

PREVALENCIA DE DISLIPIDEMIA EN EMBARAZADAS VIH+, BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICACIA

MARCELA AGOSTINI,^{(1, 2)*} LAURA NOCCIOLINO,⁽¹⁾ LUCIANO MIZDRAJI,⁽¹⁾ MÓNICA GUSTAFFSON,⁽¹⁾
SERGIO LUPO^(1, 2)

1) Carrera de Medicina, Universidad Abierta Interamericana, Rosario;

2) Instituto Centralizado de Asistencia e Investigación Clínica Integral (CAICI), Rosario

Resumen

El presente es un estudio de tipo descriptivo realizado en base a las historias clínicas correspondientes a embarazadas HIV(+) bajo TAAE, del Servicio de Obstetricia del Hospital Provincial del Centenario (Rosario), de CAICI (Instituto Centralizado de Asistencia e Investigación Clínica Integral) de Rosario; y del Hospital Escuela "Eva Perón", de la Ciudad de Granadero Baigorria, durante el período comprendido entre el 1º de noviembre de 2003 y el 30 de agosto de 2007. Nuestro objetivo fue conocer la prevalencia de dislipidemia en embarazadas HIV(+) bajo tratamiento antirretroviral (TAAE); reconocer el fármaco antirretroviral que más alteraciones lipídicas produce, saber el tiempo de tratamiento en el cual aparecen dichas alteraciones, e identificar patologías asociadas como pre-eclampsia y pancreatitis. Se arribaron las siguientes conclusiones: a) hay una asociación entre la presencia de dislipidemia y el tratamiento con inhibidores de las proteasas; b) el aumento del colesterol total y triglicéridos se hizo más evidente durante el tercer trimestre, sobre todo en aquellas pacientes cuyo TAAE comenzó antes del embarazo. También se observó que, en dos casos que presentaron pre-eclampsia, esto se asoció a un aumento en los triglicéridos. Ninguna de las pacientes presentó pancreatitis. Más allá de los resultados de este trabajo, es de mucha importancia destacar que la solicitud de un perfil lipídico en embarazadas HIV(+) es de extrema importancia, ya que con ello se podrían prevenir circunstancias letales como la pre-eclampsia.

Palabras clave: dislipidemia; embarazadas; HIV; tratamiento antirretroviral; pre-eclampsia; pancreatitis

PREVALENCE OF DYSLIPIDEMIA IN HIV+ PREGNANT WOMEN, UNDER HIGH-EFFECTIVENESS ANTI-RETROVIRAL TREATMENT (HEAT)

Summary

This is a descriptive study based on clinical histories corresponding to HIV(+) pregnant women under HEAT, from the Obstetrics Service, Centenario Provincial Hospital (Rosario), the Centralized Institute of Attention and Integral Clinical Investigation (CAICI) of the city of Rosario; and the School Hospital "Eva Perón", of Granadero Baigorria City (province of Santa Fe, Argentina), from November 1st, 2003 through August 30th, 2007. Our objective was to ascertain the prevalence of dyslipidemia in HIV(+) pregnant women under high-effectiveness anti-retroviral treatment (HEAT); to

* Correo electrónico: magostini@citynet.net.ar

recognize the anti-retroviral drug producing more lipid alterations; to determine when these alterations appear; and to identify associated pathologies such as pre-eclampsia and pancreatitis. We arrived to the following conclusions:

We found an association between the presence of dyslipidemia and treatment with protease inhibitors; the rise of total cholesterol and triglycerides was more evident during the third trimester, especially in those patients whose HEAT began before pregnancy. In two cases with pre-eclampsia, it was associated with an increase in serum triglycerides. None of the patients presented pancreatitis. It is important to order a lipid profile in HIV(+) pregnant women. In some cases with dyslipidemia it would be possible to prevent lethal complications, such as pre-eclampsia.

