmHg, 105 mmHg vs 125 mmHg respectivamente. La TAD arrojó valores antes y después del tratamiento de 76.66 mmHg vs 87.78 mmHg, 73.89 mmHg vs 83.70 mmHg y 70 mmHg vs 87.50 mmHg.

Al evaluar la tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, con respecto a los antecedentes hereditarios de hipertensión, se observaron cambios en la tensión arterial tanto en el grupo que tenía antecedentes hereditarios con un valor de 108.97 mmHg antes del tratamiento vs 125.93 mmHg después al mismo, en la TAS, como en el grupo sin antecedentes para una media de basal de 110.91 mmHg y una media después de 48 semanas de tratamiento de 126.36 mmHg. En cuanto a la TAD, también hubo cambios significativos en ambos grupos, para una media basal en el grupo con antecedentes de 73.62 mmHg vs 84.14 mmHg, después de 48 semanas, y en el grupo sin antecedentes una media basal 75.45 mmHg vs 87.27 mmHg, después del tratamiento.

Respecto a la variable edad, el grupo de 20 a 39 años de edad, previo al tratamiento, tuvo una tensión arterial sistólica de $108.52 \text{ mmHg} \pm 10.72$ vs $123.41 \text{ mmHg} \pm 12.26$ post tratamiento, con el grupo de 40-59 años la media previa al tratamiento fue de $110.0 \text{ mmHg} \pm 8.9$ vs $128.18 \text{ mmHg} \pm 11.6$ después de 48 semanas de tratamiento, mientras que el último grupo mayor de 60 años la media antes del tratamiento fue de 120.0 mmHg vs $150 \text{ mmHg} \pm 14.14$ post tratamiento, lo que demuestra un cambio estadísticamente significativo para todos los grupos de edades. Al observar los datos obtenidos de la tensión arterial diastólica, se encontró en los 3 grupos de edades antes mencionados una media previo al tratamiento de $73.15 \text{ mmHg} \pm 9.10$, 74.85 ± 6.87 mmHg y 85 ± 7.07 mmHg respectivamente, y 48 semanas después del mismo se obtuvo 84.81 ± 8.02 mmHg, 84.55 ± 6.87 mmHg y 90.0 mmHg, mostrando cambios en todos los grupos y siendo estadísticamente significativo.

Dependiendo del tipo de esquema asignado al paciente, la tensión arterial sistólica, al igual que la diastólica, mostraron cambios estadísticamente significativos, ya que se obtuvo, en el grupo que llevó el esquema #1 una tensión arterial sistólica basal de 102.52 mmHg vs 127.10 mmHg luego del tratamiento, y 109.44 mmHg vs 122.44 mmHg en el grupo que llevó el esquema #2. En cuanto a la TAD, se determinaron valores basales para el grupo con el esquema #1 de 74.04 mmHg vs 85.16 mmHg luego del tratamiento y en el grupo con el

esquema #2, de 74.44 mmHg vs 84.44 mmHg respectivamente, mostrando así cambios en ambas tensiones arteriales.

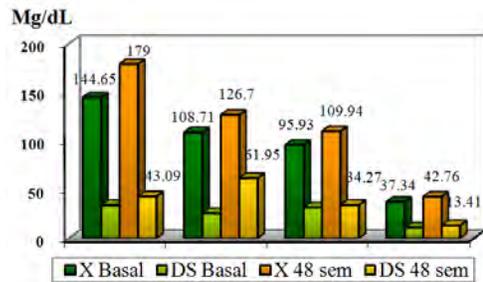


Gráfico 3. Distribución del Perfil lipídico antes y después del tratamiento con HAART por 48 semanas.

