

PÁPULAS UMBILICADAS DISEMINADAS ASOCIADAS A INFECCIÓN POR VIH-SIDA

Disseminated umbilicated papules associated with HIV infection/AIDS

Manuel Moreno¹, Eberth Quijano², Florencio Cortéz³, Hugo Manrique⁴, Dina Carayhua⁵.

RESUMEN

Se presenta el caso de un varón de 29 años, con infección por VIH/sida, quien presenta múltiples pápulas amarillentas, de 2 a 4 mm, no dolorosas, muchas de ellas umbilicadas, diseminadas en todo el cuerpo. Se plantean diagnósticos de enfermedades infecciosas, neoplásicas, y reactivas.

Palabras clave: Pápulas diseminadas, Infección VIH/sida.

Dermatol Perú 2008;18(2):130-138

ABSTRACT

We report the case of a man, 29 years old, with HIV Infection/AIDS, who presents numerous yellowish papules, many of them umbilicated, not painful, disseminated in the whole body surface. Differential diagnosis include infections, tumours, and reactive processes.

Key words: Disseminated papules, HIV infection/AIDS.

HISTORIA CLÍNICA

Caso

Varón de 29 años, procedente de Lima. **Antecedentes patológicos.** Alergia a sulfas. Diagnosticado de infección por VIH en junio 2006. Profilaxis con isoniazida, y tratamiento con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) con zidovudina, lamivudina y efavirenz, desde setiembre

2006. Hospitalizado en diciembre 2006, debido a hepatitis inducida por fármacos (confirmada con biopsia hepática: colestasis intrahepática probablemente por fármacos); Ac antimitocondriales: negativo; Ac virus hepatitis B y C: no reactivos. Perfil hepático: FA, 3 599 U/L; BD, 18,07 mg/dL; GGTP, 10 958 U/L; TP, 19,5"; TGO, 333 U/L; TGP, 281 U/L); isoniazida suspendida definitivamente. Además, toxoplasmosis (IgM positivo), tratada con pirimetamina y profilaxis secundaria con dapsona. En marzo 2007, cambio de zidovudina por estavudina.

Enfermedad actual

Hace 2 a 3 semanas refiere aparición de lesiones, numerosas, en diferentes áreas corporales (cara, tórax, abdomen, miembros superiores e inferiores); niega prurito, dolor, sangrado, secreción.

Al examen físico de piel

Ictericia, tatuajes (en pecho y hombro); múltiples pápulas amarillentas de 2 a 4 mm de diámetro, muchas de ellas umbilicadas, agrupadas, ubicadas en cara (a predominio zona perioral), brazos, espalda, glúteos y muslos; no dolorosas a la palpación; 3 semanas después aumentan las lesiones en

1. Médico Residente Dermatología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Hospital Nacional Daniel A. Carrión (HNDAC). Callao, Perú.
2. Médico Asistente Dermatología. HNDAC. Callao, Perú. Asociación Civil Impacta.
3. Médico Asistente Dermatología. Cátedra Pregrado y Postgrado Dermatología, UNMSM. HNDAC. Callao, Perú.
4. Médico Asistente Infectología. Hospital San José. Callao, Perú
5. Médico Asistente Anatomía-Patológica. HNDAC. Callao, Perú.
email: mmoreno_md@yahoo.com



Figura 1. Pápulas amarillentas umbilicadas en cara.

las ubicaciones descritas, asimismo similares lesiones aparecen en pabellones auriculares, palmas, pecho, abdomen y plantas; además en tatuaje de brazo (Figuras 1, 2 y 3). Resto de examen: no contributorio.

Exámenes de laboratorio

Colesterol total, 1 432mg/dL; LDL-c, 341mg/dL; triglicéridos, 431mg/dL; TGP, 243 U/L. Biopsias de piel.

DISCUSIÓN CLÍNICA

La presencia de múltiples lesiones papulares, muchas de ellas umbilicadas, diseminadas, en el contexto de un paciente con infección por VIH/sida, nos llevó a plantear distintos diagnósticos diferenciales, que incluyeron infecciones, tumores y procesos secundarios a infección por VIH y/o a fármacos, entre ellos: criptococosis cutánea diseminada, molusco contagioso, histoplasmosis,

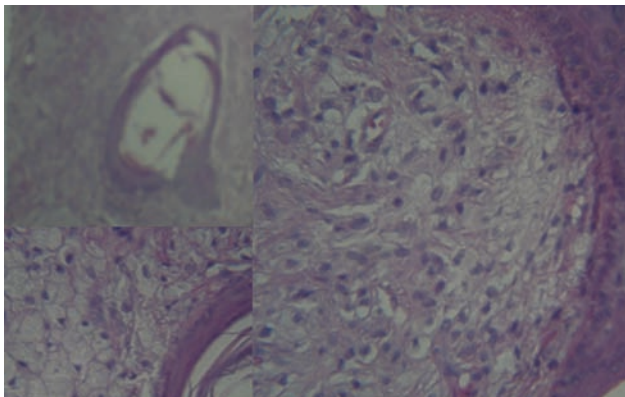


Figura 2. Múltiples lesiones en brazos.

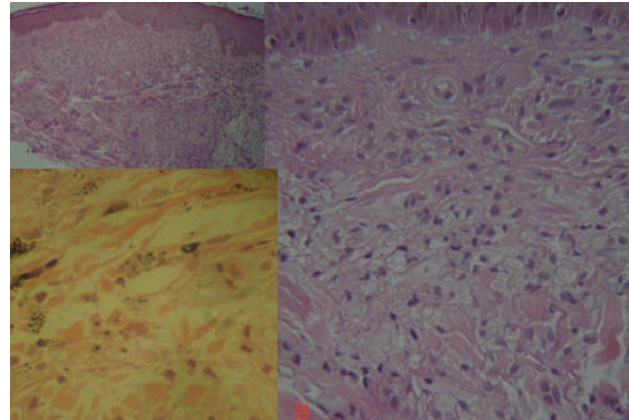


Figura 3. Numerosas pápulas agrupadas en glúteos.

infección por *Penicillium marneffii*, reticulohistiocitosis cutánea, xantoma diseminado, xantoma eruptivo; sin embargo basados en aspectos epidemiológicos, topográficos y clínicos, fueron planteados los siguientes diagnósticos diferenciales.

