

Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH*

Rosa Polo^a, M.^a José Galindo^b, Esteban Martínez^c, Julia Álvarez^d, José Manuel Arévalo^e, Víctor Asensi^f, Dolores Cánoves^g, Emilia Cáncer^h, Julio Collazosⁱ, Vicente Estrada^j, Carmen Gómez-Candela^k, Susan Johnston^l, Jaime Locutura^m, José López-Aldeguerⁿ, Fernando Lozano^o, Celia Miralles^p, Agustín Muñoz-Sanz^q, Enrique Ortega^r, Javier Pascua^r, Enric Pedrol^s, Federico Pulido^t, Miguel San Martín^u, Jesús Sanz^v, Pompeyo Viciano^w y Lourdes Chamorro^a

^aConsejera Técnica. Plan Nacional sobre el Sida. ^bServicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico. Valencia. ^cUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic de Barcelona. ^dServicio de Endocrinología. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. ^eCentro de Cirugía Estética y Reconstructiva. Manzana 4. Getafe. Madrid. ^fUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Central de Asturias. Oviedo. ^gUnidad de Enfermedades Infecciosas. Consulta Psicología. Hospital General. Valencia. ^hServicio de Endocrinología. Hospital de Fuenlabrada. Madrid. ⁱServicio de Medicina Interna. Hospital de Galdácano. Bilbao. ^jServicio de Medicina Interna. Consulta de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico. Madrid. ^kServicio de Nutrición y Dietética. Hospital La Paz. Madrid. ^lCentro Dietética y Nutrición. Barcelona. ^mServicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital La Fe. Valencia. ⁿUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General de Valme. Sevilla. ^oConsulta de Enfermedades Infecciosas. Hospital Xeral-Cies. Vigo. ^pServicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Cristina. Badajoz. ^qServicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario. Cáceres. ^rUnidad de Enfermedades Infecciosas/VIH. Hospital General de Granollers. Barcelona. ^sUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital 12 de Octubre. Madrid. ^tServicio de Cardiología. Hospital Carlos III. Madrid. ^uServicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital de La Princesa. Madrid. ^vUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

OBJETIVO. Efectuar una puesta al día de las alteraciones metabólicas y morfológicas presentes en los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ahondando en su manejo clínico y tratamiento.

MÉTODOS. Estas recomendaciones han sido consensuadas por un comité de expertos en alteraciones metabólicas y en la atención al paciente con VIH, bajo los auspicios de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (PNS). Para ello se han revisado los últimos avances clínicos, epidemiológicos y fisiopatológicos reseñados en estudios publicados en las revistas médicas y/o presentados en los congresos.

RESULTADOS. Las alteraciones metabólicas que con mayor frecuencia aparecen en los pacientes con infección por VIH y en tratamiento antirretroviral (TAR) son la dislipidemia con perfil aterogénico y las alteraciones del metabolismo

hidrocarbonado/resistencia a la insulina. Se ha descrito una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, especialmente el tabaquismo. Para su manejo se han utilizado los mismos criterios que para la población general, con matices específicos. La dieta y el ejercicio deben ser la primera recomendación terapéutica. En los pacientes con dislipidemia y necesidad de tratamiento farmacológico, estarían indicadas las estatinas y/o los fibratos. En el tratamiento de la resistencia a la insulina las glitazonas han demostrado su eficacia. El abordaje del reparto anómalo de la grasa sigue siendo controvertido. El cambio de TAR, la cirugía reparadora, el soporte psicológico y los cambios de estilo de vida son las bases para abordar este problema en el momento actual. La acidosis láctica es una complicación infrecuente pero muy grave, siendo la primera actitud terapéutica la retirada del TAR. En cuanto a las alteraciones del metabolismo óseo son fundamentales la prevención y la detección precoz, especialmente en mujeres perimenopáusicas y niños. La disfunción sexual es un problema frecuente tanto en varones como en mujeres; la diversidad de causas obliga a un tratamiento individualizado.

CONCLUSIONES. La prevalencia de alteraciones metabólicas y morfológicas ha aumentado desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Es fundamental el conocimiento de los diversos aspectos relacionados con su diagnóstico y tratamiento para una correcta atención de los pacientes con infección por VIH.

Palabras clave: Dislipidemias. Resistencia insulínica. Riesgo cardiovascular. VIH.

Correspondencia: Dra. R. Polo-Rodríguez.
Consejera Técnica. Plan Nacional sobre el Sida.
Bravo Murillo, 4. 28015 Madrid. España.
Correo electrónico: rpolor@msc.es

Dra. M.J. Galindo-Puerto.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46006 Valencia. España.
Correo electrónico: med001021@saludalia.com

Dr. E. Martínez-Chamorro.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic.
Universidad de Barcelona.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: esteban@fundorsoriano.es

*Este documento está avalado por el Consejo Asesor de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, Ministerio de Sanidad y Consumo. El texto completo está disponible en la URL: <http://www.msc.es>

Manuscrito recibido el 8-6-2005; aceptado el 11-10-2005.

Recommendations of the Study Group for Metabolic Alterations/Secretariat for the National AIDS Plan (GEAM/SPNS) on the management of metabolic and morphologic alterations in patients with HIV infection

OBJECTIVE. To provide an update of the metabolic and morphologic alterations in patients infected with HIV with an in-depth analysis of their clinical management and treatment.

METHODS. These recommendations were agreed by consensus by a committee of experts in metabolic alterations and HIV patient care, under the auspices of the Secretariat for the National AIDS Plan. To do this, the latest clinical, epidemiological and physiopathological advances described in studies published in the scientific literature and/or presented in congresses were reviewed.

RESULTS. The most frequent metabolic alterations in HIV patients and in antiretroviral treatment (ART) are dyslipidemia with an atherogenic profile and alterations in carbohydrate metabolism/insulin resistance. A high prevalence of cardiovascular risk factors, especially smoking, has been described. The same criteria for their management as those used in the general population have been employed, with specific nuances. Diet and exercise should be the first therapeutic recommendation. In patients with dyslipidemia who require drug treatment, statins and /or fibrates are indicated. Glitazones have demonstrated efficacy in the treatment of insulin resistance. The approach to anomalous fat distribution continues to be controversial. The main approaches at present are a switch of ART, reparative surgery, psychological support and lifestyle changes. Lactic acidosis is an infrequent but highly serious complication, and the first step is withdrawal of ART. In bone metabolism alterations, prevention and early detection are essential, especially in children and perimenopausal women. Sexual dysfunction is a frequent problem in both men and women; because the causes are highly varied, treatment should be individualized.

CONCLUSIONS. The prevalence of metabolic and morphologic alterations has increased since the introduction of highly active antiretroviral treatment (HAART). Knowledge of the various aspects involved in their diagnosis and treatment is essential for the appropriate care of patients with HIV infection.

Key words: Dyslipidemia. Insulin resistance. Cardiovascular risk. HIV.

Introducción

Desde su primera descripción en 1998, las alteraciones morfológicas y metabólicas que aparecen en el curso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se han convertido en un problema de gran relevancia, llegando a alcanzar una prevalencia superior al 50%. A pesar del tiempo transcurrido no se han podido estable-

cer criterios definidos y consensuados que faciliten homogeneizar el diagnóstico y evaluar la respuesta a los tratamientos propuestos. El primer escalón, realmente difícil, fue encontrar una definición que englobara los distintos cambios físicos de los pacientes. Así, se describieron dos entidades diferentes que podían coexistir en un mismo paciente: alteraciones metabólicas, y reparto anómalo de la grasa (o alteraciones morfológicas) y, dentro de éste, tres síndromes clínicos claramente diferenciados: lipoatrofia, lipohipertrofia y síndrome mixto¹, que se agrupan en un único término: lipodistrofia. La fisiopatogenia de todos estos fenómenos sigue siendo desconocida y hoy se cree que las alteraciones metabólicas y la lipodistrofia relacionadas con la infección por VIH son multifactoriales; quizá cada una tenga una causa patogénica distinta, en la que influyen tanto los efectos de los medicamentos como la alteración de la función inmunitaria y las características personales del sujeto.

Los factores de riesgo cardiovascular definidos para la población general se dan con gran frecuencia en los enfermos por VIH. El tabaquismo es muy prevalente y precisa de una intervención terapéutica enérgica con el fin de disminuir uno de los más importantes factores dependientes del paciente². La demostración de que la incidencia de diabetes en los pacientes coinfectados con virus de la hepatitis C (VHC) es mayor que en la población general adquiere una gran relevancia por la prevalencia de la coinfección VIH/VHC³. Elevaciones del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) por encima de los límites establecidos como aceptables se dan en un porcentaje elevado de los pacientes en tratamiento antirretroviral (TAR) y usando marcadores de arteriosclerosis precoz y de su progresión, como el grosor de la íntima de la carótida, se comprueba que ésta es más gruesa en personas infectadas por el VIH, con o sin TAR de gran actividad (TARGA) que en la población no infectada, y en los pacientes con TARGA es mayor que en los no tratados⁴. Todo lo anterior puede hacer que en pocos años la población VIH se vea afectada por una verdadera epidemia de enfermedad cardiovascular. Por ello es preciso plantearnos la necesidad de actitudes diagnósticas y terapéuticas más activas que retrasen la progresión de la arteriosclerosis. Sin embargo, no siempre está claro que debemos seguir las mismas pautas de actuación que las de la población general. Es esencial insistir en medidas no farmacológicas (ejercicio físico o hábitos dietéticos) y reducir factores añadidos como el tabaquismo. Está claro que la aparición de las alteraciones morfometabólicas ha planteado nuevos retos en el manejo de la infección por VIH ya que ha hecho variar nuestros esquemas de tratamiento⁵, buscando no sólo la mera eficacia inmunovirológica sino también la evitación de toxicidades, y ha obligado a los investigadores a diseñar nuevos fármacos con menor toxicidad metabólica.

Este documento se ha estructurado en capítulos de acuerdo con su interés práctico asistencial. Los autores de cada capítulo son médicos expertos en el tema correspondiente y lo han redactado a la luz de los conocimientos actuales, siguiendo instrucciones precisas y homogéneas de cara a facilitar su consulta y poder aplicar las recomendaciones realizadas en su práctica diaria. Además, ha existido una revisión posterior por parte de todos los autores para limar los aspectos menos claros, compaginar la información de los capítulos relacionados entre sí y evitar la re-

dundancia. Este texto nace con un planteamiento eminentemente práctico: servir a los profesionales sanitarios españoles que cuidan a los pacientes infectados por el VIH, y pretende no ser dogmático. Los conocimientos que en él se resumen se han generado en pocos años y cabe esperar que en un futuro próximo, los avances en las alteraciones metabólicas de los pacientes infectados por el VIH varíen tanto en cantidad como en conceptos que se irán incorporando en ediciones sucesivas de esta obra.

Finalmente, no podemos dejar de señalar que una de las mayores dificultades ha radicado en la aplicación de los llamados *niveles de recomendación* basados en la procedencia de los datos que han sustentado las sugerencias e indicaciones de actuación del documento (nivel A: estudios aleatorizados y comparativos; nivel B: estudios de cohortes o de casos y testigos; nivel C: estudios descriptivos u opiniones de expertos). Lo relativamente reciente de la percepción e identificación de muchos de los problemas expuestos, las dificultades para establecer criterios de medida en otros casos y la multicausalidad de la mayoría de las alteraciones morfológico-metabólicas descritas explica la escasez de trabajos con conclusiones definitivas. No obstante, nos ha parecido que este era un momento oportuno para realizar el documento, señalando de manera clara lo cierto como tal, y lo dudoso u opinable como campo en el que es preciso profundizar y seguir investigando, con el claro objetivo de mejorar la asistencia a nuestros enfermos. Hoy, cuando al menos en nuestro entorno de país desarrollado el tratamiento farmacológico de la infección por VIH está garantizado para la mayoría de los enfermos, la mejora continua en la solución de los problemas recogidos en el texto es una exigencia a la que debemos responder.

Alteraciones en el reparto de la grasa corporal

Introducción

Las anomalías de la distribución de la grasa corporal son muy frecuentes en los pacientes con infección por el VIH que realizan TAR, llegando a afectar a alrededor del 50% de ellos. Dichas alteraciones, agrupadas bajo la denominación genérica de lipodistrofia, incluyen la lipoatrofia (pérdida de grasa en la cara, glúteos y extremidades) y la lipohipertrofia (acumulación de grasa visceral y en las regiones abdominal, dorso-cervical y mamarias)^{6,7}. La patogenia de estas anomalías es muy compleja y no ha sido aún dilucidada. En ella intervienen factores dependientes del TAR (fármacos utilizados y duración total de la terapia), de la infección por el VIH (grado de inmunodepresión), y del paciente (predisposición genética, edad, índice de masa corporal [IMC], etc.)^{6,7}. En lo referente a los fármacos, existen numerosas evidencias de que algunos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), y entre ellos muy especialmente la estavudina (d4T), tienen un mayor poder generador de lipoatrofia⁶. Los inhibidores de la proteasa (IP) no provocan por sí solos dicha anomalía, aunque es probable que actúen de forma sinérgica con los ITIAN⁶. En cambio, estos fármacos, con excepción quizá del atazanavir (ATV), ocasionan lipohipertrofia y trastornos metabólicos de lípidos e hidratos de carbono.