Key words: *dyslipidemia; pregnancy; HIV; anti-retroviral therapy; pre-eclampsia; pancreatitis.*

INTRODUCCIÓN

La dislipidemia es la alteración de los niveles de lípidos en sangre, ya sea por una elevación del colesterol total, del colesterol LDL o de los triglicéridos, o por una disminución del colesterol HDL. Este desorden lipídico, debido a su acción aterogénica, es considerado uno de los principales factores de riesgo para eventos cardiovasculares, como por ejemplo el infarto agudo de miocardio; además, predispone a padecer ciertas enfermedades durante el embarazo, tales como la pre-eclampsia y la pancreatitis.^{1,2}

En la gestación, el metabolismo lipídico presenta variadas alteraciones, traducidas en un aumento significativo de los lípidos sanguíneos.³⁻⁶ En embarazadas afectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+), además de estas alteraciones, se les agrega un factor coadyuvante: la dislipidemia producida como efecto adverso del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TAAE)⁷ la cual se produce en 33-75% de los pacientes en tratamiento⁸ y se encuentra dentro de un síndrome denominado lipodistrofia.^{9,10}

La transmisión vertical sigue siendo la principal forma de contagio de la mayoría de los niños que adquieren esta infección. Sin embargo, en las embarazadas que realizan TAAE esta transmisión disminuyó a cifras inferiores al 2%.¹¹⁻¹³ La transmisión vertical puede ocurrir durante el embarazo (intrauterina), durante el parto (intra-parto) o posterior al parto a través de la lactancia materna (post-parto).

El VIH puede producir diferentes alteraciones durante la gestación; se habla de un aumento en la incidencia de partos pre-término y de niños con bajo peso al nacer. La infección por VIH no parece ser una causa

de aborto espontáneo, sin embargo, la mayor parte de los informes publicados sugieren una tendencia en esa dirección. En un gran estudio realizado en Malawi 6.605 mujeres fueron evaluadas de manera consecutiva para VIH, y las mujeres seropositivas comunicaron con más frecuencia que las seronegativas antecedentes de aborto espontáneo (15% versus 7%).¹¹

Desde la introducción del TAAE, las tasas de transmisión perinatal bajaron del 15-25% al 2%.⁹

En un trabajo realizado en Roma, entre los meses de julio y agosto de 2006, en el que se investigó el potencial efecto del tratamiento antirretroviral y la evolución de los lípidos durante el embarazo, se obtuvo como resultado un aumento progresivo y significativo de los lípidos durante la gestación en relación con la utilización de inhibidores de las proteasas.⁷

El aumento progresivo de lípidos en la población general, además de las alteraciones cardiovasculares que trae aparejadas, produce diferentes complicaciones durante la gestación que ponen en riesgo no sólo la adherencia al tratamiento, sino también el aumento en la morbi-mortalidad materno-fetal. Estudios realizados en diferentes países demuestran la asociación entre hiperrigliceridemia y complicaciones durante la gestación, tales como la pancreatitis^{2,14} y la pre-eclampsia.¹

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó adelante un estudio de tipo descriptivo sobre la base de las historias clínicas correspondientes a embarazadas VIH+ bajo TAAE, del Servicio de Obstetricia del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, del CAICI (Instituto Centralizado de Asistencia e Investigación Clínica Integral) de la ciudad de Rosario;

y del Hospital Escuela “Eva Perón”, de la Ciudad de Granadero Baigorria (provincia de Santa Fe, Argentina), durante el período comprendido entre el 1º de noviembre de 2003 y el 30 de agosto de 2007.

La muestra quedó conformada por la totalidad de 29 embarazadas VIH+ bajo TAAE. Se analizó el esquema antirretroviral recibido y el momento del inicio (previo al embarazo o durante el mismo). Se estudiaron los valores de laboratorio de los lípidos en ayunas realizados durante los controles en cada trimestre. Se evaluó la presencia de patologías asociadas durante el embarazo como pre-eclampsia y pancreatitis.

Tabla I
Distribución de las frecuencias absolutas y relativas del tipo de tratamiento recibido en la población estudiada.

Tratamiento antirretroviral		
	f	%
INTI	6	20,7%
2 INTI	4	13,8%
INTI + IP	5	17,2%
2 INTI + IP	2	6,9%
INTI + 2 IP	1	3,4%
2 INTI + 2 IP	1	3,4%
INTI + INNTI	3	10,3%
2 INTI + INNTI	7	24,1%
Total	29	

INTI: Inhibidores Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa.
IP: Inhibidores de Proteasas.
INNTI: Inhibidores No Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa.