Criptococosis diseminada e infección por VIH/sida

La incidencia de criptococosis en sida es mayor en varones adultos; datos demográficos indican que hasta 82,7% de casos son varones, con edades de 20 a 39 años en 59,4%⁽¹⁾. A pesar de avances en el tratamiento de la infección por VIH con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la criptococosis aún constituye una patología a considerarse en países occidentales⁽²⁾. El diagnóstico se obtiene por aislamiento de *C. neoformans* de al menos un tejido corporal. La criptococosis diseminada (CD) requiere al menos la infección de dos sitios corporales no contiguos⁽²⁾. La criptococosis cutánea en individuos inmunocomprometidos es en su mayoría un signo de enfermedad diseminada⁽³⁾; por ello, hallazgos cutáneos en CD indican un pronóstico pobre. La CD presenta compromiso cutáneo (criptococosis cutánea secundaria) de 10 a 20% de casos^(4,5). La importancia de las lesiones cutáneas radica en el diagnóstico temprano de CD, ya que pueden preceder a otros hallazgos clínicos⁽⁴⁾, al ser el compromiso pulmonar e incluso el neurológico oligosintomáticos o insidiosos. Muchos señalan que la identificación de *C. neoformans* en la piel es un signo 'centinela' de enfermedad diseminada.

Los sitios más frecuentemente involucrados en CD son cabeza, cuero cabelludo y cuello, apareciendo muchas veces como lesiones desapercibidas para el paciente. Las lesiones pueden ser solitarias o múltiples, indoloras o dolorosas, expresando un gran polimorfismo. Se ha demostrado que el *C. neoformans* causa casi todo tipo de lesiones cutáneas, como pápulas, úlceras, pústulas, granulomas, abscesos subcutáneos, nódulos, vesículas, placas induradas eritematosas, lesiones



herpetiformes o tipo molusco contagioso, masas tumorales, y lesiones acneiformes^(2,4,5). Formas cutáneas generalizadas, se presentan especialmente en pacientes con sida⁽⁶⁾.

En el paciente no se puede descartar criptococosis, las lesiones son papulares, diseminadas, a predominio de cabeza (inicialmente), pudiendo corresponder a una forma cutánea generalizada. La ausencia de compromiso neurológico clínico tampoco descarta esta enfermedad, ya que en muchos casos los pacientes son oligosintomáticos; harían falta mayores estudios.

Molusco contagioso

Es una infección común, autolimitada, de la piel y ocasionalmente de mucosas, causada por un poxvirus: el virus del molusco contagioso⁽⁷⁾. Se contagia por contacto directo, por fomites, y por vía sexual; tiene un período de incubación de 14 a 180 días^(8,9). Sus lesiones se presentan como pápulas de 2 a 6 mm de diámetro, pudiendo llegar a medir hasta 3 cm; son cupuliformes, lisas, del color de la piel o perladas, algunas (20%) presentan umbilicación central; de base levemente eritematosa, y consistencia firme^(8,9). Se localizan en cualquier parte del cuerpo; las lesiones se presentan en niños, usualmente en tronco o pliegues y en adultos jóvenes, si es sexualmente transmitida, en la región genital⁽⁷⁾, pudiendo encontrarse de forma diseminada en casos de infección por VIH/sida, siendo un marcador de enfermedad avanzada. En ellos, al igual que en toda inmunosupresión de tipo celular, los moluscos pueden ser diseminados y recalcitrantes al tratamiento⁽⁷⁾. Las lesiones son asintomáticas en casi todos los pacientes, excepto en un 10% en que se asocia a prurito⁽⁹⁾. El diagnóstico se hace clínicamente y en algunos casos dudosos puede efectuarse biopsia con tinción H-E^(8,9).

Clínicamente, si bien no todas las lesiones son umbilicadas, el contexto de lesiones papulares, muchas umbilicadas, en un paciente con VIH/sida no descarta plenamente este diagnóstico.

Histoplasmosis

Enfermedad altamente infecciosa, aguda o crónica, causada por el hongo *Histoplasma capsulatum var capsulatum*⁽¹⁰⁾. La infección causada por *H. capsulatum* está ampliamente distribuida en todo el mundo. El *H. capsulatum* es un organismo intracelular que afecta primariamente los pulmones, donde es usualmente asintomático. La infección es contraída generalmente tras inhalación de esporas de tierra seca o excrementos de aves o murciélagos. La mayoría de infecciones es autolimitada; sin embargo, en individuos inmunosuprimidos, especialmente con infección por VIH/sida, es diseminada⁽¹¹⁾. Las lesiones cutáneas de histoplasmosis son inespecíficas; la presentación más frecuente es en forma de úlceras orales (con menos frecuencia nódulos y vegetaciones) y se ven en más de la mitad de los pacientes inmunocompetentes. La histoplasmosis diseminada en inmunosuprimidos, como los infectados por VIH, puede presentar erosiones mucocutáneas y úlceras, pápulas moluscoides eritematosas múltiples o nódulos con

descamación o costra secundarias⁽¹⁰⁾. Otros sitios comprometidos son hígado, bazo, riñones, sistema nervioso central y piel. Las lesiones cutáneas son usualmente nódulos pequeños, múltiples, que pueden ulcerarse⁽¹¹⁾.

Si bien la histoplasmosis puede presentarse como pápulas moluscoides diseminadas en un paciente con infección por VIH/sida, la ausencia de contacto con aves, de úlceras orales (forma más frecuente de presentación), de síntomas y signos que reflejen compromiso hepático, neurológico u otros, aunados al buen estado general del paciente, alejan esta probabilidad diagnóstica.

Histiocitosis de células indeterminadas

Desorden cutáneo proliferativo de 'células indeterminadas': células dendríticas distintivas que semejan histológica, ultraestructural, y antigénicamente a células de Langerhans, pero que carecen de gránulos de Birbeck⁽¹²⁻¹³⁾. Es una enfermedad muy rara, con sólo 15 casos descritos hasta el año 2003; la cual ocurre usualmente en adultos de ambos sexos. De etiología incierta; el origen de las células indeterminadas es aún controversial⁽¹²⁾. Clínicamente, las lesiones son pápulas y/o nódulos, que se restringen a la piel, pudiendo ser solitarias (ubicadas generalmente en tronco y brazos) o múltiples de forma diseminada^(12,14). Las lesiones múltiples son pápulonodulares, firmes, asintomáticas, de 2 a 10 mm de diámetro, de distinto color, eritematosas a pardas, cubiertas por piel intacta. Estas lesiones aparecen en brotes sucesivos. Las mucosas son respetadas y el compromiso visceral es raro; los pacientes presentan buen estado general. La mayoría de casos remite espontáneamente⁽¹²⁾.