Clasificación

Uno de los grandes problemas existentes para conocer mejor la prevalencia de las alteraciones morfológicas es la falta de una definición consensuada de la lipodistrofia. Aunque todos tenemos en mente la existencia de distintas alteraciones de distribución de grasa corporal, esta ausencia de definición precisa impide homogeneizar los distintos estudios y conocer la prevalencia real de la lipodistrofia en general, y de sus distintos tipos en particular. Recientemente se han publicado datos de un ensayo clínico multinacional en el que se intentaba establecer una definición de caso; sus resultados son poco satisfactorios tanto por la complejidad de la recogida de datos como por su escasa sensibilidad (79%) y especificidad (80%). Las principales alteraciones de la grasa corporal son las siguientes:

1. Acumulación de grasa corporal, o lipohipertrofia:
 - a) Obesidad abdominal.
 - b) Aumento del perímetro torácico.
 - c) Hipertrofia mamaria.
 - d) Aumento de la grasa lateral del cuello.
 - e) Acumulación de grasa dorsal del cuello.
 - f) Lipomas localizados o generalizados.
2. Pérdida de grasa o lipoatrofia en cara, nalgas y extremidades.
3. Alteraciones mixtas.

Si existen dificultades para definir la lipodistrofia, también sucede lo mismo con su clasificación.

Diagnóstico

El diagnóstico de la lipodistrofia es complejo, sobre todo en sus fases iniciales. Los métodos utilizados van desde la autovaloración del paciente, ya sea mediante cuestionarios complejos como el SALSA u otros más sencillos que se están validando, o la información espontánea del paciente, que refiere que "su cuerpo ha cambiado" a la valoración por parte del médico, ya sea subjetiva u objetiva por distintos medios: fotografías, examen físico, determinaciones antropométricas, y otras técnicas como la bioimpedanciometría, la densitometría por rayos X (DEXA), la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) o la ecografía (ver documento completo www.msc.es).

En la práctica diaria se hace necesaria la valoración periódica de la grasa corporal con realización de una autovaloración por parte del paciente, si es posible con una encuesta sencilla y validada, y por parte del médico, tanto de forma subjetiva como con determinaciones antropométricas y/o métodos más sofisticados.

Manejo terapéutico

Lipoatrofia

Las medidas terapéuticas destinadas a corregir esta anomalía incluyen: sustitución del d4T, administración de rosiglitazona (fármaco sensibilizador a la acción de la insulina), e implantes de polímeros sintéticos en la cara u otras zonas afectadas (v. págs. 111-113 y 114-115).

Sustitución del d4T. Varios ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que en los pacientes con lipoatrofia

cuyo tratamiento incluye d4T, la sustitución de éste por abacavir (ABC) da lugar a un aumento leve o moderado de la grasa de los miembros, medida por DEXA o TC. Aunque dicha mejoría sea modesta, este cambio puede impedir que la lipoatrofia continúe progresando^{8,9}. En uno de dichos estudios se sustituyó también la zidovudina (AZT) por ABC⁸, y en otro, por el contrario, el d4T por AZT⁹, pero los datos correspondientes son muy limitados. La sustitución de los IP no tiene ningún efecto sobre la lipoatrofia.

Rosiglitazona. Los resultados de 2 estudios acerca de su acción sobre la lipoatrofia asociada al TAR han sido discordantes^{10,11} siendo por ello los datos no concluyentes. Otras glitazonas se metabolizan a través del citocromo P450, por lo que pueden tener interacciones farmacológicas con IP e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN).

Inyecciones o implantes de polímeros sintéticos. Además de ser técnicamente sencillos y razonablemente seguros, han deparado buenos resultados estéticos a corto y medio plazo¹² (v. págs. 114-115).

Lipohipertrofia

Para tratar de corregir la acumulación de grasa abdominal se han intentado distintos procedimientos terapéuticos, con éxito variable: dieta y ejercicio, cambio de TAR con sustitución de los IP, administración de metformina y de hormona del crecimiento, y cirugía (liposucción) (v. págs. 114-115).

Dieta y ejercicio. Un ejercicio físico regular y una dieta equilibrada, modificada en función del perfil metabólico, son fundamentales tanto para la prevención como para el tratamiento de la lipodistrofia (v. págs. 107-109).

Cambio de tratamiento antirretroviral (sustitución de IP). Una de las estrategias más empleadas inicialmente para mejorar la redistribución de grasa corporal fue la sustitución de los fármacos responsables del acúmulo de grasa corporal (los IP), ya sea por inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) o por ABC. Se ha comprobado una mejoría del perfil metabólico –dislipidemia– (menor con efavirenz), y de la resistencia a la insulina, sin perder por ello la eficacia virológica. No se observa mejoría alguna –en todo caso, subjetiva– en la redistribución de la grasa corporal.

Hormona del crecimiento. Inicialmente se utilizó a dosis de 4-6 mg/día durante 24 semanas, consiguiendo aumentar la masa magra y mejorar la lipohipertrofia en el 25-75% en 6 meses, pero no se objetivó mejoría en el perfil lipídico ni en la lipoatrofia. Está en marcha un estudio en fase II/III que intenta encontrar la dosis más adecuada, con una estrategia distinta: dosis altas de ataque (4 mg/día durante 12 semanas) y luego dosis más bajas (1-2 mg/día) como mantenimiento a largo plazo, con buenos resultados iniciales¹³.

Metformina. Ha sido estudiada en distintos ensayos clínicos, habitualmente a corto plazo. En general, con las dosis utilizadas de 500 mg dos veces al día se ha observado una mejora de la insulinoresistencia, reducciones sig-

nificativas de peso, de la presión arterial diastólica y de la grasa visceral abdominal, sin modificar la grasa periférica¹⁴. Mejora el perfil lipídico y los factores de coagulación de carácter pro-aterogénico.

Liposucción. (V. págs. 114-115.)

Recomendaciones

1. Las únicas estrategias terapéuticas potencialmente eficaces para la lipoatrofia son la sustitución del d4T (nivel A) y los implantes de polímeros sintéticos (nivel B). La rosiglitazona ha deparado resultados contradictorios, y por ahora no se puede recomendar su uso generalizado (nivel A). En el manejo de la lipohipertrofia es fundamental el ejercicio aeróbico y de resistencia, tanto en su prevención como en su mantenimiento (nivel B).

2. La sustitución del IP por ITINAN o ABC se ha demostrado eficaz en el control del perfil metabólico, pero no en la mejoría de la lipohipertrofia (nivel A).

3. Se han explorado otras estrategias como el tratamiento con metformina (eficaz) (nivel A) y hormona de crecimiento (en estudio).

4. El método más eficaz a corto plazo es la liposucción (nivel B), con el inconveniente de su reaparición en otras zonas.

Alteraciones el metabolismo de la glucosa

Introducción

La resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus no son meras alteraciones aisladas sino parte de un síndrome plurimetabólico que incluye lipodistrofia, dislipidemia, anomalías de la composición corporal y de la distribución de la grasa.

Debemos sistematizar su detección en pacientes VIH positivos con factores de riesgo para padecer diabetes mellitus (obesidad, familiares en primer grado con diabetes, antecedentes de diabetes en el embarazo, etc.) o con factores de riesgo cardiovascular, estén o no en tratamiento con IP, y en los pacientes sin factores de riesgo siempre que estén en tratamiento con dichos fármacos.

Diagnóstico

Diagnóstico de la resistencia insulínica

1. Métodos directos:

- a) Determinación de glucemia e insulina basal, fórmulas matemáticas: FIRI, HOMA... etc.
- b) Tolerancia oral de la glucosa con insulinemia.
- c) Prueba de tolerancia intravenosa de la glucosa.

2. Métodos indirectos:

- a) Supresión de la secreción de insulina.
- b) Prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa con muestreo frecuente.
- c) (Clamp) Pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico.

Tratamiento

En pacientes con intolerancia glucídica se deben seguir las pautas para tratamiento de pacientes con diabetes en la población general. El tratamiento se basa en tres pilares:

1. Dieta equilibrada y saludable, con control de peso si es necesario.
2. Ejercicio físico regular de tipo aeróbico.
3. Tratamiento farmacológico si es preciso (hipoglucemiantes orales o insulina).

Los dos primeros ítems son muy importantes en caso de intolerancia a la glucosa para evitar la progresión a diabetes franca. En el caso de diabetes establecida se ha comprobado por otra parte un efecto más beneficioso sobre múltiples factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular combinando metformina y ejercicio físico que metformina sola¹⁵. La sugerencia es indicar agentes insulinosensibilizantes. Estudios en un número pequeño de pacientes VIH indican potenciales efectos beneficiosos de la metformina por reducir los niveles de insulina sérica y disminuir el riesgo cardiovascular y la presión arterial. Las tiazolidindionas incrementan la sensibilidad a la insulina en pacientes con VIH y lipodistrofia^{16,17}.

No existe suficiente evidencia para recomendar tratamiento farmacológico a los pacientes con resistencia a la insulina y glucemias normales en ayunas.

Deben vigilarse los efectos adversos de los fármacos insulinosensibilizantes: disfunción hepática en el caso de la tiazolidindionas y acidosis láctica en el caso de la metformina¹⁸.

No hay estudios que avalen la terapia dietética en estos casos; sin embargo, un control de peso y de IMC siempre está indicado para corregir los factores de riesgo asociados. Recordemos que el tratamiento será individualizado y deberá considerar otras patologías asociadas, siendo de suma importancia cuando las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono se asocien con dislipidemias, como es frecuente¹⁹⁻²¹.

Sustitución de fármacos en las alteraciones del metabolismo de la glucosa

Los ensayos con IP en población seronegativa han demostrado su capacidad, directa e independiente, para alterar el metabolismo de la glucosa. Existen, por otro lado, diferencias entre los distintos fármacos que sustentan la conveniencia de utilizar algunos de ellos como el amprenavir (APV) o ATV²²⁻²⁴ en sujetos con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Sin embargo, la multifactorialidad de estas alteraciones en los pacientes con VIH hace preciso el uso de estudios prospectivos y aleatorizados que demuestren la reversibilidad del trastorno, antes de recomendar de forma protocolizada el cambio a estos fármacos.

Recomendaciones

1. El tratamiento con metformina tiene beneficios sostenidos para reducir la hiperinsulinemia y los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por VIH y lipodistrofia (nivel A).
2. La metformina en combinación con el ejercicio físico mejora significativamente los parámetros cardiovasculares y bioquímicos más que metformina sola en pacientes infectados con VIH con redistribución de la grasa e hiperinsulinemia (nivel A).
3. Se han documentado efectos positivos de la rosiglitazona sobre la lipoatrofia, insulinosensibilidad e índices metabólicos en pacientes infectados con VIH con lipoatrofia e insulinoresistencia (nivel A).

4. La rosiglitazona causa un incremento significativo en los niveles de triglicéridos y colesterol, por lo que deben ser cuidadosamente monitorizados si las glitazonas son utilizados en estos pacientes (nivel A).

5. El resto de las recomendaciones dadas anteriormente están basadas en recomendaciones de expertos y extrapolación de datos de pacientes sin infección por VIH.

Alteraciones del metabolismo lipídico

Introducción

Los diferentes estudios epidemiológicos en pacientes con TARGA registran prevalencias que oscilan entre el 60-100% para el desarrollo de hipertrigliceridemia y entre el 10-70% para la hipercolesterolemia. En la actualidad definimos la hipercolesterolemia como cifras de colesterol superiores a 200 mg/dl, la hipertrigliceridemia con valores de triglicéridos superiores a 200 mg/dl, y la hiperlipidemia mixta cuando el colesterol y los triglicéridos son superiores a 200 mg/dl.²⁵

Justificación del tratamiento de las alteraciones lipídicas

La verdadera importancia de la dislipidemia en los enfermos con VIH con TARGA estriba en su capacidad aterogénica y constituirse por ello como factor de riesgo cardiovascular, con frecuencia asociado a otros como la obesidad visceral, la resistencia insulínica, la diabetes, el tabaquismo o la hipertensión. Es pues necesario establecer pautas terapéuticas similares a las recomendadas para la población general, pero que tengan en cuenta las particularidades de estos enfermos y sus tratamientos.