Sobre el perfil lipídico, al momento de valorarlo, se obtuvo una media, previo al tratamiento, de 144.65 mg/dl para el colesterol, 108.7 mg/dl triglicéridos, 95.93 mg/dl LDL y 37.34 mg/dl HDL. A las 48 semanas, luego del tratamiento, se obtuvo una media de 179.0 mg/dl para el colesterol, 126.70 mg/dl triglicéridos, 109.94 mg/dl LDL y 42.76 mg/dl para el HDL. Solo hubo significancia estadística para el colesterol con $P < 0.001$ no siendo así para los triglicéridos, LDL y HDL los cuales tuvieron un $P < 0.094$, $P < 0.062$ y $P < 0.054$ respectivamente, lo que indica un aumento en los niveles hemáticos del colesterol pero no en HDL, LDL y triglicéridos. (Gráfico 3)

Al relacionar la edad con el perfil lipídico, se obtuvo un cambio significativo en el colesterol en todos los grupos de edades, con una media antes y después del tratamiento de 152.81 mg/dl vs 187.18 mg/dl (grupo de 20 -39 años), 129.63 mg/dl vs 167.81 mg/dl (40-59 años) y 117 mg/dl vs 130 mg/dl (>60 años); sin embargo, en el HDL, LDL y triglicéridos no hubo significancia estadística alguna.

Al comparar el perfil lipídico con el tipo de esquema utilizado se consiguió un valor basal para el grupo asignado con el esquema #1, en relación al colesterol, de 144.93 mg/dl vs 171.16 mg/dl, y 143.66 mg/dl antes del tratamiento y 206 mg/dl post tratamiento para el grupo con esquema #2, también con relación al colesterol, mostrando así cambios significantes a nivel del perfil lipídico.

DISCUSIÓN

Se demostró un aumento estadísticamente significativo ($P < 0.001$) de la tensión arterial sistólica y diastólica, después del uso de la HAART. Así mismo en el estudio realizado por Palacios⁵, la media de la tensión arterial sistólica obtenida antes

del tratamiento fue de 117.4 mmHg con una desviación estándar de 17.8 mmHg y después del tratamiento se extrajo una media de 133.3 mmHg con una desviación estándar de 18.1 mmHg y se obtuvo una media de 73.4 mmHg de tensión arterial diastólica basal y 82.0 mmHg luego del tratamiento, con una desviación estándar de 11.5 mmHg y 6.5 mmHg respectivamente.

Sobre el perfil lipídico, a las 48 semanas, al momento de compararlo con los valores basales, se encontraron cambios con significancia estadística para el colesterol, con $P < 0.001$, no siendo así para los triglicéridos, LDL y HDL los cuales tuvieron un $P < 0.094$, $P < 0.062$ y $P < 0.054$ respectivamente. R Palacios, J Santos, A García obtuvieron valores basales de 167.9 mg/dl para el colesterol, 105.5 mg/dl LDL, 33.6 mg/dl para el HDL y 165.2 mg/dl para los triglicéridos con una desviación estándar de 57.8 mg/dl, 49.3 mg/dl, 13.3 mg/dl y 87.5 mg/dl respectivamente, y luego de 48 semanas de tratamiento recolectaron los siguientes datos: colesterol 185.1mg/dl, LDL 114.3 mg/dl, HDL 35.2 mg/dl, 207.8 mg/dl con una desviación estándar de 49.4 mg/dl, 45.3 mg/dl, 15.7 mg/dl y 135.3 respectivamente.

Mientras, una investigación realizada por Rose, Honor; Woolley, Ian; Hoy, Jennifer, en el 2006, se contraponen a los resultados obtenidos por esta investigación y a los del estudio anteriormente presentado, donde se obtuvo una media, previa al tratamiento, sobre los componentes del perfil lipídico, que fue de 4.56 mmol/L para el colesterol y post tratamiento fue de 4.89 mmol/L, para triglicéridos fue de 2.39 mmol/L vs 2.33 mmol/L, LDL 2.56mmol/L vs 2.66 mmol/L y para HDL 1.07 mmol/L vs 1.22 mmol/L, donde sí hubo un aumento estadísticamente significativo en parámetros⁶.