Esta enfermedad no puede descartarse clínicamente, las lesiones cutáneas diseminadas son compatibles, además no hay compromiso de mucosas, ni aparentemente de vísceras; por lo que el estudio histológico sería fundamental para su confirmación o descarte. Sin embargo, el predominio de lesiones en zonas extensoras de extremidades, glúteas y cara, no es característico de esta entidad, ni tampoco su asociación con infección por VIH/sida.

Reticulohistiocitosis cutánea

Representa un espectro de raras entidades clínicas, que va desde la forma cutánea solitaria (RCS), la forma cutánea generalizada (RCG) sin compromiso sistémico, y la reticulohistiocitosis multicéntrica (RM) con compromiso sistémico. La reticulohistiocitosis ocurre principalmente en mayores de 40 años, en sus formas RM y RCG⁽¹⁵⁾. Su etiopatogenia es incierta: podría representar una respuesta anormal macrofágica hacia diferentes estímulos; en la forma sistémica (RM), la asociación con desórdenes autoinmunes y malignidades internas sugiere una base inmunológica^(15,16). La RCG se caracteriza por erupción de lesiones pápulonodulares, firmes, lisas, asintomáticas, de 3 a 10 mm de diámetro, ampliamente distribuidas en toda la superficie cutánea, de color amari-



lento rosado en estadios tempranos y pardo eritematosas en estadios más avanzados, no existiendo compromiso articular ni visceral⁽¹⁵⁾; a diferencia de la RM, en la cual lesiones osteoarticulares severas comprometen manos (80%), rodillas (70%), y muñecas (65%), y las lesiones cutáneas se ubican preferentemente en dedos, palmas, dorso de manos, regiones yuxtaarticulares, y cara presentando compromiso de mucosas oral, nasal, y faríngea en 50% de casos⁽¹⁵⁾.

Según lo expuesto, el caso podría corresponder a RCG en estadios tempranos, haría falta estudio histológico a fin de determinar o no la validez de esta hipótesis diagnóstica, debiendo mencionar al igual que para histiocitosis de células indeterminadas, la no asociación con infección por VIH/sida; ya que la etiopatogenia de RCG estaría dada por una respuesta macrofágica anormal.

Xantoma diseminado

El xantoma diseminado (XD) consiste en una proliferación de histiocitos espumosos con niveles normales de lípidos en suero; cuya fisiopatología es desconocida⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Los pacientes con XD pueden presentar la tríada de xantomas cutáneos, xantomas en membranas mucosas, y diabetes insípida. La instauración de la enfermedad está marcada por la erupción de cientos de pápulas y nódulos, eritematosos, amarillentos o pardos¹⁶; dispuestos simétricamente en la cara y en las áreas flexurales e intertriginosas del tronco y de las extremidades proximales. Las lesiones tienden a agruparse en placas bien formadas potencialmente desfigurantes y las antiguas pueden volverse atróficas⁽¹⁷⁾. La enfermedad compromete mucosas en 40 a 60% de casos⁽¹⁷⁾, principalmente mucosas oral, ocular y del tracto respiratorio superior⁽¹⁶⁾. Las lesiones corneales y conjuntivales pueden amenazar la visión⁽¹⁷⁾ y el compromiso de mucosa respiratoria puede generar disnea y disfagia⁽¹⁶⁾ e incluso falla respiratoria aguda y muerte⁽¹⁸⁾. Asimismo, la infiltración meníngea induce diabetes insípida, usualmente leve y transitoria en 40% de pacientes⁽¹⁶⁻¹⁷⁾, en algunos casos, hígado, bazo y médula ósea pueden estar comprometidos⁽¹⁹⁾. El XD es muy raro y, generalmente, es considerado una enfermedad benigna autolimitada⁽¹⁶⁾.

Si bien las lesiones papulares amarillentas pueden ser compatibles con XD en el paciente presentado, éstas no predominan en áreas flexurales ni intertriginosas, no están agrupadas en placas verrucosas 'desfigurantes', no se hallan lesiones atróficas, ni existe compromiso de mucosas oral, ocular o del tracto respiratorio superior (síntomas ausentes), por lo que esta posibilidad diagnóstica sería alejada.

Xantomas cutáneos eruptivos vs tuberosos

Los xantomas cutáneos se desarrollan debido al depósito intracelular y dérmico de lípidos⁽²⁰⁾, existiendo fuerte evidencia que apoya la teoría que los lípidos encontrados en los diversos xantomas son los mismos que los de la circulación⁽²¹⁾. Las principales

formas asociadas con hiperlipidemia son: eruptiva, tuberosa, tendinosa, y plana⁽²⁰⁾. Pese a que la hiperlipidemia es bastante común en la población en general, sólo una minoría desarrollará xantomas cutáneos. Si bien se desconoce el mecanismo exacto de formación del xantoma, en los pacientes con hiperlipidemia se cree que éste resulta de la penetración de lipoproteínas plasmáticas circulantes a través de vasos sanguíneos capilares dérmicos⁽²²⁾. Dichas lipoproteínas son a menudo fagocitadas por los macrófagos, con lo que dan lugar a células cargadas de lípidos conocidas como células espumosas⁽²⁰⁾.

Los xantomas eruptivos se manifiestan como pápulas eritematosas a amarillentas, de 1 a 4 mm de diámetro, distribuidos sobre las superficies extensoras de las extremidades, nalgas y manos, pudiendo ser incluso generalizadas⁽²⁰⁾. Éstos pueden observarse en el seno de una hipertrigliceridemia primaria o secundaria; los niveles de triglicéridos pueden superar los 3 000 o 4 000 mg/dL⁽²⁰⁾. Respecto a la etiopatogenia de la hipertrigliceridemia asociada, ésta puede deberse a déficit de la actividad de lipoproteinlipasa (apoproteína C-II disfuncional, déficit primario de lipoproteinlipasa, o actividad disminuida de insulina), sobreproducción hepática de lipoproteínas ricas en triglicéridos (déficit secundario de lipoproteinlipasa, ejm. diabetes mellitus; hipertrigliceridemia familiar endógena), o a factores ambientales como obesidad, ingesta calórica elevada, diabetes mellitus, abuso de alcohol, fármacos de sustitución estrogénica⁽²⁰⁾, además de tratamiento con retinoides⁽²³⁾ u otras drogas como neurolépticos (olanzapina⁽²⁴⁾) o antivirales (incluidos en TARGA)^(25,26).