En estudios epidemiológicos recientes, la duración del TAR ha resultado ser un factor de riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica (incremento del 26% del riesgo de infarto de miocardio durante los primeros 4-6 años de uso). Lo fundamental es identificar a los pacientes que por su riesgo cardiovascular son candidatos a tratamiento²⁶.

Valoración de los pacientes candidatos a tratamiento

Se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones metodológicas básicas para el estudio sistemático del perfil lipídico. Cuando el nivel de triglicéridos es igual o mayor a 400 mg/dl la concentración de c-LDL deberá realizarse por métodos directos. Si esto no es posible, en pacientes con hipertrigliceridemia superior a 200 mg/dl la diana será el colesterol no HDL (lipoproteínas de alta densidad), siendo los límites a alcanzar 30 mg/dl superiores a los establecidos para el c-LDL.

Criterios y objetivos terapéuticos

La identificación de los factores de riesgo debe seguirse del cálculo del riesgo coronario para poder intervenir de forma contundente sobre los factores de riesgo modificables (tabla 1).

Abordaje terapéutico

Las medidas terapéuticas eficaces en prevención primaria incluyen un estilo de vida saludable, lo que implica una alimentación equilibrada y cardioprotectora que permita el control de las dislipidemias (consultar con el apar-

tado de recomendaciones alimentarias), una actividad física regular (caminar al menos 40-60 min durante 4-5 días a la semana) y el tratamiento farmacológico.

Resinas

Son fármacos que se unen a los ácidos biliares en el intestino, evitando su reabsorción y provocando su eliminación por vía fecal. NO recomendamos su uso en pacientes con TARGA por la capacidad de interferir con la absorción de otros fármacos.

Estatinas

Las estatinas han demostrado ser las moléculas más eficaces para lograr el descenso del c-LDL. Todas, excepto la pravastatina, comparten con los antirretrovirales la vía de metabolización del citocromo P450, por lo que se aconseja el uso de pravastatina para evitar interacciones^{27,28}. Aunque los valores plasmáticos de atorvastatina aumentan de manera notable cuando se administra con la mayoría de los antirretrovirales, existen datos clínicos que avalan su seguridad cuando se utiliza a dosis de 10 mg/día²⁹⁻³¹. Sus efectos adversos más habituales son trastornos gastrointestinales, erupciones cutáneas, cefaleas, insomnio, elevación de transaminasas y molestias musculares. La elevación de transaminasas en tres veces su valor basal o de niveles de creatinfosfocinasa obliga a la suspensión del tratamiento. Se han descrito casos raros de rabdomiólisis en combinación con gemfibrozilo.

No se recomienda administrarlos conjuntamente con ácido nicotínico, ciclosporina y eritromicina. Dosis superiores a 40 mg de atorvastatina pueden producir alteraciones en pacientes con hepatopatía crónica.

Fibratos

Son derivados del ácido cloro-fenoxi-isobutírico. Sus efectos están mediados por la activación de receptores celulares, factores de transcripción, PPAR a, que actúan in-

TABLA 1. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV)

Factor de riesgo	Criterio diagnóstico
Obesidad abdominal varón	Perímetro abdominal > 102 cm
Obesidad abdominal mujer	Perímetro abdominal > 88 cm
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl
c-HDL en varones	< 40 mg/dl
c-HDL en mujeres	< 50 mg/dl
Presión arterial	≥ 130/85 mmHg
Glucemia basal	≥ 110 mg/dl

Prevención cardiovascular	Categorización del riesgo	Objetivo del tratamiento c-LDL	Objetivo del tratamiento colesterol no HDL
Primaria	< 2 FRCV	< 160	< 190
	≥ 2 FRCV	< 130	< 160
Secundaria	Enfermedad coronaria y equivalentes	< 100	< 130

c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

hibiendo o estimulando la expresión de ciertos genes. Activan el de la lipoproteinlipasa, apo AI y apo AII e inhiben la apo CIII. Su acción hipolipemiante fundamental afecta a los triglicéridos, facilitando un mayor catabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad³².

Hipercolesterolemia. *Prevención primaria:* estilo de vida saludable y pravastatina para LDL < 130 mg/dl. *Prevención secundaria o diabetes asociada:* estilo de vida saludable y pravastatina para LDL < 100 mg/dl (fig. 1).

Recomendaciones

1. La dislipidemia es una complicación frecuente en los pacientes con TARGA (nivel A).
2. Los objetivos de control de la dislipidemia en la prevención primaria y secundaria de los pacientes seropositi-

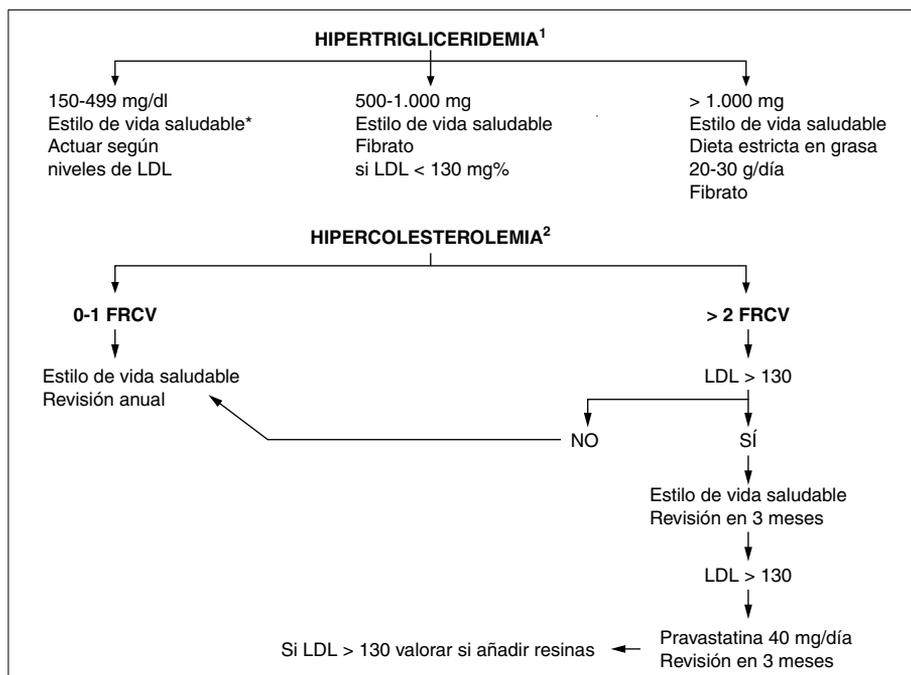
Figura 1. Algoritmo del tratamiento de la dislipidemia en pacientes seropositivos con TARGA en prevención primaria.

¹En algunos casos se puede plantear la sustitución de algunos de los componentes del TAR en lugar de tratar la hipertrigliceridemia. Esto es especialmente importante en el caso de regímenes compuestos por dosis superiores a 100 mg/día de ritonavir.

²Valorar individualmente la posibilidad de sustituir algunos de los componentes del TAR por otros fármacos con un menor efecto sobre los lípidos plasmáticos, como atazanavir o nevirapina.

*Estilo de vida saludable: aumento de ejercicio físico y alimentación sin azúcares soluble ni alcohol. Ver recomendaciones específicas.

LDL: lipoproteínas de baja densidad; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; TAR: tratamiento antirretroviral.



vos con TARGA son los mismos que para la población general debiendo considerarse el tratamiento integral de todos los factores de riesgo cardiovascular (nivel C).

3. El primer paso en el tratamiento de la dislipidemia consiste en recomendaciones alimentarias específicas según la alteración lipídica presentada (nivel B).

4. Algunos pacientes con hiperlipidemia relacionada con el TARGA, en especial hipertrigliceridemia, se pueden beneficiar del cambio de algún fármaco (nivel A).

5. El fármaco más eficaz y seguro en prevención primaria y secundaria de la hipercolesterolemia es la pravastatina (nivel B).

6. Los fármacos más eficaces contra la hipertrigliceridemia son los fibratos (nivel B).

7. El tratamiento combinado estatina-fibratos aumenta la toxicidad de ambos por lo que NO es recomendable. Debe reservarse su uso conjunto para:

a) Prevención secundaria en pacientes con HDL inferior a 30 mg% y triglicéridos superiores a 150 mg% que no consiguen disminuir los niveles de LDL < 100 mg/dl con pravastatina.

b) Prevención primaria de pacientes con dislipidemias mixtas de origen genético o triglicéridos superiores a 500 mg%.

Actuación frente a las alteraciones del metabolismo óseo

Introducción

Las osteopatías (osteopenia/osteoporosis y osteonecrosis) en pacientes con VIH fueron descritas en el año 1990. Si bien desde entonces se ha avanzado en el conocimiento de la posible relación entre ambos problemas, muchas otras cuestiones siguen sin resolverse. El carácter transversal de muchos estudios, la inclusión indiscriminada de hombres y mujeres, la ausencia de estratificación por edades, la heterogeneidad de los tratamientos antirretrovirales, el desconocimiento de la situación metabólico-nutricional de los pacientes al iniciarlos y otros factores hacen difícil extraer conclusiones válidas en muchos de los interrogantes.

Incidencia

Mayor que en la población no VIH³³: 28-33% de osteopenia en no tratados (20% en grupos de referencia), 8-10% de osteoporosis en no tratados (6% en grupos de referencia), 21% de osteoporosis avanzada en tratados (6% en grupos de referencia), 50% de osteopenia en pacientes tratados con IP, 0,080-1,33% (0,01-0,135%) de osteonecrosis sintomática.

La mayoría de los casos son asintomáticos, lo que retrasa el diagnóstico y el tratamiento, existiendo una relación con la situación ósea basal previa a la infección por VIH.

Parámetros de medición mediante DEXA

1. *t-score*: comparación del paciente con personas sanas de la misma raza y sexo en el momento de mayor masa ósea (30 años).

2. *z-score*: comparación del paciente con personas sanas ajustadas por edad, raza y sexo.

Densidad ósea normal: *t-score* > 1.

Definiciones

1. Osteopenia. *t-score* entre -1 y -2,5 en DEXA; implica un riesgo de fractura dos veces mayor.

2. Osteoporosis. *t-score* < -2,5 en DEXA (sin presencia de fractura); entraña un riesgo de fractura entre 4-5 veces mayor.

3. Osteoporosis grave. *t-score* < -2,5 en DEXA (presencia de fractura); conlleva un riesgo de fractura 20 veces superior.

4. Osteonecrosis. Muerte del tejido óseo por interrupción del flujo sanguíneo a determinadas zonas sensibles de hueso, causando la muerte de elementos celulares; es preciso descartar causas secundarias. Las zonas de presentación más frecuentes son: cabeza femoral y humeral, tibia proximal y cóndilos femorales. La afectación de caderas es bilateral en más del 50%.

¿Dónde medir?

1. En columna lumbar: mayor porcentaje de hueso trabecular.

2. En cuello femoral: mayor porcentaje de hueso cortical.

Ambos tipos de hueso tienen comportamientos metabólicos diferentes, tanto en situación fisiológica normal como en respuesta a posibles tratamientos.

Factores de riesgo³⁴⁻³⁶

1. Ligados al VIH:

- Infección directa por el VIH de las células osteogénicas.
- Duración de la infección (diferentes estudios prueban una fuerte asociación).
- Tipo y duración del TARGA incluyendo el uso de IP (baja asociación, excepto para SQV).
- Acidosis láctica asintomática, como efecto de los INTI por inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial.
- Presencia de lipoatrofia, como factor independiente.
- Enfermedad inflamatoria intestinal y malabsorción grasa, con déficit de vitamina D y de absorción de calcio.
- Alteración del manejo renal del calcio.
- Hipogonadismo con niveles bajos de testosterona (hay diferentes criterios publicados al respecto).
- Edad, especialmente importante para las mujeres en edad posmenopáusica.
- Baja densidad ósea previa.
- Bajo peso.
- Tabaco/alcohol.
- Ejercicio.
- Bajo IMC al inicio del tratamiento.
- Uso de corticoides y acetato de megestrol.
- Diabetes mellitus (intolerancia a la glucosa e insulino-resistencia).
- Niveles de triglicéridos.
- Lipoproteínas oxidadas que alteran los osteoblastos.

2. Del metabolismo óseo alterado:

- Estados de hipercoagulabilidad (anticuerpos anticardiolipina y antifosfolípido).

No relación

Según diferentes trabajos, no se ha encontrado relación de la alteración del metabolismo óseo con los siguientes

parámetros: cifra de CD4, carga viral, niveles de insulina, niveles de colesterol, alteraciones de transaminasas, *t-score* basal.