RESULTADOS

De las 29 embarazadas VIH+, 17 ya se encontraban bajo tratamiento y el resto lo iniciaron en el transcurso del embarazo (Tabla I). En 25, los niveles de colesterol total eran menores a 200 mg/dl antes del embarazo. Durante el mismo la colesterolemia aumentó en 18 casos (62,1%), siendo el mayor incremento durante el 3er. trimestre en 12 mujeres, en el 1er. trimestre en 2 y en el 2º trimestre en 4.

Los niveles de triglicéridos previos al embarazo eran menores a 150 mg/dl en 25; el mayor aumento se observó en el 3er. trimestre en 15 embarazadas.

La totalidad de pacientes que utilizaron inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) + un inhibidor de la proteasa (IP) (n= 5), INTI+2IP (n= 1) y 2INTI+2IP (n= 1) presentaron incremento del colesterol total durante el embarazo (Tabla II).

La totalidad de pacientes que utilizaron INTI+2IP (n=1) y 2INTI+2IP (n=1) presentaron incremento de los triglicéridos durante el embarazo (Tabla III).

Del total de pacientes que iniciaron TAAE antes del embarazo (n= 17), el 70,6% presentó aumento del colesterol total. Doce comenzaron TAAE durante el embarazo, y el 50% presentó aumento del colesterol total.

17 embarazadas recibieron TAAE antes del embarazo y el 82,4% presentó aumento de los triglicéridos. Doce lo iniciaron durante el embarazo, durante el cual 33,3% presentó aumento de los triglicéridos.

Dos pacientes (6,9%) desarrollaron pre-eclampsia. No hubo casos de pancreatitis en la población estudiada.

Tabla II
Distribución de las frecuencias absolutas y relativas del tipo de tratamiento antirretroviral en relación a las variaciones del nivel de colesterol total durante el embarazo en la población estudiada.

Tratamiento antirretroviral y colesterol total							
	el colesterol aumentó		se mantuvo igual		disminuyó		Total
	f	%	f	%	f	%	
INTI	1	16,7%	1	16,7%	4	66,7%	6
2 INTI	3	75,0%	0	0,0%	1	25,0%	4
INTI + IP	5	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	5
2 INTI + IP	1	50,0%	1	50,0%	0	0,0%	2
INTI + 2 IP	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	1
2 INTI + 2 IP	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	1
INTI + INNTI	1	33,3%	1	33,3%	1	33,3%	3
2 INTI + INNTI	5	71,4%	1	14,3%	1	14,3%	7
Total	18		4		7		29

INTI: Inhibidores Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa.
IP: Inhibidores de Proteasas.
INNTI: Inhibidores No Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa.

DISCUSIÓN

Desde la introducción del TAAE durante el embarazo, el porcentaje de niños infectados por VIH ha disminuido considerablemente.

En nuestro trabajo, al igual que en la mayoría de los estudios consultados,¹⁵⁻²² se observó que la decisión de proponer un tratamiento durante el embarazo es compleja y requiere de la apreciación de varios factores, los cuales van a interferir a la hora de seleccionar la semana de embarazo en la cual se iniciará el tratamiento, y la combinación o no de drogas utilizadas. Por otro lado, en dichos trabajos la elección de los principales grupos de drogas, según los factores intervinientes, se ajustaron a esquemas muy parecidos a los utilizados en las embarazadas de nuestro estudio.

Floridia y col.⁷ reportan en su estudio de 248 embarazadas un incremento progresivo y significativo de los lípidos durante la gestación, con un predominio en el 1º y en el 3er. trimestre. En nuestro estudio el hallazgo fue similar, con la sola diferencia de que no encontramos incremento de los valores en el primer trimestre. Dichos autores hallaron, como nosotros, que en los 3 trimestres quienes recibieron inhibidores de las proteasas el incremento de los triglicéridos fue significativo comparado con las que no recibieron esas drogas. El efecto sobre el colesterol total fue menor.

Livingston y col.²¹ hallaron similares incrementos de los niveles de colesterol total y triglicéridos en regímenes que incluían inhibidores de las proteasas; además observaron que los lípidos permanecían elevados hasta 12 semanas después del parto.