Los xantomas tuberosos y tuberoeruptivos están relacionados desde el punto de vista clínico y patogénico y con frecuencia se describen como en continuidad. En tanto los xantomas eruptivos se presentan como pápulas o nódulos rosado-amarillentos en las superficies de extensión, en especial en codos y rodillas; las lesiones tuberosas son más grandes que las tuberoeruptivas y llegan a sobrepasar los 3cm de diámetro. En conjunto, se pueden ver en estados de hipercolesterolemia como la disbetalipoproteinemia (tipo III de Frederickson)^(20,27). Los xantomas tendinosos son depósitos nodulares, firmes y lisos de lípidos que pueden afectar al tendón de Aquiles, a los tendones extensores de las manos, las rodillas o los codos. La piel suprayacente presenta un aspecto normal. La hipercolesterolemia familiar, la disbetalipoproteinemia y la colestasis hepática son trastornos lipídicos asociados⁽²⁰⁾. Ambos, xantomas tuberosos y tendinosos, son manifestaciones cutáneas comunes de hiperlipidemia, específicamente hipercolesterolemia; que pueden ser secundarias a desórdenes primarios del metabolismo lipídico, así como a efectos adversos de ciertos medicamentos^(21,27), entre ellos antirretrovirales^(28,29).

De los tipos de xantomas cutáneos, los que resultan compatible por sus lesiones características de pápulas amarillentas ubicadas en zonas extensoras de extremidades y glúteos, son



los xantomas eruptivos, cabría la posibilidad de la variante xantomas tuberoeruptivos, si en su evolución hubiera presentado además lesiones tuberosas. Los xantomas eruptivos tendrían que ser confirmados histológicamente, además de determinar su etiopatogenia; la cual podría ser explicada por asociación a fármacos. Dentro de las drogas capaces de inducir hiperlipidemia y en algunas casos xantomas eruptivos, tuberosos, y/o tendinosos, encontramos los antirretrovirales^(25,26,28-31); medicamentos empleados en el caso expuesto.

DISCUSIÓN HISTOLÓGICA

Criptococosis diseminada

La prueba más sensible y específica para el diagnóstico de criptococosis cutánea es el examen microscópico y cultivo de muestra procedente de biopsia de piel o de material aspirado de una lesión cutánea^(3,5). Las características histológicas de la criptococosis cutánea varían dependiendo del tipo de lesión y del estadio evolutivo de la lesión⁽³²⁾. Dos tipos de reacción son generalmente reconocidas: gelatinosa y granulomatosa. Las lesiones gelatinosas contienen numerosos organismos (levaduras) en agregados y escasa reacción tisular⁽³²⁾; estas células levaduriformes ocupan toda el área de inflamación, son redondas u ovals, de 5 a 20 μm de diámetro y se hallan rodeadas por halos que no se tiñen (poseen la característica cápsula gruesa que semeja un espacio vacío); blastosporas ovals se visualizan conectadas a las levaduras madre por cuellos estrechos, en forma de gota. En contraste, lesiones granulomatosas consisten de un infiltrado inflamatorio o granulomatoso crónico con pocos organismos, libres en el tejido o dentro de células gigantes e histiocitos^(4,32); el infiltrado inflamatorio dérmico difuso consiste de una mezcla de histiocitos, células plasmáticas, y linfocitos, asimismo focos de histiocitos agrupados y algunas células gigantes pueden estar presentes. Respecto a las tinciones, su utilidad se basan en la captación de color o no por el polisacárido capsular, la cápsula es PAS (ácido peryódico de Schiff) positiva^(4,6).

En el caso presentado, ninguna de las reacciones, gelatinosa o granulomatosa, así como ninguna levadura fue hallada en el estudio histológico del paciente, descartándose esta posibilidad.

Molusco contagioso

A la histología se encuentran los cuerpos de molusco o de Henderen-Paterson^(7,9). Estos no fueron hallados en el presente caso.

Histoplasmosis

El estudio microscópico revela las levaduras intracelulares características rodeadas de un halo claro. Las células del huésped son histiocitos y células gigantes. Se tiñen con PAS o con plata metenamina de Gomori⁽¹⁰⁾. Estos datos no fueron hallados en las biopsias cutáneas del paciente.

Histiocitosis de células indeterminadas

La histología revela un infiltrado de histiocitos en toda la dermis, y en ocasiones en epidermis. Las células proliferantes muestran un citoplasma eosinofílico, pálido, abundante y núcleos grandes reniformes o bilobulados. Pocas mitosis y células multinucleadas pueden ser observadas, e incluso agrupaciones de linfocitos⁽¹²⁾.

En el paciente ésto no fue hallado, las células encontradas no correspondían a células indeterminadas, tampoco se hallaron células multinucleadas ni agrupaciones de linfocitos.

Reticulohistiocitosis cutánea

Los hallazgos histológicos son idénticos en los tres tipos RCS, RCG y RM⁽¹⁵⁾. Las lesiones tempranas están compuestas de macrófagos y linfocitos; lesiones tardías, muestran el patrón histológico característico: presencia de numerosos macrófagos mononucleares o multinucleados, grandes, con abundante citoplasma eosinofílico, homogéneo o finamente granular, con apariencia de vidrio pavonado; en ocasiones, se aprecia fagocitosis del tejido conectivo y/o componentes celulares⁽¹⁵⁾. En el caso presentado, no se halló este patrón histológico.

Xantoma diseminado

Histológicamente, las lesiones presentan una mixtura de histiocitos, células espumosas, células inflamatorias crónicas (plasmocitos) y numerosas células gigantes de Touton y de cuerpo extraño^(17,33). Los histiocitos, se tiñen positivamente para CD68 y factor XIIIa, pero no para S100 o CD1a⁽¹⁶⁾. La mixtura celular característica del XD, consistente en histiocitos, plasmocitos y células gigantes de Touton, lo que no fue encontrada en el estudio histológico del caso.