Clínica

Dolor de carácter mecánico, localizado en la zona de la articulación afectada, con progresiva incapacidad funcional. Mayor afectación de columna y menor de cadera, sin alteración de la masa ósea total corporal; no olvidar otras localizaciones (especialmente para osteonecrosis). Posible afectación bilateral, e incluso múltiple. Escaso aumento del riesgo de fractura vertebral.

Diagnóstico

Laboratorio

1. Parámetros que buscan valorar la estimulación osteoclástica.

- Citocinas IL-6, IL-1a, IL-1b.
- Sistema TNF (receptores p55 y p75).
- Fosfatasa alcalina específica ósea.
- N terminal propéptido de tipo I procolágeno en orina.
- N terminal telopéptido de tipo I procolágeno en orina.
- Albúmina y prealbúmina.
- Factor de estimulación de insulina.
- Deoxipiridinolina.

2. Parámetros que buscan valorar la estimulación osteoblástica.

- Osteocalcina.
- Parathormona.
- Fosfatasa alcalina.
- Calcio.

Técnicas de imagen

Radiología convencional. Poca utilidad diagnóstica en el momento actual. De realizarse, se hará en metacarpo/falange y en fémur (para osteopenia/osteoporosis), y en cóndilos (para osteonecrosis).

Densitometría ósea. Una de las técnicas más utilizadas en la práctica diaria para la evaluación de la densidad ósea. Varios tipos:

1. Densitometría simple (3000): se realiza en radio y calcáneo.
2. Densitometría doble (DEXA) (6000): se realiza en columna dorsolumbar (posteroanterior y lateral), cabeza femoral, antebrazo y estudios de densitometría corporal total.
3. Densitometría periférica.

Tomografía cuantitativa:

1. QCT (4000). Se realiza en columna, para valorar hueso trabecular, o la columna entera.
2. pQCT (1000). Se usa para valorar las alteraciones en radio, pudiendo estudiar por separado el hueso cortical o el total.

Ecografía cuantitativa (QVS) (2000). Es un buen predictor de fractura vertebral, además de barato y sin radiación.

Puede ser de dos tipos:

1. SOS. Utilizado para la valoración de calcáneo/tibia.
2. BUA. Utilizado en las mediciones del calcáneo.

Resonancia magnética. Fundamentalmente para el diagnóstico de osteonecrosis.

Gammagrafía ósea con ⁹⁹Tc. Permite visualizar las zonas de osteólisis como hipercaptantes de contraste.

Tratamiento

Osteoporosis

Tres niveles de actuación³⁷.

1. Primer nivel: tratamiento de la infección por VIH.
2. Segundo nivel: prevención de las complicaciones metabólicas asociadas: acidosis láctica, hiperglucemia, hiperlipidemia, redistribución de la grasa corporal, utilización de testosterona.

3. Tercer nivel: mejora de la resorción ósea, mediante:

a) Calcio oral y vitamina D: existen cuatro fórmulas químicas comercializadas.

- Colecalciferol (vitamina D): dosificación diaria: 400-800 U (6-12 gotas).
- Calcifediol (25-OH-D): dosificación diaria: 400-800 U (2-4 gotas/1 ampolla bebible).
- Alfalcidol (1 α -OH-D): dosificación diaria 0,5-1 μ g (10-20 gotas).
- Calcitriol (1 α -25-OH-D): dosificación diaria 0,5-1 μ g (1-2 cápsulas).

b) Bisfosfonatos: etidronato, tiludronato, pamidronato, risedronato, ibandronato, alendronato (único sobre el que existen trabajos publicados), zoledranato.

c) Otros: estrógenos, andrógenos, diuréticos tiazídicos, fluoruro sódico.

Osteonecrosis³⁷

No existe tratamiento médico eficaz. Se deben evitar los factores de riesgo. No existe certeza que el cambio de TAR sea beneficioso. En caso necesario cirugía con prótesis de sustitución.

Recomendaciones

1. Parece haber relación de la osteopenia/osteoporosis con la situación ósea basal (bajo IMC y baja densidad ósea corporal total) previa a la infección por VIH (nivel B).

2. El valor de los medios diagnósticos no está claramente definido. Sólo la técnica DEXA tiene unos parámetros de medida establecidos, aunque para otros tipos de población (mujeres de raza blanca, posmenopáusicas), distintos del común de pacientes infectados por el VIH. La utilización de técnicas de imagen es básica para el diagnóstico de osteonecrosis y la planificación del tratamiento quirúrgico (nivel C).

3. En la práctica diaria, se debe plantear efectuar un estudio DEXA a los pacientes con VIH en las siguientes situaciones:

TABLA 2. Definiciones

	Ácido láctico (mmol/l)	pH	Síntomas	Frecuencia/incidencia
Hiperlactatemia asintomática	> 2,2 mmol/l*	Normal	No	15-35%
Hiperlactatemia sintomática	> 2,2-5 mmol/l	Normal	Sí	2-25 casos/1000 pacientes tratados y año
Acidosis láctica	> 5 mmol/l	≤ 7,35 (o exceso de bases ≥ 6)	Sí	0,57-3,9 casos/1.000 pacientes tratados y año

*Factor de conversión: valor en mmol/l dividido por 0,111: valor en mg/dl.

a) A todos los no tratados previamente, en el contexto del estudio previo al inicio del TARGA, especialmente si ha habido consumo de alcohol, tabaco y tratamientos previos con acetato de megestrol y/o corticoides (aunque según las guías americanas, esta técnica no debe usarse como método de detección).

b) Infectados de larga evolución (10 años).

c) Usuarios pasados o presentes de IP.

d) Aquellos que presenten datos clínicos de lipodistrofia (especialmente lipoatrofia) en cualquiera de sus modalidades, con o sin intolerancia a la glucosa por insulinorresistencia.

e) Quienes hayan presentado o presenten datos de acidosis láctica, sintomática o asintomática, como efecto secundario a la utilización de ITIAN.

4. Existe escasa experiencia con los tratamientos de las alteraciones óseas: osteopenia/osteoporosis. En caso de considerarse necesario tratamiento farmacológico de la osteoporosis grave, el único fármaco que ha demostrado su actividad antirresortiva en enfermos con VIH es el alendronato (nivel A). La experiencia es mayor en el caso de la osteonecrosis, especialmente con el tratamiento quirúrgico (nivel B).

Alteraciones del metabolismo del lactato

Introducción

Los ITIAN inhiben la γ -ADN polimerasa viral (única enzima responsable de la replicación del ADN mitocondrial) lo que conduce a la depleción del ADN mitocondrial y, en consecuencia, de las proteínas que codifica, entre ellas diversas subunidades del sistema de fosforilación oxidativa. Esto afecta a la producción de energía de la célula y altera la síntesis de enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, con el consiguiente incremento del metabolismo

anaerobio de la glucosa y, finalmente, aumento de la producción de lactato. Por ello, no es de extrañar que los ITIAN se hayan asociado desde el inicio de su uso con la aparición de algunos casos de acidosis láctica, la forma más grave de disfunción mitocondrial causada por estos fármacos. Más recientemente, se ha observado que en individuos tratados con ITIAN es común el hallazgo de niveles de lactato elevados de manera persistente, generalmente inferiores a 3 mmol/l, sin producir síntomas ni ser predictivo de una ulterior evolución a acidosis láctica; por ello no se recomienda la determinación sistemática de los niveles de lactato en estos pacientes^{19,38-40}. En la tabla 2 se muestran las definiciones de estos cuadros que aparecen en cualquier estadio de la enfermedad y son independientes de la situación inmunoviológica del paciente. Se puede producir con cualquiera de los ITIAN comercializados, aunque parece que el riesgo es mayor con AZT, d4T y didanosina (ddI) (sobre todo si se combinan entre sí), y menor con ABC, lamivudina y tenofovir ya que presentan una unión con la γ -ADN polimerasa viral menos fuerte y más reversible que los anteriores. También se ha descrito un mayor riesgo en pacientes coinfectados por el VHC en tratamiento con ribavirina. Así mismo, en mujeres embarazadas la aparición de hiperlactatemia se relaciona con el tratamiento combinado de d4T + ddI, por lo que dicha combinación está contraindicada en este estado^{19,38-40}.

Los primeros síntomas de hiperlactatemia asociada a ITIAN suelen ser muy vagos e inespecíficos, con molestias abdominales, náuseas y astenia. A medida que la disfunción mitocondrial y los niveles de lactato se incrementan, aumentan los síntomas y cuando se instaura la acidosis láctica aparecen hiperventilación, disnea progresiva, disfunción o fracaso hepático, que pueden asociarse a alteraciones del sistema nervioso central y arritmias cardíacas (tabla 3), con una mortalidad de hasta el 57%, sobre todo en aquellos casos con niveles de ácido láctico superior a 10 mmol/l⁴⁰⁻⁴².

TABLA 3. Manifestaciones clínicas en la hiperlactatemia sintomática/acidosis láctica

Síntomas*	Hallazgos exploratorios	Pruebas complementarias
Astenia	Hepatomegalia blanda	Aumento moderado de transaminasas
Pérdida de peso	Edema periférico	Descenso del bicarbonato
Febrícula	Distensión abdominal	Incremento del <i>anion gap</i> **
Náuseas y vómitos	Ascitis	Esteatosis hepática
Diarrea	Encefalopatía	Hipoalbuminemia
Mialgias	Alteraciones del ritmo cardíaco	En ocasiones: elevación de CK, LDH y enzimas pancreáticas
Dolor abdominal		Hiperglucemia
Disnea		Acidosis metabólica (en acidosis láctica)
Parestesias		

*Recientemente, se ha descrito un síndrome consistente en una debilidad neuromuscular ascendente (síndrome de Guillain-Barré-like), que cursa con moderadas elevaciones del ácido láctico.

***Anion gap* (Na - [Cl + CO₂] > 16).

CK: creatinina; LDH: lactato deshidrogenasa.

El diagnóstico precisa de un alto grado de sospecha. No se ha demostrado que la determinación sistemática de lactato aporte beneficios ni permita disminuir el riesgo de acidosis láctica, por lo que sólo debería realizarse si existe sospecha diagnóstica, o en algunas circunstancias especiales. Una cifra elevada de lactato debería ser confirmada y obliga a descartar otras posibles causas de hiperlactatemia^{41,42}.

Indicaciones de petición de determinación de lactato en pacientes que reciben análogos de nucleósido

1. Descenso de bicarbonato.
2. Mujeres* embarazadas que reciben análogos de nucleósidos.
3. Pacientes con elevación inexplicable de las pruebas hepáticas.
4. Pacientes que reciben ribavirina junto a otros análogos de nucleósidos.
5. Pacientes a los que se les reintroduce algún análogo de nucleósido tras un episodio de hiperlactatemia.
6. Clínica compatible (no explicable por otra causa): ashenia, náuseas, pérdida de peso, disnea, fallo hepático agudo o subagudo.

Recomendaciones para la recogida de muestras de lactato

Las concentraciones de lactato dependen mucho de la técnica de recogida por lo que la misma debe normalizarse. Si se siguen normas adecuadas de recogida, los niveles venosos serán equivalentes a los arteriales. Si no es posible su recogida en condiciones óptimas se debería obtener una muestra arterial.

Diagnóstico diferencial de la hiperlactatemia

Se debe establecer con: enfermedad mitocondrial congénita, sepsis, insuficiencia cardíaca o isquemia miocárdica aguda, hipoxemia grave, hipovolemia/deshidratación, anemia grave, ejercicio vigoroso, episodio convulsivo en las últimas 4 h, intoxicación por monóxido de carbono, leucemia, linfoma, hepatopatía activa, pancreatitis, hipotiroidismo, insuficiencia renal, diabetes mellitus, enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington), beriberi, déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, intoxicación por: monóxido de carbono y cianuro, otros fármacos o tóxicos (biguanidas, estreptozotocina, etanol, salicilatos, sorbitol, isoniazida, nitroprusiato, psicofármacos/estimulantes, anestésicos).

El manejo clínico de esta complicación dependerá de las manifestaciones clínicas y de su gravedad, tal como se muestra en la tabla 4.

La administración de cofactores esenciales (tiamina, riboflavina y L-carnitina), aceptores artificiales de electrones (vitamina C y K3) y antioxidantes (coenzima Q, L-carnitina o vitamina E) (tabla 5) tiene una base fisiopatológica y ha mostrado efectos beneficiosos (incluso mejoría pronóstica), estando exentos de toxicidad. Sin embargo, actualmente no se dispone de suficiente evidencia clínica que permita recomendar una pauta concreta de estos fármacos para el tratamiento o prevención de la hiperlactatemia asociada a los ITIAN⁴⁰⁻⁴³.

*La incidencia en mujeres, embarazadas o no, es más del doble que en hombres.