El cambio de la tensión arterial sistólica, de acuerdo al sexo, registra un cambio en ambos sexos con respecto a la tensión arterial sistólica y diastólica. En una investigación realizada por B. M. Bergerser, L. Sandvick, O. Dunlop, en el 2003, no hubo diferencia significativa en ambos sexos en pacientes vírgenes al tratamiento y luego de estar expuestos a éste por varias semanas⁷. Al determinar el cambio en el perfil lipídico según el sexo, solo se obtuvieron cambios estadísticamente significativos para el colesterol, con media previa al tratamiento, en el sexo masculino, de 132.6 mg/dL vs 173.88mg/dL luego del tratamiento, y en el sexo femenino, de 154.50mg/dL vs 183.18mg/dL, respectivamente.

Gazzarusi en el 2003, realizaron un estudio relacionando la prevalencia hipertensión de acuerdo a diferentes rangos de edades, donde obtuvieron como resultado una mayor

prevalencia en el grupo mayor de 49 años, con una prevalencia de 50 % con $P < 0.01^8$. En concordancia con los resultados obtenidos en esta investigación donde se demuestra un cambio estadísticamente significativo para todos los grupos de edades.

La tensión arterial sistólica, en relación con el índice de masa corporal, mostró cambios luego de 48 semanas de tratamiento en los grupos de sobrepeso, normal y bajo peso, no siendo así para el grupo de obesidad, ya que no pudo ser valorable por no tener una población estadísticamente significativa. Los datos publicados por Bergersen se contraponen a los resultados de esta investigación, ya que estos autores demuestran que los pacientes vírgenes a la HAART presentaban una menor prevalencia en el aumento de la tensión arterial en comparación al grupo que llevaba la terapia, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa, 21 % vs 18 %, con $P = 0.29^7$.

En relación al índice de masa corporal, el perfil lipídico muestra cambios estadísticamente significativos en los grupos categorizados como normal y sobrepeso dentro del índice de masa corporal en relación con el colesterol, ya que los datos obtenidos antes y después del tratamiento fueron 151.74 mg/dl vs 180.11 mg/dl para el grupo normal, mientras que 121.77 mg/dl vs 172.22 mg/dl para el de sobrepeso.

En base a los resultados obtenidos en esta investigación, se recomienda realizar estudios de mayor envergadura, utilizando cohortes para buscar los riesgos relativos para desarrollar cambios a nivel de la tensión arterial sistólica y diastólica y en el perfil lipídico en pacientes con SIDA que usan HAART. Es importante dar seguimiento a los cambios en la tensión arterial y el perfil lipídico de los pacientes con SIDA que usan HAART y llevar control de estos, a fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Santos, J.; Palacios, R.; Ruiz, J. Study of patients diagnosed with advanced HIV in the HAART era – Omega Cohort. *International Journal of STD & AIDS* 2005, 16: 252-255
2. Pujari SN, Dravid A, Naik E, (et al). Lipodystrophy and dyslipidemia among patients taking first-line, World Health Organization-recommended highly active antiretroviral therapy regimens in Western India. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Jun 1; 39(2): 199-202.
3. R Jones, S Sawleshwarkar, C Michailidis, (et al). Impact of antiretroviral choice on hypercholesterolaemia events: the role of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone. *HIV Medicine* (2005), 6, 396–402.
4. Young J, Rickenbach M, Weber R, (et al). Lipid profiles for antiretroviral-naive patients starting PI- and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV cohort study. *Antivir Ther.* 2005; 10(5) : 585-91.
5. R Palacios, J Santos, A García, (et als). Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naive patients. *HIV Medicine* (2006), 7, 10–15.
6. Rose, Honor; Woolley, Ian; Hoy, Jennifer. HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs. the effect of treatment. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006 (55): 90-95.
7. B. M. Bergersen, L. Sandvik, O. Dunlop, (et al.). Prevalence of Hypertension in HIV-Positive Patients on Highly Active Retroviral Therapy (HAART) Compared with HAART-Naive and HIV-Negative Controls: Results from a Norwegian Study of 721 Patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2003) 22:731–736.
8. Carmine Gazzaruso, Raffae Bruno, Adriana Garzanit, (et al). Hypertension among HIV patients: prevalence and relationship to insulin resistance and metabolic syndrome. *Journal of Hypertension* 2003. 21:1377-1382.