Xantomas cutáneos eruptivos vs. tuberosos

Las células espumosas son el hallazgo histológico característico en los xantomas; éstas son macrófagos contenedores de lípidos en su citoplasma⁽²⁰⁾. Todos los xantomas tienen infiltrados dérmicos de lípidos, si bien pueden variar en el grado del contenido lipídico, en el infiltrado inflamatorio, en la cantidad y localización del infiltrado y en la presencia de lípidos extracelulares. Los xantomas eruptivos presentan depósitos lipídicos en la dermis reticular; en lesiones iniciales, las células espumosas son relativamente pequeñas en número y tamaño, el infiltrado infamatorio es mixto y contiene neutrófilos y linfocitos; a medida que hay aumento en la lipidización, el aspecto se vuelve más propio de los xantomas, los lípidos extracelulares se hallan presentes en la dermis⁽²⁰⁾. Los xantomas tuberosos muestran grandes agregados de células espumosas en la dermis, sin gran cantidad de células inflamatorias⁽²⁰⁾.

A la histología, numerosas células espumosas fueron halladas en las tres biopsias practicadas al paciente (cara, brazo derecho y



zona de tatuaje brazo izquierdo), confirmando así el diagnóstico de xantomas cutáneos. En todas ellas, éstas se encontraron en dermis profunda, correspondiendo así a xantomas eruptivos. La presencia de células espumosas en dermis superficial en la biopsia de cara, además de en dermis reticular, si bien correspondería al tipo tuberoso, no corresponde clínicamente; con la salvedad que el caso hubiera podido corresponder a xantomas tuberoeruptivos, pero al ser su evolución modificada por un tratamiento adecuado, las lesiones tuberosas no se desarrollaron. La biopsia en zona de tatuaje, realizada a fin de descartar reacción a cuerpo extraño (material del tatuaje) mostró, asimismo, células espumosas abundantes, además del pigmento del tatuaje.

HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

Se realizaron tres biopsias *punch* de piel, en cara, brazo derecho y tatuaje de brazo izquierdo (la primera fue realizada con fin diagnóstico, las siguientes con fines diagnósticos y académicos); encontrándose en todas ellas histiocitos espumosos en dermis superficial y profunda (Figura 4). En zona de tatuaje: se observó además de histiocitos espumosos, pigmento distribuido en dermis superficial. (Figura 5).

DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico de pápulas amarillentas diseminadas en toda la superficie cutánea, agrupadas, muchas de ellas umbilicadas, a predominio de cara, superficies extensoras de codos y rodillas y glúteos, así como la confirmación histológica de la presencia de histiocitos espumosos en dermis superficial y profunda establece el diagnóstico de xantomas eruptivos.

Por otro lado, se han reportado a nivel mundial escasos reportes de xantomas eruptivos, tuberosos y/o tendinosos secundarios a TARGA^(25,26,28,29); la cual induciría dislipidemia que explicaría el depósito lipídico en dermis. En estos cuatro reportes, todos los pacientes tuvieron en común la inclusión de un inhibidor de proteasa en la TARGA; además de otros antirretrovirales, entre ellos estavudina, un inhibidor nucleósido de transcriptasa reversa, respecto al cual existe también numerosa literatura acerca de eventos adversos del tipo dislipidemia y lipodistrofia. Si bien hasta ahora en los pocos reportes señalados, la aparición de xantomas cutáneos en pacientes en TARGA ha sido atribuida fundamentalmente a ritonavir, la presencia de estavudina en algunos de estos pacientes implicaría asimismo su papel en la patogenia de dichos xantomas. Por ello, basados en aspectos cronológicos, llegamos a establecer el diagnóstico de xantomas eruptivos asociados a dislipidemia y TARGA en paciente no usuario de inhibidor de proteasa; atribuimos este desorden secundario a estavudina.

DISCUSIÓN XANTOMAS ASOCIADOS A DISLIPIDEMIA Y TARGA

En el Perú existen 28 018 personas infectadas por VIH y 17 863 con sida⁽³⁴⁾. La instauración de TARGA ha permitido a gran cantidad de personas con infección por VIH/sida alcanzar una mejor calidad así como una mayor esperanza de vida. Desafortunadamente, existen diversas complicaciones que pueden asociarse a TARGA; entre ellas, desórdenes metabólicos que incrementan el riesgo de eventos cardio- y cerebrovasculares, tales como dislipidemia y lipodistrofia; clásicamente atribuidos a inhibidores de proteasa (IP), así como también a inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa (INTR) como la estavudina^(35,36).

La dislipidemia es común en personas con infección por VIH. El patrón típico de estos pacientes incluye colesterol total elevado, LDLc elevado y triglicéridos elevados. Estas anomalías pueden asociarse con insulinoresistencia, intolerancia a la glucosa y lipodistrofia. La exposición a inhibidores de proteasa (IP) está claramente asociada con todo este rango de anomalías metabólicas. Usuarios de INTR (sin IP), también pueden desarrollar lipodistrofia, insulinoresistencia, hipercolesterolemia y elevaciones modestas de triglicéridos, usualmente sin hipertrigliceridemia severa⁽³⁷⁾. Muchos reportes de caso y estudios transversales^(35,37-44) han descrito la asociación entre exposición a IP e hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (incluso severa con TG > 800 mg/dL⁽⁴⁵⁾); siendo el inicio de terapia con IP un fuerte predictor independiente de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia (hasta 40%)^(38,46). Comparado a otros IP, el ritonavir presenta las mayores tasas de hipertrigliceridemia^(37,40,44,46-48), con riesgo incrementado 7,2 veces para hipertrigliceridemia marcada⁽⁴⁶⁾. Las alteraciones metabólicas, principalmente lipodistrofia y dislipidemia, no sólo se asocian a IP, sino también a INTR⁽⁴⁹⁻⁵⁷⁾, entre los cuales, estavudina presenta la más fuerte y consistente asociación con lipodistrofia⁽³⁷⁾ e hipertrigliceridemia^(49,50,58-60). La asociación de INTR con dislipidemia, es decir con hipercolesterolemia > 250 mg/dL e hipertrigliceridemia > 200 mg/dL, está establecida en 10% y 23%, respectivamente⁽⁴⁹⁾.