TABLA 4. Tratamiento de la hiperlactatemia

Tipo	Tratamiento
Hiperlactatemia asintomática	Ninguno
Hiperlactatemia sintomática	Repetir determinación Descartar otras causas de hiperlactatemia Retirar análogos de nucleósidos
Acidosis láctica	Suspender tratamiento antirretroviral Tratamiento intensivo de soporte hidroelectrolítico* (bicarbonato) y respiratorio según las necesidades del paciente Hemodiálisis si es preciso

*Evitar un aporte exógeno excesivo de glucosa para disminuir la producción de lactato (que es el producto final del metabolismo de la glucosa).

TABLA 5. Fármacos utilizados en el tratamiento de la hiperlactatemia (las dosis corresponden a las usadas de forma empírica en la literatura médica)

Tiamina (vitamina B ₁)	50-750 mg/día
Riboflavina (vitamina B ₂)	50-200 mg/día
Piridoxina (vitamina B ₆)	750 mg/día
Hidroxicobalamina (vitamina B ₁₂)	1,5 g/día
L-carnitina	1 g/8-12 h
Coenzima Q10 (CoQ 10 o ubiquinona)*	Dosis variables (> 50 mg/día)
Vitamina C	2 g/día
Vitaminas E, K ₃ y A	Dosis variables

La administración de estos fármacos puede ser oral o parenteral (IV o IM) según las circunstancias clínicas de los pacientes.

*No comercializada en nuestro país.

Tras la resolución del episodio una vez normalizados los valores de lactato (lo que puede tardar varios meses), al reintroducir el TAR se ha de valorar la posibilidad de utilizar un régimen sin ITIAN (con IP e ITINAN). Si no es posible diseñar un régimen adecuado sin ITIAN, se debería intentar usar aquéllos con menor asociación a este cuadro (ABC, lamivudina, tenofovir), vigilando siempre la posible reaparición de las manifestaciones clínicas o analíticas. Algunos pacientes, tras la suspensión terapéutica y resolución del cuadro, han llegado a tolerar un régimen con ITIAN diferentes; no obstante, en el momento actual no existen suficientes datos para recomendar esta opción frente a un tratamiento exento de ITIAN. Si a pesar de todo se deben pautar ITIAN, hay que medir los niveles de lactato cada 4 semanas durante al menos 3 meses⁴⁰⁻⁴⁴.

Recomendaciones

1. Se debe evitar el uso de la combinación d4T + ddI en mujeres embarazadas (nivel C).

2. La determinación de lactato sólo debería realizarse si existe una sospecha diagnóstica (nivel C) o en algunas circunstancias especiales (embarazadas en tratamiento con nucleósidos, uso de ribavirina con otros nucleósidos, alteraciones inexplicadas de pruebas hepáticas o reintroducción de nucleósidos tras un episodio de hiperlactatemia) (nivel C).

3. Una cifra elevada de lactato debería ser confirmada y obliga a descartar otras posibles causas de hiperlactatemia (nivel C).

TABLA 6. Métodos no invasores de valoración de aterosclerosis subclínica

	Ecografía (flujo arteria humeral)	Ecografía (troncos supraaórticos)	Tomografía computarizada (arterias coronarias)	Resonancia magnética
Disfunción endotelial	Vasodilatación patológica			
Aterosclerosis		Aumento grosor íntima media, placas ateroscleróticas	Score de calcio aumentado	Composición de la placa

TABLA 7. Tratamiento cardiológico en prevención secundaria y grado de evidencia

Aspirina en postinfarto	I
Aspirina en todo paciente coronario	IIa
Bloqueadores β en postinfarto	I
IECA en postinfarto con disfunción ventricular y/o FEVI < 40%	I
Tratamiento con estatinas en función del LDL	I

IECA: inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

4. Ante un cuadro de hiperlactatemia sintomática o acidosis láctica se debe interrumpir de forma inmediata la administración de los nucleósidos (nivel C) e instaurar tratamiento de soporte en los casos graves (nivel B).

5. No existe evidencia clínica contrastada de la utilidad de la administración de vitaminas y antioxidantes, pero podrían emplearse, dada la base fisiopatológica para su uso y su falta de toxicidad (nivel C).

6. Si no es posible diseñar un régimen adecuado sin nucleósidos, se debería intentar la utilización de aquéllos con menor asociación con este cuadro (ABC, lamivudina, tenofovir), vigilando siempre la posible reaparición de las manifestaciones clínicas o analíticas (nivel C).

Repercusión cardiovascular: perspectivas futuras

Introducción

Las alteraciones observadas en el metabolismo lipídico (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) y de los hidratos de carbono (resistencia insulínica, hiperglucemia y ocasionalmente diabetes mellitus)⁴⁵ aumentan el riesgo cardiovascular, ya de por sí elevado por la alta prevalencia de otros factores cardiovasculares clásicos. Se hace por tanto necesaria la valoración del riesgo cardiovascular existente antes y durante el TARGA⁴⁶.

Pasos en la evaluación del riesgo cardiovascular

1. Antes de iniciar la terapia antirretroviral, obtener un perfil lipídico completo después de 9-12 h de ayuno.
2. Identificar la presencia de enfermedad aterosclerótica o equivalentes de riesgo, que confieren similar riesgo cardiovascular.

- a) Cardiopatía isquémica.
- b) Diabetes mellitus.
- c) Enfermedad arterial periférica.
- d) Aneurisma de aorta.
- e) Enfermedad carotídea sintomática.

3. Determinar la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular mayores.

- a) Tabaquismo.
- b) HTA (presión arterial > 140/90 mmHg) o tratamiento farmacológico antihipertensivo).
- c) c-HDL bajo (< 40 mg/dl).
- d) Edad (varones > 45 años; mujeres > 55 años).
- e) Antecedentes familiares de cardiopatía coronaria (familiares masculinos < 55 años y femeninos < 65 años).

4. Valorar el riesgo a 10 años de enfermedad (tablas de cálculo de riesgo).

5. Clasificar al paciente en función del riesgo cardiovascular a 10 años.

Las fases iniciales subclínicas de la aterosclerosis se caracterizan por disfunción endotelial y engrosamiento de la capa íntima-media del vaso. Algunos investigadores han comunicado una posible relación de estas alteraciones con el TARGA. Es posible la realización de pruebas no invasivas para detectar estas alteraciones (tabla 6).

La existencia de una aterosclerosis coronaria aumentada podría conducir a complicaciones cardiovasculares. Existe también una evidencia creciente de mayor incidencia de sucesos coronarios en pacientes VIH con TARGA. El estudio D:A:D demostró una mayor incidencia de infarto de miocardio, siendo proporcional a la duración de la terapia antirretroviral⁴⁷.

Es fundamental por tanto realizar un adecuado manejo de los factores de riesgo cardiovascular en prevención primaria (recomendaciones generales sobre los factores de riesgo modificables) y prevención secundaria en caso de sufrir un suceso coronario (tabla 7) (ver tabla 1)⁴⁸.

Recomendaciones generales sobre los factores de riesgo modificables

1. Evitar tabaquismo.
2. Regulación adecuada de la presión arterial.
3. Normalización de cifras de glucemia, colesterol y triglicéridos.
4. Realizar actividad física regularmente evitando sedentarismo.
5. Evitar obesidad y dietas aterogénicas.

Así mismo existen datos que sugieren un aumento de los procedimientos intervencionistas cardiovasculares en pacientes infectados por el VIH desde la introducción del TARGA. El pronóstico de la revascularización coronaria en estos pacientes no está completamente establecido. Se han comunicado mayores tasas de reestenosis y más acontecimientos adversos cardíacos mayores que en la pobla-

ción general tras angioplastia coronaria⁴⁹ y cirugía de derivación aortocoronaria, respectivamente⁵⁰.

Recomendaciones

1. La prevalencia de factores clásicos de riesgo cardiovascular es elevada en los enfermos con infección por el VIH (nivel A).

2. El propio virus, los fármacos antirretrovirales y sus efectos secundarios podrían dar lugar a una aterosclerosis acelerada y a una mayor incidencia de sucesos coronarios (nivel B).

3. Es necesario un adecuado manejo de las alteraciones metabólicas y de los factores de riesgo cardiovascular modificables en los pacientes con infección por VIH con TARGA para evitar el desarrollo de futuros problemas cardiovasculares (nivel B y C).

4. Debería considerarse la realización de pruebas básicas de detección de aterosclerosis subclínica en fases precoces (nivel C).

5. Sería importante realizar un seguimiento precoz tras revascularización mediante angioplastia o cirugía, ante el peor pronóstico en estos pacientes (nivel B).

Alteraciones hormonales en el paciente infectado por el VIH

Introducción

Las principales limitaciones de los estudios sobre alteraciones hormonales en el paciente infectado por el VIH han sido el pequeño número de pacientes estudiados y la escasa o nula evaluación de otros importantes aspectos como sus características clínicas, inmunológicas, virológicas o terapéuticas. Además, la gran mayoría de los estudios fueron realizados antes de la era TARGA, habitualmente en pacientes en fases avanzadas de la infección, por lo que sus resultados no parecen extrapolables a la situación actual⁵¹⁻⁶². A lo largo de los últimos años hemos evaluado las alteraciones hormonales de un numeroso grupo de pacientes varones (en torno a 200) a los que se les realizaron determinaciones secuenciales de diversas hormonas, y hemos correlacionado estos valores con características clínicas, inmunológicas, virológicas y terapéuticas de los pacientes.

Hormonas sexuales

En el momento actual hay una baja tasa de hipogonadismo en los pacientes infectados por el VIH.

1. El TAR se relaciona con incrementos en las hormonas sexuales, posiblemente por sus interacciones sobre el isoenzima CYP3A4. Los IP se asocian fundamentalmente a un incremento de testosterona, y los ITINAN a un incremento en los niveles de 17 β -estradiol^{52,54}.

2. No hay una repercusión clínica significativa de estas alteraciones.

Disfunción sexual

1. Se detectó un porcentaje significativo de disfunción sexual en varones (impotencia, disminución de la libido, alteraciones de la eyaculación), muy superior en los pacientes con TAR con respecto a los no tratados^{53,54}. Otros estudios recogen también una disminución de la libido en mujeres en cuantía similar a la de los varones^{51,62}.

2. Los IP (especialmente indinavir) y los ITINAN (especialmente efavirenz) se asociaron con una mayor frecuencia de disfunción sexual^{51,53,54,61,62}.

3. Los pacientes con disfunción sexual tenían niveles séricos normales de gonadotropinas, hormonas sexuales y prolactina, descartando un trastorno hormonal como causa de sus síntomas.

4. Factores psicogénicos o neuropáticos podrían tener un papel en estos síntomas.

Hormonas adrenales

1. La prevalencia de hipocortisolemia es escasa en el momento actual.

2. La hipercortisolemia asintomática es bastante más común en pacientes que reciben TAR.

3. Los ITINAN, particularmente el efavirenz, así como los IP se asocian a niveles elevados de cortisol, mientras que los ITIAN no parecen influir significativamente⁵⁶.

4. La patogenia de este incremento es poco clara, dada la complejidad del metabolismo del cortisol.

Hormonas tiroideas

1. Existe una disfunción tiroidea subclínica en un pequeño porcentaje de pacientes.

2. Hay una correlación entre los niveles de tiroxina y los linfocitos CD4, presumiblemente debida a las interrelaciones entre el sistema endocrino y el inmune y posiblemente mediada por citocinas⁵⁷.

3. Los fármacos antirretrovirales no parecen influir en los niveles de hormonas tiroideas ni de hormona tiroestimulante (TSH).

Prolactina

1. Hay una elevada prevalencia de hiperprolactinemia asintomática en estos pacientes, aun en ausencia de consumo de opioides⁵⁸.

2. El TAR no parece influir significativamente en los niveles de prolactina.

Recomendaciones

1. En el momento actual no se recomienda la medición sistemática de hormonas sexuales ni ninguna intervención terapéutica, salvo en caso de hipogonadismo (nivel B).

2. La disfunción sexual es bastante común, tanto en varones como en mujeres, por lo que todos los pacientes en tratamiento deberían ser interrogados por síntomas al respecto (nivel A).

a) Se deben descartar causas habituales de disfunción sexual y considerar una evaluación especializada psicológica y/o urológica de los afectados (nivel B).

b) Dada la habitual normalidad de las hormonas sexuales en estos pacientes no se recomienda tratamiento hormonal para tratar la disfunción sexual (nivel B).

c) El cambio de fármacos antirretrovirales hacia otros menos asociados con este trastorno (p. ej., ITIAN o nevirapina [NVP]) puede ayudar a mejorar los síntomas (nivel B).

d) La supresión del tratamiento hipolipemiente en aquellos que lo toman, quizá pudiera mejorar los síntomas⁵⁹ (nivel C).

e) Sildenafil y derivados pudieran ser una buena opción terapéutica para ambos sexos (nivel B).