En nuestro estudio no se ha encontrado ninguna

asociación entre hipertrigliceridemia y pancreatitis en mujeres embarazadas, a diferencia de lo descrito por Chuang y col.² quienes muestran 28 casos de coexistencia de hipertrigliceridemia, pancreatitis aguda y ascitis quilosa durante el embarazo. Las pacientes afectadas, luego de una cesárea de emergencia, recibieron tratamiento antibiótico, analgésicos e hidratación. Debido al desarrollo de peritonitis, 5 días después se llevó a cabo una laparotomía exploradora y se debió realizar extirpación de tejido necrosado pancreático, hemicolectomía e ileostomía derecha, colecistectomía, gastrectomía y jejunostomía.

Nosotros pudimos encontrar hipertrigliceridemia materna en las embarazadas con pre-eclampsia, al igual que en un estudio epidemiológico realizado en Canadá por Ray y col.¹ quienes demuestran asociación positiva entre niveles maternos elevados de triglicéridos y el riesgo de pre-eclampsia. También consideran que la hipertrigliceridemia forma parte del síndrome metabólico, y remarcan la necesidad de estudios para determinar si antes del embarazo la reducción de peso y la dieta pueden bajar el riesgo de pre-eclampsia.

En conclusión, se ha constatado una asociación entre la presencia de dislipidemia y el tratamiento con inhibidores de las proteasas, con un considerable aumento de colesterol total y triglicéridos, el cual se hizo más evidente durante el 3er. trimestre y sobre todo en aquellas pacientes cuyo TAAE comenzó antes del embarazo. También se observó que en los dos casos de pre-eclampsia las pacientes presentaron hipertrigliceridemia. No encontramos asociación entre hipertrigliceridemia y pancreatitis durante el embarazo.

Tratamiento antirretroviral y triglicéridos							
	los triglicéridos aumentaron		se mantuvieron igual		disminuyeron		Total
	f	%	f	%	f	%	
INTI	1	16,7%	2	33,3%	3	50,0%	6
2 INTI	2	50,0%	0	0,0%	2	50,0%	4
INTI + IP	4	80,0%	1	20,0%	0	0,0%	5
2 INTI + IP	1	50,0%	1	50,0%	0	0,0%	2
INTI + 2 IP	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	1
2 INTI + 2 IP	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	1
INTI + INNTI	2	66,7%	1	33,3%	0	0,0%	3
2 INTI + INNTI	6	85,7%	1	14,3%	0	0,0%	7
Total	18		6		5		29

Tabla III
Distribución de las frecuencias absolutas y relativas del tipo de tratamiento antirretroviral en relación a las variaciones del nivel de triglicéridos durante el embarazo en la población estudiada.

INTI: Inhibidores Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa.

IP: Inhibidores de Proteasas.

INNTI: Inhibidores No Nucleosídicos de la Transcriptasa Inversa.

Con respecto a los INTI, no sólo no se observó un aumento de los niveles lipídicos, sino que se presentó una disminución tanto del colesterol total como de los triglicéridos durante la gestación.

Conocer y reconocer las complicaciones que puede tener un tratamiento específico implica poder interaccionar con el paciente sobre el riesgo-beneficio al

cual se expone durante su realización, y tomar la decisión que se considere correcta.

Más allá de los resultados de este trabajo, es de mucha importancia destacar que la solicitud de un perfil lipídico en embarazadas VIH+ es de extrema importancia, ya que con ello se podrían prevenir circunstancias letales como la pre-eclampsia.

REFERENCIAS

1. Ray JG, Diamond P, Singh G, y col. *Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia*. Brit J Obstet Gynecol 113: 379-86, 2006.
2. Chuang SC, Lee KT, Wang SN, y col. *Hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis with chylous ascites in pregnancy*. J Formos Med Assoc 105: 583-7, 2006.
3. Schwarcz RL, Duverges CA, Díaz AG. *Modificaciones de la anatomía y fisiología maternas producidas por el embarazo*. En: Obstetricia, 5ª edición (Althabe OH, Alvarez H, Belitzki R y col, eds). El Ateneo; Buenos Aires, 1995. Pp 47-73.
4. Merabishvili NV, Kamladze SO, Sulaberidze GT. *Peculiarities of lipid metabolism during pregnancy*. Georgian Med News (138): 86-9, 2006.