El mecanismo propuesto por el cual los antirretrovirales inducirían hiperlipidemia, lipodistrofia, entre otros, sería el siguiente: una generación defectuosa del ácido cis-9-retinoico (cis-9-RA) a partir del ácido retinoico (RA), debido a su unión directa a la proteína de unión del ácido retinoico citoplasmática tipo 1 (CRABP-1), o por inhibición de las isoformas del citocromo P450 3A que metabolizan RA a cis-9-RA. Esto causaría una menor estimulación del receptor retinoide X (RXR) y así apoptosis y diferenciación errónea de los adipocitos periféricos, con liberación lipídica y/o almacenamiento lipídico reducido. La inhibición de la proteína relacionada al receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP) conllevaría a un clivaje reducido de ácidos grasos a partir de triglicéridos

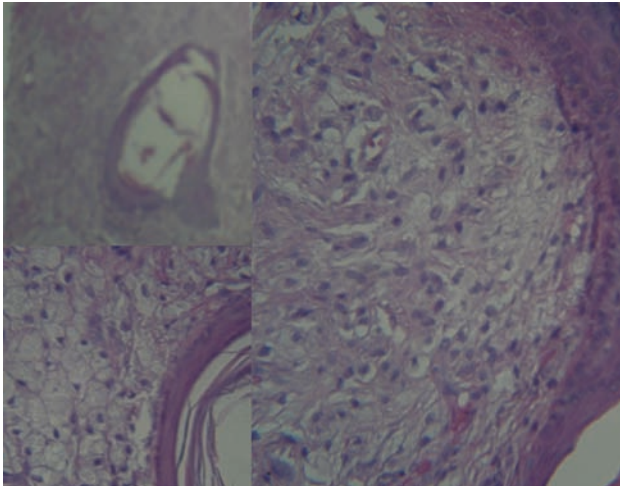


Figura 4. Biopsia de piel. Pápula amarillenta umbilicada en cara. H-E(40x): Histiocitos espumosos en dermis superficial, media, y profunda.

circulantes por el complejo LRP-lipoproteinlipasa (LPL) en el endotelio vascular y captación hepática reducida de quilomicrones. Todas estas interacciones resultarían en niveles incrementados de triglicéridos circulantes, generando así hiperlipidemia, así como redistribución grasa al abdomen e insulinorresistencia, con diabetes mellitus tipo 2 en individuos susceptibles⁽⁶¹⁾.

Aunque incrementos sustanciales en niveles de triglicéridos y colesterol han sido asociados con antirretrovirales, no ha habido reportes previos hasta hace unos pocos años del desarrollo de xantomas tras el tratamiento con estas drogas⁽⁶²⁻⁶³⁾. La relación dislipidemia, TARGA y xantomas, ha sido descrita previamente sólo en escasos reportes (menos de 5 a nivel mundial).

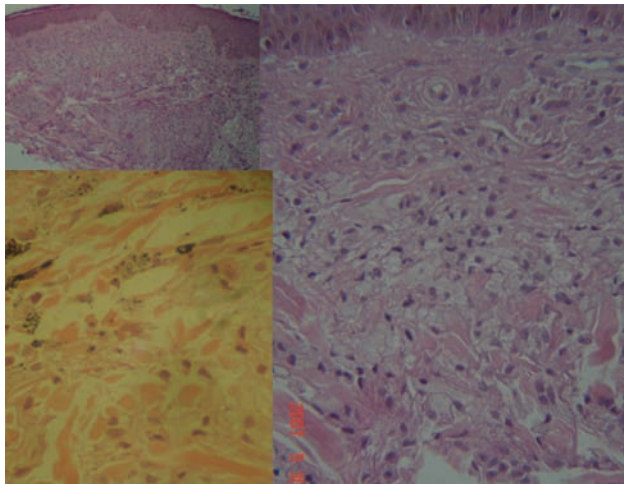


Figura 5. Biopsias de piel. Pápulas amarillentas de brazos. H-E(40x): Histiocitos espumosos en dermis superficial y media. En zona de tatuaje (recuadro inferior izquierdo), además, pigmento en dermis superficial.



Figura 6. Evolución tras retiro de estavudina



El primer caso de xantomas eruptivos asociados a antiretrovirales (como parte de TARGA), fue descrito en un niño africano de 8 años, quien desarrolló xantomas eruptivos en palmas, rodillas y codos, asociados a dislipidemia, cinco meses después de iniciar su último esquema de TARGA consistente en didanosina, hidroxiurea, indinavir y ritonavir, el cual había sido eficaz al lograr cargas virales indetectables y bien tolerado hasta entonces⁽²⁵⁾. Otros dos casos de xantomas eruptivos, pero en adultos con infección por VIH en TARGA, también han sido descritos⁽²⁶⁾: el primero, un varón de 23 años, quien tras cuatro meses de iniciar terapia con efavirenz, lopinavir-ritonavir, estavudina y atovaquona, desarrolló pápulas amarillentas, asintomáticas, en codos; así como, ginecomastia y jiba dorsal (de búfalo) y dislipidemia (hipertrigliceridemia marcada); asimismo, su biopsia mostró histiocitos espumosos en dermis. El segundo caso, un varón de 36 años, quien tras 11 meses de un cambio en su régimen TARGA, que incluyó lopinavir-ritonavir, presentó erupción de pápulas amarillentas sobre codos, rodillas, glúteos y muslos y triglicéridos en 618 mg/dL; la biopsia también fue consistente con xantomas eruptivos⁽²⁶⁾. Estos dos casos fueron los primeros reportes de xantomas eruptivos en adultos, que tomaban TARGA, atribuyendo los xantomas al empleo de IP, específicamente ritonavir⁽²⁶⁾. Los otros casos descritos de xantomas, dislipidemia y TARGA, incluyen xantomas tuberosos y tendinosos^(28,29); uno de ellos además de IP, tomaba estavudina como parte de TARGA⁽²⁹⁾; siendo el IP suspendido en uno de ellos⁽²⁸⁾.

El presente caso corresponde así al primer reporte de caso de xantoma eruptivo asociado a dislipidemia y TARGA en un varón adulto sin previo uso de algún inhibidor de proteasa. En este caso, presentado durante el 66° Meeting Anual de la Academia Americana de Dermatología del presente año⁽⁶⁴⁾; la relación TARGA, dislipidemia y xantomas se establece como secundaria al empleo de estavudina, basados en aspectos cronológicos y en literatura existente ya mencionada. Es valioso destacar, que en los escasos casos reportados en la literatura mundial acerca de xantomas y TARGA, algunos pacientes además del inhibidor de proteasa, recibieron también estavudina^(26,29). Consideramos que la hepatopatía puede haber contribuido a la hiperlipidemia asociada a xantomas; sin embargo, no la consideramos el factor etiológico principal debido a que durante la aparición de los xantomas eruptivos, ésta se hallaba en remisión (lo que se comprobó al comparar pruebas hepáticas de diciembre 2006 y del período de desarrollo de los xantomas).