3. Se puede considerar la determinación muy esporádica (p. ej., cada 1-2 años) de los niveles de cortisol en pacientes tratados con antirretrovirales para detectar incrementos "excesivos" que sugieran la conveniencia de adoptar medidas (nivel B).

a) No se aconseja tratamiento sistemático de estos pacientes salvo en caso de hipocortisolismo, especialmente si está asociado a síntomas (nivel C).

b) En caso de hipercortisolismo sostenido, puede ser aconsejable la modificación del TAR hacia fármacos menos asociados con esta entidad (nivel C).

4. Se puede considerar la determinación muy esporádica (p. ej., cada 2 años) de los niveles de tiroxina y TSH en pacientes tratados con antirretrovirales para detectar al pequeño grupo de pacientes con disfunción tiroidea subclínica (nivel B).

a) Si se detecta esta disfunción, no parece aconsejable por el momento tomar medida terapéutica alguna; únicamente hacer un seguimiento más estrecho de estos pacientes por si desarrollaran hipotiroidismo (nivel C).

5. Dada la ausencia de repercusiones no parece recomendable la determinación sistemática de prolactina ni la toma de medidas terapéuticas (nivel C).

Tratamiento dietético de las alteraciones metabólicas en la infección por VIH

Introducción

Al igual que en la población general, en los pacientes con VIH es necesario que exista una alimentación equilibrada que contribuya al mantenimiento de su estado de salud, y que colabore en la prevención del desarrollo de enfermedades y en su restablecimiento.

Para poder realizar una correcta valoración del estado nutricional y del riesgo cardiovascular de nuestros pacientes y para conocer sus hábitos alimentarios recomendamos seguir los siguientes pasos, que deberían integrarse en el proceso habitual de atención clínica:

1. *Incluir siempre el registro de peso y talla en la exploración física.* Estas medidas antropométricas son las más fáciles, baratas, reproducibles y rápidas de obtener y por ello deberían figurar en toda historia clínica. Para cuantificar el sobrepeso y la obesidad calcularemos el IMC o índice de Quetelet: peso (kg)/talla² (cm). Aquellos pacientes con un IMC de 27 o mayor serán considerados población subsidiaria de una intervención dietética y de cambio de estilo de vida⁶³. Se recomienda medir la circunferencia de la cintura.

2. *Interrogar sobre las variaciones ponderales:* especialmente si ha tenido una pérdida mayor del 10%, ya que se considerará que el paciente presenta una situación de malnutrición⁶⁴.

3. *Realizar una encuesta dietética.* A través de ella podremos conocer, de forma aproximada, lo que come el paciente y nos acercará a sus hábitos de alimentación⁶. Aquellos pacientes que tengan unos hábitos de alimenta-

ción incorrectos o que soliciten información sobre cómo realizar una alimentación saludable podrán beneficiarse de recibir unas normas higiénico-dietéticas.

Aspectos nutricionales y consejos dietéticos para el paciente con VIH

La alimentación, además de participar en el mantenimiento del estado de salud y en la prevención del desarrollo de algunas enfermedades, forma parte de la terapia planteada para paliar enfermedades como las alteraciones metabólicas relacionadas con el VIH y su tratamiento (dislipidemias, diabetes mellitus, osteoporosis). Se considera que unas correctas medidas higiénico-dietéticas son el primer pilar de su tratamiento, y de ahí la importancia de su conocimiento^{25,65}.

Dislipidemias

Aspectos nutricionales

Para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con dislipidemia el National Cholesterol Education Program recomienda cambios en los hábitos dietéticos, así como en otros aspectos del estilo de vida⁶⁶.

Los objetivos de esta intervención nutricional son:

1. Reducir la cantidad de grasa en la dieta a aproximadamente el 30% de la energía total, con el 10% de grasa saturada, el 8-10% de la energía en forma poliinsaturada y aproximadamente el 10% como monoinsaturada. Debe restringirse el aporte de los ácidos grasos trans, al ser éstos considerados como grasa saturada.

2. En caso de hipercolesterolemia, se recomienda además un aumento en el aporte de fibra soluble y una restricción del colesterol a unos 300 mg/día.

3. Si predomina un aumento de triglicéridos, se recomienda una reducción en el aporte de hidratos de carbono simples, un aumento del consumo de los ácidos grasos ω -3 y una restricción en el consumo de alcohol.

La adición de esteroides vegetales (aproximadamente 2 g/día) puede ayudar a disminuir los niveles de colesterol. Recientemente, el estudio de Jenkins⁶⁷ en pacientes dislipémicos no VIH ha demostrado que la inclusión de proteína de soja en una dieta pobre en grasa, rica en esteroides y fibra soluble disminuye los niveles de colesterol y la proteína C reactiva. Existe cierta evidencia de que, para la hipertrigliceridemia, suplementar la dieta con ácidos grasos ω -3 reduce los niveles de lípidos en sangre.

Hiper glucemia

En las alteraciones metabólicas de los hidratos de carbono la intervención dietética-nutricional debe contemplarse desde el momento en que se detectan⁶⁸.

Aspectos nutricionales y consejos dietéticos para el paciente VIH con hiper glucemia

Las características del plan de alimentación se han basado en las recomendaciones de la American Diabetes Association⁶⁹:

1. Disminución de la ingesta calórica total para reducir el exceso de peso, y así mejorar la glucemia y la insulino-resistencia.

2. Las proteínas deben representar el 15-20% de la energía total de la dieta.

3. Se considera que pacientes con hipertrigliceridemia y HDL bajos pueden beneficiarse de un porcentaje de grasas totales superior al 35% de la energía total, siempre que sean de grasa monoinsaturada. Se recomienda que la grasa saturada no excede el 10% de la energía total (< 7% si el c-LDL > de 100 mg/dl), y la grasa poliinsaturada no más del 10% de la energía total.

4. Asimismo se recomienda disminuir la ingesta de colesterol a menos de 300 mg/dl, y a menos de 200 mg/dl si el c-LDL > 100 mg/dl.

5. La ingesta de fibra debe ser de 30-35 g/día (especialmente fibra soluble).

6. Se recomienda que la sacarosa no sobrepase más del 10% de la energía total de la dieta.

Ejercicio

Un plan de ejercicio estructurado se considera una de las estrategias fundamentales para mejorar el perfil de los cambios metabólicos tanto en la dislipidemia como en la hiperglucemia^{25,65,66,69}.

Hay que destacar que el ejercicio aeróbico (caminar, natación, hacer *footing*, baile, bicicleta, etc.) es el más apropiado para lograr los cambios metabólicos, por su mayor efecto sobre el perfil lipídico y glucémico. Sin embargo, la combinación de ejercicio aeróbico con un programa progresivo de ejercicios de resistencia ha demostrado su eficacia en reducir los niveles de triglicéridos así como sobre la obesidad visceral. El ejercicio debe ser moderado y continuado (para provocar un aumento moderado en el ritmo cardíaco), realizándose como mínimo tres veces por semana (aunque caminar diariamente sería aconsejable), y con una duración de 30-45 min.

Aspectos nutricionales

Recientemente se ha observado una alta incidencia de osteopenia y osteoporosis en personas con infección VIH que parece relacionada con gran número de factores, y, entre ellos, con el TAR, especialmente con los análogos de nucleósidos e IP⁷⁰. La intervención nutricional está enfocada en lograr un aporte correcto de calcio (1.400-1.500 mg/día), y de vitamina D (400-1.000 U/día), para asegurar una densidad ósea óptima⁷¹.

Alimentos ricos en calcio son principalmente la leche y los derivados como los yogures, quesos y otros productos preparados a base de leche como los postres lácteos. Sería recomendable evitar en la dieta elementos que puedan aumentar las pérdidas de calcio, como consumir cantidades excesivas de proteínas, cafeína, fósforo y sodio. Las fuentes alimentarias de vitamina D son: las margarinas preparadas con adición de vitamina D, alimentos elaborados con cereales enriquecidos con vitamina D, los pescados azules y algunos productos lácteos. También se recomienda el ejercicio físico moderado para ayudar a preservar la masa ósea.

Recomendaciones

1. En los pacientes infectados por el VIH, al igual que en la población general, es necesario que exista una alimentación equilibrada que contribuya al mantenimiento de su estado de salud, y que colabore en la prevención del desarrollo de enfermedades y en su restablecimiento.

2. Los nuevos tratamientos antirretrovirales han provocado cambios metabólicos en los pacientes, situación compleja en cuyo manejo la alimentación y el ejercicio tienen un papel importante (nivel B).

3. Las dislipidemias pueden mejorar mediante cambios en la dieta (nivel B):

a) Regular la ingesta de energía para mantener el peso corporal óptimo.

b) Reducción de la cantidad de grasa hasta el 30% de la energía total, disminuyendo la grasa saturada al 10%, la grasa poliinsaturada al 8-10% y la grasa monoinsaturada al 10%.

c) Debe restringirse la ingesta de colesterol a menos de 300 mg/día.

d) En caso de hipertrigliceridemia debe restringirse la ingesta de alcohol y azúcares simples. Puede mejorar su corrección un aporte rico en ácidos grasos ω -3.

4. El tratamiento dietético de la hiperglucemia se basará en un aporte de hidratos de carbono y grasas monoinsaturadas de 60-70% de la energía total, con un recorte de las grasas saturadas (10%) y poliinsaturadas (10%). Debe ser una dieta rica en fibra y con restricción del aporte de azúcares sencillos (10%) (nivel B).

5. El ejercicio aeróbico y de resistencia mejoran el perfil metabólico, reducen la obesidad visceral y aumentan la masa magra (nivel B).

6. La dieta en la osteopenia/osteoporosis debe aportar suficiente calcio y vitamina D (nivel B).

7. Los cambios dietéticos y los programas de ejercicio estructurados deben ser evaluados, indicados y monitorizados por profesionales especializados (nivel C).

Alteraciones psicológicas

Introducción

En un momento en que los nuevos fármacos aumentan considerablemente la expectativa de vida de los pacientes, es lógico, también, intentar establecer las bases para que esta supervivencia se produzca en condiciones mínimas de comodidad. Sin embargo el propio VIH, los efectos adversos de los fármacos y los problemas emergentes plantean graves dificultades.

Calidad de vida en VIH

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la *calidad de vida* en relación con "una percepción del hombre de su posición en la vida en el contexto de los sistemas culturales y éticos en donde vive y en relación con sus metas, expectativas, estándares y preocupaciones" (WHOQOL Group, 1995)⁷². Si bien este enunciado es más que deseable para cualquier ser humano, no se ajusta a las condiciones generales de los pacientes con VIH.

Al valorar las alteraciones psicológicas en VIH y trastornos asociados, es imprescindible considerar tres aspectos en continua interacción:

1. Problemática de enfermedad, farmacología y trastornos emergentes.

2. Representación social de la enfermedad e implicaciones.

3. Procesamiento de la información por parte de los pacientes.

Por ello las alteraciones psicológicas, nunca pueden ser consideradas de forma aislada⁷³, sino que deben ser valoradas en combinación con las variables descritas⁷⁴. Su estrecha asociación con ellas les confiere determinadas características⁷⁵: predisponen, posibilitan o precipitan, los trastornos somáticos, aparecen como consecuencia de los trastornos somáticos, son de naturaleza mixta.

Clasificación de los trastornos psicológicos

El solapamiento entre síntomas orgánicos y alteraciones psicológicas requiere un diagnóstico lo más ajustado posible, a fin de evaluar la problemática y establecer las bases terapéuticas⁷⁶⁻⁷⁸.

La entrevista constituye la herramienta básica de trabajo, ya que permite no sólo el seguimiento médico del paciente, sino que facilita la comunicación y con ella, la detección de trastornos asociados. Esta primera evaluación puede ser realizada en dos niveles: en un primer nivel, el profesional que atiende al enfermo con VIH valora los posibles trastornos, pasando seguidamente al segundo nivel, donde se contempla la derivación a otros técnicos.

Primer nivel

Existen diferentes sistemas clasificatorios que definen ejes: temporales, contextuales y de intensidad que sirven para la descripción del problema. El profesional de primer nivel debe al menos familiarizarse con los ejes básicos a fin de poder describir la problemática del paciente y derivar al profesional que corresponda.

Segundo nivel

Si de acuerdo con los criterios clasificatorios anteriores, se constata la presencia de alteraciones psicológicas, procede realizar una primera estimación, informando al paciente de las posibles causas del problema y de las opciones existentes:

1. Decisión del paciente. Averiguar si posee acceso a recursos contrastados, si desea ayuda, o no desea intervenciones adicionales. *Actuación.* La decisión de cada paciente siempre ha de ser tenida en cuenta.