16/17/18 agosto
OIR2008

VII
Olimpiadas Interprofesionales de Rosario

Inscribite en tu Colegio profesional

Organiza
La Mutual
de socios de la Asociación Médica de Rosario

5. Ojule A, Akani CI, Oporum HC. *Plasma lipids during pregnancy in women in Port Harcourt, Nigeria*. Niger J Med 14: 155-60, 2006.
6. Benz R, Delmenico S, Vetter W, y col. *Elevated lipid levels during pregnancy - What to do?*. Schweiz Rundsch Med Prax 93: 1827-30, 2004.
7. Floridia M, Tamburrini E, Ravizza M, y col. *Lipid profile during pregnancy in HIV-infected women*. HIV Clin Trials 7: 184-93, 2006.
8. Fauci A, Lane H. *Enfermedad por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: SIDA y procesos relacionados*. En: Principios de Medicina Interna, 15ª edición. Harrison (Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL y col, eds). McGraw-Hill; México, 2003. Vol. II, pp 2034-107.
9. Floridia M, Guaraldi G, Tamburrini E, y col. *Lipodystrophy is an independent predictor of hypertriglyceridemia during pregnancy in HIV-infected women*. AIDS 20: 944-7, 2006.
10. Agostini M, Trape L. *Alteraciones metabólicas y lipodistrofia en la era del TAAE*. En: Clínica y Terapéutica de la Infección por VIH y SIDA (Lupo S, ed). UNR Editora; Rosario, 2003. Vol. II, pp 45-57.
11. Leguizamón M. *Transmisión vertical, prevención y tratamiento*. En: Clínica y Terapéutica de la Infección por VIH y SIDA (Lupo S, ed). UNR Editora; Rosario, 2003. Vol. II, pp 97-112.
12. Floridia M, Tamburrini E, Ravizza M, y col. *Antiretroviral therapy at conception in pregnant women with HIV in Italy: wide range of variability and frequent exposure to contraindicated drugs*. Antivir Ther 11: 941-6, 2006.
13. Mandell D. *Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en mujeres*. En: Enfermedades Infecciosas, 5ª edición (Mandell D, Bennett J, Dolin R, eds). Panamericana; Buenos Aires, 2002. Vol. I, pp 1773-87.
14. Sanduende Otero Y, Figueira Moure A, Raama-Maceira S, y col. *Hypertriglyceridemic pancreatitis and pregnancy*. Rev Esp Anesthesiol Reanim 50: 477-80, 2003.
15. Jamieson DJ, Clark J, Kourtis AP, y col. *Recommendations for human immunodeficiency virus screening, prophylaxis, and treatment for pregnant women in the United States*. Am J Obstet Gynecol 197(3 Suppl): S26-32, 2007.
16. Tai JH, Udoji MA, Barkanic G, y col. *Pregnancy and HIV disease progression during the era of highly active antiretroviral therapy*. J Infect Dis 196: 971-3, 2007.
17. Tonwe-Gold B, Ekouevi DK, Viho I, y col. *Antiretroviral treatment and prevention of peripartum and postnatal HIV transmission in West Africa: evaluation of a two-tiered approach*. PLoS Med 4: 257, 2007.
18. Suksomboon N, Poolsup N, Ket-Aim S. *Systematic review of the efficacy of antiretroviral therapies for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection*. J Clin Pharm Ther 32: 293-311, 2007.
19. Bañón M. *Antiretroviral therapy in HIV-infected pregnant women and their infants: current interventions and challenges*. J Perinat Neonat Nurs 16: 1-25, 2002.
20. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, y col. *Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission*. J Acquir Immune Defic Syndr 29: 484-94, 2002.
21. Livingston EG, Cohn SE, Yang Y, y col. *Lipids and lactate in human immunodeficiency virus-1 infected pregnancies with or without protease inhibitor-based therapy*. Obstet Gynecol 110(2 Pt 1): 391-7, 2007.

El que no tiene opiniones contradice las ajenas.

SAN NICOLÁS LINGUET