Respecto al tratamiento de xantomas cutáneos asociados a hiperlipidemia, éste requiere identificación del trastorno lipoproteico subyacente y de otros posibles factores estimulantes⁽²⁰⁾. Se recomienda dieta con bajo contenido de grasas saturadas, pese a que poco se conoce del efecto real de esta intervención en pacientes con VIH⁽³⁷⁾, además de agentes farmacológicos. El tratamiento con inhibidores de HMG-CoA reductasa y gemfibrozilo, se

reporta necesario en algunas situaciones⁽²⁷⁾, de ellos se prefieren los fibratos, que logran mayores reducciones en hipertrigliceridemias^(37,46,65); fármacos como atorvastatina y pravastatina afectan modestamente los niveles de triglicéridos y colesterol en pacientes con VIH⁽³⁷⁾ y presentan riesgo de interacción con IP⁽³⁶⁾. Por otro lado, una variedad de modalidades quirúrgicas también han sido descritas como alternativas de manejo: excisión, ablación con láser de CO₂, erbio:YAG, argón y de luz pulsada; peeling químico y criocirugía también han sido utilizados para lesiones superficiales con resultado variable⁽²⁸⁾. El cambio dentro de la terapia antiviral hacia otros agentes con menor tendencia a inducir dislipidemia, ha sido intentado⁽⁶⁶⁾, habiéndose descritos casos con éxito⁽²⁵⁾. El cambiar un antiretroviral por otro puede mejorar el perfil lipídico, pero también afectar la carga viral y futuros regímenes⁽³⁶⁾.

Finalmente, la evolución del paciente fue favorable. Tras concluirse que todo el cuadro presentado correspondía a xantomas eruptivos asociados a dislipidemia y terapia antiretroviral de gran actividad en un paciente no usuario de Inhibidor de proteasa, y haberse establecido que este desorden era secundario a un inhibidor nucleósido de transcriptasa reversa: estavudina, ésta fue suspendida definitivamente. Se realizó cambio de didanosina por estavudina, asimismo, se inició tratamiento dietético y farmacológico para la dislipidemia. Meses después, todos los xantomas remitieron tal como puede apreciarse en las fotos controles. (Figura 6).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lizarazo J, Linares M, de Bedout C, et al. Results of nine years of the clinical and epidemiological survey on cryptococcosis in Colombia, 1997-2005. *Biomed.* 2007;27:94-109.
- Dromer F, Mathoulin-Pélissier, Launay O, et al. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: The CryptoA/D Study. *PLOS Medicine* 2007;4(2):297-308.
- Thomas I, Schwartz RA. Cutaneous manifestations of systemic cryptococcosis in immunosuppressed patients. *J Med.* 2001;32:259-66.
- Hernandez D. Cutaneous cryptococcosis. *Dermatol Clin* 1989;7:269-74.
- Dimino-Emme L, Gurevitch AW. Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:844-50.
- Dinato SL, Dinato MM, Nakanishi CP, et al. Disseminated cutaneous cryptococcosis in a patient with AIDS. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2006;48:353-8.
- McKenna DB, Benton EC. Molluscum contagiosum. En: Lewohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. *Treatment of skin disease: Comprehensive therapeutic strategies.* 2nd edition. China. Mosby Elsevier. 399-401.
- Lowy D. Molluscum contagiosum. En: Fitzpatrick T. *Dermatology in General Medicine.* New York: McGraw-Hill 1997;2478-81.
- Arenas R. *Dermatología: Atlas, diagnóstico y tratamiento.* Mexico: McGraw-Hill Interamericana 1997;548-9.
- Sobera JO, Elewski BE. Infecciones por hongos. En: Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaró JM, Mancini AJ, et al. *Dermatología.* 1ª edición esp. Madrid, Elsevier. 2004: 1190-1.
- Robles WS. Histoplasmosis. En: Lewohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. *Treatment of skin disease: Comprehensive therapeutic strategies.* 2nd edition. China. Mosby Elsevier. 282-4.
- Caputo R, Berti E. Indeterminate cell histiocytosis. In: *Pathology and Genetics of Skin Tumours. World Health Classification of Tumours. International Agency for Research on Cancer.* Lyon, Francia, 2006:220.
- Flores-Stadler M, Gonzales-Crussi F, Greene M, Thangavelu M, Kletzel M, Chou PM. Indeterminate-cell histiocytosis: immunophenotypic and cytogenetic findings in an infant. *Med Pediatr Oncol.* 1999;32:250-4.