2. Opción farmacológica. La prescripción de antidepresivos/ansiolíticos, debe respetar la incompatibilidad con algunos antirretrovirales. Además hay pacientes que no desean tomar medicación adicional por su condición de multitratados. *Actuación.* Derivación a psiquiatría hospitalaria/ambulatoria.

3. Opción psicoterapéutica. Basada en el abordaje de aspectos psicológicos. Suele ser bien admitida por los pacientes, si ya poseen información al respecto. *Actuación.* Derivar al psicólogo.

Problemática psicológica en las alteraciones metabólicas

Las variables ansiedad y depresión, son frecuentes en momentos concretos de la infección. Las alteraciones metabólicas intensifican las alteraciones psicológicas de los pacientes con VIH, al representar amenazas al proceso vital. Las alteraciones psicológicas cursan con cambios de

humor, focalización de eventos negativos y en general con actitudes y conductas desadaptadas. Las más habituales son:

Trastornos del estado de ánimo: depresión

En función de los ejes descritos y de la intensidad con que estos síntomas se manifiestan, se describen varios niveles en el síndrome depresivo: *depresivo único, recurrente, no especificado, asociado a trastornos bipolares o a ciclotimia.* En el trato cotidiano con los pacientes depresivos⁷⁹, destaca la anhedonia, propia de estos estados emocionales que suele implicar tristeza, enlentecimiento, hipersomnia, inhibición o sentimiento de indefensión.

Trastornos de ansiedad

Presentan distintas manifestaciones: *ataque de pánico (crisis de angustia), agorafobia, trastornos obsesivos-compulsivos, o por estrés postraumático, ansiedad generalizada y/o fobias,* sobre las que procede incidir, ya que actitudes y conductas fóbicas están muy asociadas a las alteraciones metabólicas, sobre todo en el síndrome de lipodistrofia. En el trato cotidiano con pacientes ansiosos⁸⁰, se evidencia hiperactividad y una especie de deseo de escape o huida que suele acompañar a estos trastornos. Son también habituales: *taquicardia, insomnio, irritabilidad, agresividad.*

Trastornos somatomorfos

Admiten distintas manifestaciones: *trastorno por dolor, somatización, dismórfico corporal, e hipocondría,* siendo estas dos últimas más habituales en los trastornos metabólicos.

Evaluación psicológica

La entrevista psicológica estructurada o semiestructurada es el punto de partida por excelencia. Permite conocer la problemática del paciente y jerarquizar las demandas, priorizando aquellas que más le preocupan. La entrevista abierta, además, posibilita conocer aspectos psicosociales, interesantes desde el punto de vista integral y del cumplimiento terapéutico. En función de las características del paciente y del tipo de demanda, el psicólogo puede utilizar determinados instrumentos de medida.

Ansiedad y depresión

Para valorar la ansiedad, puede utilizarse el STAI (Spielberger, Charles Donald. Gorsuch, Richard L. Lushene, R.). Este cuestionario mide y discrimina dos niveles en la ansiedad: *rasgo de personalidad o como estado situacional.*

Los índices de depresión, pueden ser recogidos mediante el cuestionario *BDI*, de Beck.

El cuestionario *HAD* (A.S. Zigmong, R.P. Snaithe), reúne en un mismo registro las variables de ansiedad y depresión, aunque existen críticas sobre su poder discriminante.

Una forma contrastada para el diagnóstico de ansiedad y depresión, es la del cuestionario *HAMILTON*, aplicado en múltiples servicios hospitalarios.

Intervención psicológica

Dado el procesamiento de información que realizan algunos pacientes, la reestructuración cognitiva sistemática y bien planificada resulta muy útil.

Terapia cognitiva. La técnica utilizada es la terapia cognitiva⁸¹ que aborda creencias y pensamientos distorsionados, causantes de sentimientos y conductas no deseados. Se trata de un procedimiento terapéutico que ha demostrado su eficacia en múltiples programas^{82,83}. Su ventaja radica en facilitar el aprendizaje de estrategias de afrontamiento y conductas saludables, en el contexto de distintas enfermedades⁸⁴.

Recomendaciones generales

En síntomas cognitivos, descartar patología médica y derivar al psicólogo.

Siempre que exista sospecha clínica, solicitar pruebas. TC, RM y/o exploración neurológica; profundizar en técnicas de entrevista por la información que posibilita.

En las alteraciones psicológicas, descartar consumo de tóxicos por parte de los pacientes; reivindicar la puesta en marcha de equipos de trabajo multidisciplinares.

Sugerencias para los pacientes por parte de los profesionales

Terapia cognitiva. Técnicas de grupo. Técnicas de relajación. Técnicas para reducir niveles de ansiedad y depresión. Sugerir cambios en estilos de vida. Facilitar acceso a información y recursos. Control y seguimiento hospitalario. Dieta. Ejercicio físico. Asistencia a asociaciones.

Recomendaciones

1. La terapia psicológica ayuda a mejorar la calidad de vida de los pacientes, siendo los factores psicológicos de obligada valoración en el estudio integral del VIH (nivel C).

2. La terapia cognitiva es muy útil en la reconducción de alteraciones psicológicas (nivel A).

3. El profesional debe derivar a tiempo al paciente para valoración psicológica, con ello evitará sobrecarga, aumento de costes y *BurnOut* en los profesionales (nivel C).

Tratamiento sustitutivo de fármacos

Introducción

Una de las posibles estrategias terapéuticas para corregir las alteraciones metabólicas consiste en sustituir los fármacos antirretrovirales potencialmente implicados por otros que no las produzcan o que puedan causarlas con menor intensidad, siempre y cuando esté asegurado el buen control clínico, virológico e inmunológico de la infección por VIH.

Posibles sustituciones de fármacos en las alteraciones metabólicas y morfológicas asociadas al TARGA

1. Alteraciones en el metabolismo de la glucosa:

- Sustitución del IP por NVP, EFV o ABC.
- Sustitución del IP por APV.

2. Alteraciones en el metabolismo lipídico:

- Sustitución del IP por NVP, EFV o ABC.
- Sustitución del IP por ATV o APV.
- Sustitución de d4T por tenofovir o ABC.

3. Alteraciones en el reparto de la grasa corporal:

- Sustitución del IP por NVP, EFV o ABC.
- Sustitución de d4T o AZT por ABC.
- Sustitución de d4T por AZT.

Alteraciones en el metabolismo de la glucosa

Estas alteraciones se asocian fundamentalmente con el uso de IP. Las personas con factores de riesgo clásicos para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (familiares de primer grado con diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa o hiperglucemia en ayunas, obesidad, inactividad física, edad avanzada, historia previa de diabetes gestacional y dislipidemia) y que reciben tratamiento con IP, pueden tener mayor riesgo de presentar alteraciones en el metabolismo de la glucosa (ver cap. 3).

Las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado pueden mejorar cuando se interrumpe el tratamiento con IP^{19,25,85}. Así, en pacientes con infección por VIH bien tratada (carga viral indetectable) se puede considerar la sustitución del IP, siempre que no se ponga en riesgo la eficacia del TARGA. En pacientes con viremia detectable se debe utilizar la terapia más óptima que precise cada caso, sin excluir ningún fármaco antirretroviral (fig. 2).

En varios estudios la sustitución del IP por NVP, EFV o ABC se ha asociado con una reducción de la resistencia a la insulina y una disminución de los niveles plasmáticos de glucosa, lo que puede ayudar a un mejor ajuste metabólico de estos pacientes. Sin embargo, en otros estudios el cambio de tratamiento no mejoró la insulinoresistencia. Aunque los resultados todavía no son concluyentes, en los pacientes que reciben IP y que presentan alteraciones en el metabolismo de la glucosa, se debe considerar la sustitución del IP por NVP, EFV o ABC, siempre que no se comprometa la eficacia del TAR^{19,25}.

Actualmente no disponemos de datos sobre los posibles beneficios de la sustitución por ATV en esta situación. Por otra parte, se debe considerar evitar el uso de IP en la terapia inicial de la infección por VIH en pacientes con alteraciones previas en el metabolismo hidrocarbonado e incluso en personas con factores de riesgo clásicos para desarrollar diabetes tipo 2, dado que pueden empeorar o favorecer el desarrollo de las anomalías metabólicas.

Alteraciones en el metabolismo lipídico

Estas dislipidemias se producen fundamentalmente con el uso de IP, que parecen ser el principal factor de riesgo para desarrollarlas. Sin embargo, no todos los IP son capaces de inducir las con la misma intensidad. El ritonavir es el que tiene un efecto más deletéreo y en el extremo opuesto se encuentra el ATV, que produce escasas o nulas alteraciones en el perfil lipídico. Los pacientes con historia familiar de hiperlipidemia y los que tienen dislipidemias preexistentes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia graves si son tratados con IP.

Más recientemente también se ha implicado a los ITIAN en las alteraciones del metabolismo lipídico, especialmente a la d4t. Los ITINAN, como la NVP y el EFV, aunque pueden incrementar los niveles de colesterol total y de LDL, también se asocian con aumento de HDL, por lo que su efecto global puede ser menos perjudicial.

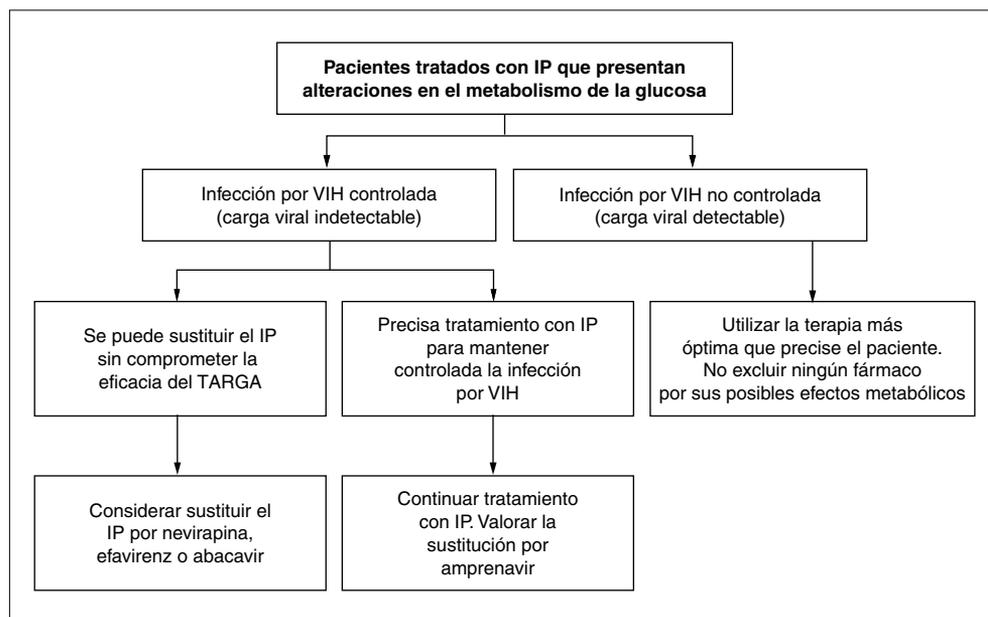


Figura 2. Sustitución de inhibidores de la proteasa (IP) en pacientes con alteraciones en el metabolismo de la glucosa. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TARGA: tratamiento anti-retroviral de gran actividad.

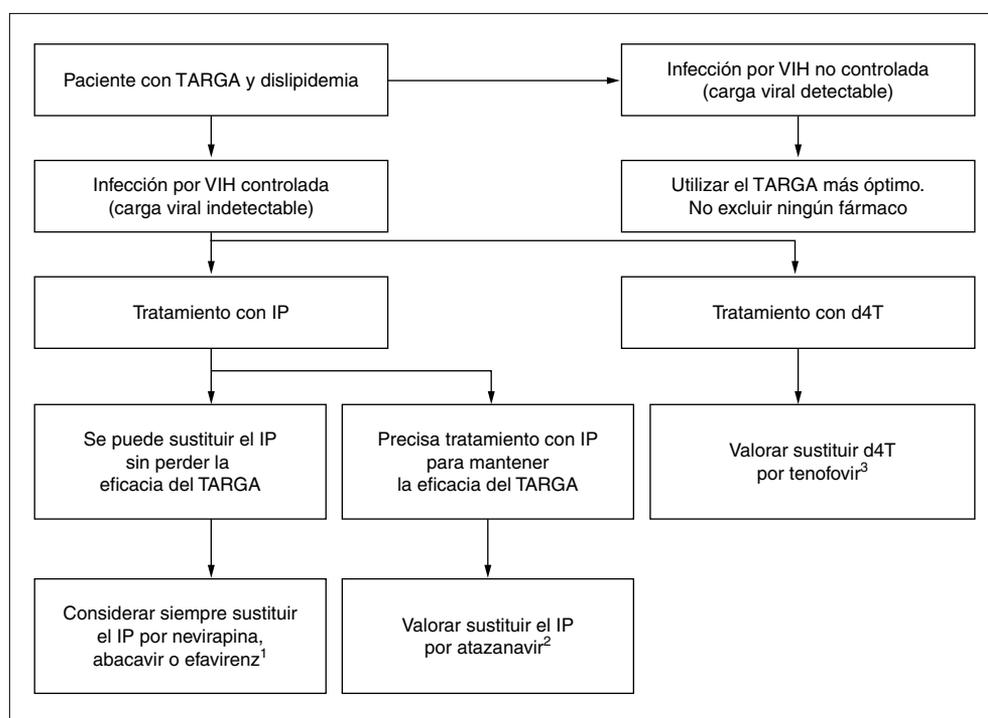


Figura 3. Terapia de sustitución de fármacos en las alteraciones del metabolismo lipídico. ¹Los mejores resultados se obtienen con el cambio a nevirapina. ²En algunos casos valorar la sustitución del inhibidor de la proteasa (IP) por amprenavir. ³En algunos casos valorar la sustitución de d4T por abacavir. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TARGA: tratamiento anti-retroviral de gran actividad.