14. Kolde G, Brocker EB. Multiple skin tumours of indeterminate cells in an adult. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15:591-7.
15. Berti E, Zelger B, Caputo R. Reticulohistiocytosis. In: *Pathology and Genetics of Skin Tumours. World Health Classification of Tumours. International Agency for Research on Cancer. Lyon, Francia, 2006: 224-5.*
16. Newman B, Hu W, Nigro K, Gilliam AC. Aggressive histiocytic disorders that can involve the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:302-16.
17. Goodman WT, Barrett TL. Histiocytosis. En: *Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaró JM, Mancini AJ, et al. Dermatología. 1ª edición esp. Madrid, Elsevier. 2004:1443-5.*
18. Davies C, Marren P, Juniper M, Gray W, Wojnorowska F, Benson M. Xanthoma disseminatum with respiratory tract involvement and fatal outcome. *Thorax* 2000;55:170-2.
19. Calverly DC, Wismer J, Rosenthal D, deSa D, Barr RD. Xanthoma disseminatum in an infant with skeletal and marrow involvement. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1995;17:61-5.
20. Massengale WT, Nesbitt LT Jr. Xantomas. En: *Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaró JM, Mancini AJ, et al. Dermatología. 1ª edición esp. Madrid, Elsevier. 2004:1447-54.*
21. Cruz PD, East C, Bergstresser PR. Dermal, subcutaneous, and tendon xanthomas: diagnostic markers for specific lipoprotein disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:95-111.
22. Parker F. Normocholesterolemic xanthomatosis. *Arch Dermatol*. 1986;122:1253-7.
23. Dicken CH, Connolly SM. Eruptive xanthomas associated with isotretinoin (13-cis-retinoic acid). *Arch Dermatol*. 1980;116:951-2.
24. Chang H, Ridky T, Kimball AB, Hughes E, Oro AE. Eruptive xanthomas associated with Olanzapine use. *Arch Dermatol*. 2003;139:1045-8.
25. Babl FE, Regan AM, Pelton SI. Xanthomas and hyperlipidemia in a human immunodeficiency virus-infected child receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(3):259-60.
26. Geyer AS, McGregor JL, Fox LP, Engler D. Eruptive xanthomas associated with Protease inhibitor therapy. *Arch Dermatol* 2004;140(5):617-8.
27. Parker F. Xanthomas and hyperlipidemias. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:1-30.
28. Brown CA, Leshner JL Jr, Peterson CM. Tuberosus and tendinous xanthomata secondary to ritonavir-associated hyperlipidemia. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:586-9.
29. Leung N, Hegele RA, Lewis GF. Rapid development of massive tendon xanthomas following highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*. 2002;137(7):624.
30. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm D. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-8.
31. Ward HA, Russo GC, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:284-93.
32. Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin. 7th ed. Philadelphia, JB Lippincott. 1990, pp. 379-81.*
33. Gianotti F, Caputo R. Histiocytic syndromes: a review. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:383-404.
34. *Guías Políticas para Enfermedades de transmisión sexual, HIV/SIDA. Estrategia Nacional de Salud para Prevención y Control de Enfermedades de Transmisión Sexual. Ministerio de Salud. Lima, Perú. mayo, 2007.*
35. Monier PL, Wilcox R. Metabolic complications associated with the use of HAART in HIV-1 infected adults. *Am J Med Sci* 2004;328(1):48-56.
36. Smith KY. Selected metabolic and morphologic complications associated with HAART. *J Infect Dis*. 2002;185(Suppl2):S123-7.
37. Green ML. Evaluation and management of dyslipidemia in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med*. 2002;17:797-810.
38. Thiebaut R, Dabis F, Malvy D, Jacqmin-Gadda H, Mercie P, Valentin VD. Serum triglycerides, HIV infection, and HAART, Aquitaine Cohort, France, 1996 to 1998. *Groupe d'Epidemiologie Clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;23:261-5.
39. Echevarria KL, Hardin TC, Smith JA. Hyperlipidemia associated with protease inhibitor therapy. *Ann Pharmacother*. 1999;33:859-63.
40. Sullivan AK, Nelson MR. Marked hyperlipidaemia on ritonavir therapy. *AIDS* 1997;11:938-9.
41. Behrens C, Dejam A, Schmidt H. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999;13:F63-70.
42. Carr A, Samaras K, burton S. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-8.
43. Koppel K, Bratt G, Eriksson M, Sandstrom E. Serum lipid levels associated with increased risk for cardiovascular disease is associated with HAART in HIV1 infection. *Int J STD AIDS*. 2000;11:451-5.
44. Manfredi R, Chiodo F. Disorders of lipid metabolism in patients with HIV disease treated with antiretroviral agents: frequency, relationship with administered drugs, and role of hypolipidaemic therapy with bezafibrate. *J Infect* 2001; 42: 181-8.
45. Vergis EN, Paterson DL, Wagener MM, Swindells S, Singh N. Dyslipidaemia in HIV-infected patients: association with adherence to potent antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2001;12:463-8.
46. Periard D, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation* 1999;100:700-5.
47. Sullivan AK, Feher MD, Nelson MR, Gazzard BG. Marked hypertriglyceridaemia associated with ritonavir therapy. *AIDS*. 1998;12:1393-4.
48. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med*. 2000;160:2050-6.
49. Galli M, Ridolfo AL, Adomi F. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor - naive HIV1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29:21-31.
50. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS*. 1999;13:1659-67.
51. van der Walk M, Gisolf EH, Reiss P. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS*. 2001;15:847-55.
52. Boufassa F, Dulioust A, Lascaux AS. Lipodystrophy in 685 HIV1-treated patients: influence of antiretroviral treatment and immunovirological response. *HIV Clin Trials*. 2001;2:339-45.
53. Madge S, Kinoch-de-Loes S, Mercey D, Johnson MA, Weller IV. Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors. *AIDS* 1999;13:735-7.
54. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. 'Buffalo hump' in men with HIV1 infection. *Lancet*. 1998;351:867-70.
55. Rakotoambina B, Medioni J, Rabian C, Jubault V, Jais JP, Viard JP. Lipodystrophic syndromes and hyperlipidemia in a cohort of HIV-1-infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy with a protease inhibitor. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:443-9.
56. Bogner JR, Vielhaur V, Beckmann RA. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:237-44.
57. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS*. 2001;15:1389-98.
58. Kumar P, Rodriguez-French A, Thompson M. Prospective study of hyperlipidemia in ART-naïve subjects taking combivir/abacavir, cobivir/nelfinavir, or stavudine/lamivudine [abstract 33]. In: *Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Seattle). Alexandria, VA: Foundation for Retrovirology and Human Health, 2002.*
59. Eron JJ, Murphy RL, Peterson D. A comparison of stavudine, didanosine, and indinavir with zidovudine, lamivudine, and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS*. 2000;14:1601-10.
60. Van Leth F, et al. Lipoid changes in a randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine (2NN Study) [abstract 752]. In: *Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Boston). Alexandria, VA: Foundation for Retrovirology and Human Health, 2003. p. 328.*
61. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet*. 1998;351:1881-3.
62. Bonnet E, Ruidavets JB, Tuech J, Ferrières J, Collet X, Fauvel J, et al. Apoprotein c-III and E-containing lipoparticles are markedly increased in HIV-infected patients treated with protease inhibitors: association with the development of lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:296-302.
63. Lenhard JM, Croom DK, Weiel JE, Winegar DA. HIV protease inhibitors stimulate hepatic triglyceride synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2625-9.
64. Moreno M, Quijano E, Manrique H, Carayhua D. Disseminated eruptive xanthomas associated with dyslipidemia and highly active antiretroviral therapy (HAART) in a protease inhibitor-naïve patient. *66th Annual Meeting of American Academy of Dermatology. San Antonio, Texas. February 2008. Poster 4100.*
65. Thomas JC, Lopes-Virella MF, Del Bene VE. Use of fenofibrate in the management of protease inhibitor-associated lipid abnormalities. *Pharmacotherapy*. 2000;20:727-34.
66. Martínez E, Conget I, Lozano L, et al. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS*. 1999;13:805-10.