Como los IP son los más implicados en la hiperlipidemia, se han realizado estudios para valorar la eficacia de su sustitución por ITINAN, como NVP o EFV, o por ITIAN, como ABC. Más recientemente también se están evaluando los beneficios de sustituir el IP por ATV y el d4T por tenofovir o ABC^{7,19,25,85,86} (fig. 3).

Sustitución de IP

Numerosos estudios han demostrado que la sustitución de los IP por NVP, EFV o ABC tiende a mejorar las alteraciones de los lípidos, aunque con frecuencia no se consigue una total normalización de las cifras plasmáticas

de colesterol y triglicéridos. Con la sustitución del IP por NVP se suelen reducir significativamente los niveles de triglicéridos, colesterol total y LDL, y aumentar los de HDL. Con el cambio a ABC suelen disminuir los triglicéridos, el colesterol total y LDL, pero no se incrementan los de HDL. Con la sustitución por EFV los beneficios no son tan constantes, pues no siempre se observan reducciones significativas de los triglicéridos, colesterol total y LDL, y si ocurren, se producen en menor cuantía que con los fármacos anteriores, y aunque puede aumentar el c-HDL, suele ser menos intensamente que con NVP.

En pacientes que necesitan realizar TARGA con IP (resistencia o intolerancia a NVP, EFV o ABC) se puede valorar la sustitución por un IP que produzca menos alteraciones lipídicas. Es posible que el ATV pueda constituir una alternativa en esta situación, aunque los beneficios de esta estrategia se deben confirmar con más estudios.

Sustitución de ITIAN

Algunos ITIAN, especialmente el d4T, también parecen favorecer el desarrollo de alteraciones lipídicas. Por ello, se puede plantear su sustitución aunque existen menos evidencias del beneficio de esta estrategia que con la sustitución de IP. El cambio de d4T por ABC ha mejorado la hipertrigliceridemia en algunos estudios, pero no en otros, por lo que no se puede recomendar de forma sistemática. La sustitución de d4T por tenofovir ha mostrado mejorías a corto plazo del perfil lipídico, con reducciones significativas tanto de la hipertrigliceridemia como de la hipercolesterolemia.

Por último, la sustitución del IP o del ITIAN sólo se debe plantear en pacientes con infección por VIH bien controlada (carga viral indetectable) y siempre que no haya riesgos de comprometer la eficacia del nuevo TARGA. Cuando las opciones del TAR son limitadas, se debe utilizar el tratamiento más óptimo, sin desechar ningún fármaco por sus efectos metabólicos.

Alteraciones en el reparto de la grasa corporal

Aunque con diferente intensidad, todas las combinaciones de fármacos antirretrovirales pueden estar relacionadas con la aparición de lipodistrofia. Los ITIAN están especialmente implicados en el desarrollo de lipodistrofia y, de todos ellos, el que parece asociarse con un mayor riesgo de pérdida de grasa es el d4T. Los IP inducen fundamentalmente lipohipertrofia y, aunque por sí solos no parecen provocar pérdida de grasa, probablemente actúan conjuntamente con los ITIAN acelerando el desarrollo de lipodistrofia. El posible papel de los ITIAN en estas anomalías está por determinar^{7,19,25,85,86} (fig. 4).

Tratamiento sustitutivo de fármacos en la lipohipertrofia

Como los IP son los principalmente implicados en esta alteración, varios estudios han evaluado la posible eficacia de sustituir los IP por ITIAN (NVP o EFV) o por ABC para intentar mejorar la lipoacumulación. Ninguno de los estudios basados en esta estrategia han demostrado mejorías objetivas significativas, y sólo en algunos casos los pacientes refirieron una mejoría subjetiva. Por tanto, en la actualidad no se puede recomendar la sustitución de IP como tratamiento de la lipohipertrofia.

Tratamiento sustitutivo de fármacos en la lipoatrofia

La sustitución aislada del IP por no nucleósidos o por ABC no produce ninguna mejoría objetiva de la lipoatrofia, por lo que esta estrategia no está recomendada.

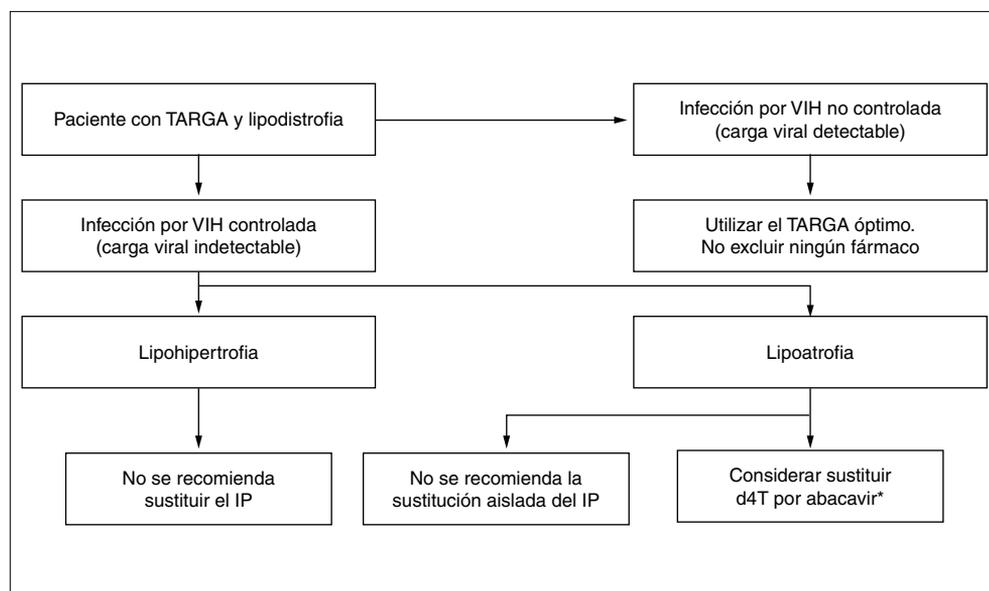
La sustitución de algunos ITIAN puede mejorar la pérdida de grasa. El cambio que parece ser más beneficioso es el de d4T por ABC⁸. Varios estudios han demostrado aumentos objetivos y significativos de la grasa periférica con esta estrategia, manteniéndose además la eficacia virológica del nuevo TARGA. También se han observado aumentos de la grasa periférica al cambiar AZT por ABC o d4T por AZT, aunque los datos son más limitados. Se han documentado mejorías en el perfil lipídico al sustituir d4T por tenofovir, pero el impacto que puede tener este cambio sobre la lipodistrofia está por determinar.

Cuando además de sustituir el IP, se cambia también el d4T de una pauta de TARGA, puede mejorar la lipoatrofia. Así, en un estudio el cambio de una pauta con d4T, lamivudina e IP a otra con AZT, lamivudina y ABC, se produjo un aumento significativo de la grasa periférica.

Por último, dado que el tratamiento de la lipodistrofia ya establecida con frecuencia es poco eficaz, en la actualidad el mayor énfasis debe hacerse en la prevención, por lo que se deberían evitar en la terapia inicial de los pacientes con infección por VIH, siempre que sea posible, los fármacos y las combinaciones que sabemos la pueden inducir.

Figura 4. Terapia de sustitución de fármacos en la lipodistrofia.

*Se puede considerar también sustituir zidovudina por abacavir o d4T por zidovudina, aunque los datos son más limitados. Se puede valorar también sustituir el inhibidor de la proteasa (IP) además del d4T. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.



Recomendaciones

1. Alteraciones en el metabolismo de la glucosa: se debe considerar sustituir el IP por NVP, EFV o ABC, dado que puede mejorar el control metabólico de estas anomalías (nivel B).

2. Dislipidemias: la sustitución del IP por NVP, ABC o EFV suele mejorar estas alteraciones, por lo que en personas con hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia que precisen tratamiento se debe considerar siempre esta estrategia, siendo el cambio por NVP el que consigue los mayores beneficios (nivel A). En los pacientes que precisan continuar tratamiento con IP, la sustitución por ATV puede mejorar la hiperlipidemia (nivel B). El cambio de d4T por tenofovir también puede mejorar las anomalías lipídicas (nivel B).

3. Es aconsejable evitar, siempre que sea posible, el uso de IP en la terapia inicial de pacientes con antecedentes de intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, factores de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2, hiperlipidemia o historia familiar de dislipidemias y enfermedades cardiovasculares previas (nivel C).

4. La sustitución aislada de los IP por NVP, EFV o ABC no produce mejorías objetivas de la lipodistrofia, ni de la lipoacumulación, ni de la lipoatrofia, por lo que no está recomendada en la actualidad (nivel A). La sustitución de análogos de timidina (d4T o AZT), especialmente del d4T, por ABC mejora la pérdida de grasa periférica, por lo que se debe considerar esta estrategia en los pacientes con lipoatrofia (nivel A), sola o asociada con el cambio del IP.

5. La sustitución de fármacos sólo se debe realizar en pacientes con infección por VIH bien controlada virológicamente y siempre que no se comprometa la eficacia del nuevo TARGA. En pacientes con opciones terapéuticas limitadas se debe utilizar el TAR más óptimo, sin excluir ningún fármaco por sus efectos metabólicos o sobre el reparto de la grasa corporal.

Tratamiento quirúrgico de las alteraciones morfológicas

Introducción

Los cambios en la distribución de la grasa corporal (lipoatrofia y lipoacumulación), tanto en localizaciones periféricas como centrales, producen una estigmatización intensa. Este hecho acaba teniendo un gran impacto tanto en la adherencia al TAR como en el ámbito psicosocial.

Es evidente que hasta que se evalúen nuevas combinaciones farmacológicas que demuestren que no producen, limitan o recuperan totalmente las secuelas del SLD, hay que tener presentes las distintas alternativas correctoras que ofrece la cirugía reparadora, ya que la respuesta es rápida, con pocos efectos secundarios y mejora de forma inmediata el aspecto físico del paciente. La cirugía plástica y reparadora debería pues poder incluirse en el equipo multidisciplinario que trata a los pacientes con infección por VIH.

En la actualidad, desde el ámbito reconstructivo de esta especialidad se pueden tratar los siguientes aspectos:

Lipoatrofia

1. Infiltraciones subdérmicas para corrección de la lipoatrofia facial.

2. Implantes de grasa autóloga.

3. Implantes glúteos anatómicos para corregir la lipoatrofia glútea.

4. Infiltraciones subdérmicas para paliar la lipoatrofia de los miembros (superior/inferior).

Lipohipertrofia

1. Liposucción asistida por ultrasonidos para la eliminación de lipohipertrofias.

Tratamiento de la lipoatrofia

La atrofia grasa o pérdida de grasa puede aparecer tanto en cara como en brazos, piernas y nalgas. La manifestación más preocupante para el paciente es la afectación de la cara, de ahí que la mayor experiencia con las diferentes técnicas sea para paliar la lipoatrofia facial.

A la hora de realizar una técnica de relleno facial hay que tener en cuenta que los resultados van a variar dependiendo de la gravedad de la atrofia. Por el momento no se ha establecido de forma unánime una escala con los grados de severidad y mientras unos autores definen 3 grados: leve, moderado y severo⁸⁷, otros establecen cinco diferentes grados de intensidad en los que especifican tanto la afectación como la localización y apariencia externa⁸⁸:

Infiltraciones subdérmicas

Antes de describir las diferentes sustancias de las que disponemos conviene conocer qué debemos exigirle a una sustancia de relleno. Debe no ser tóxica, no provocar reacciones de hipersensibilidad o inflamatorias, persistir en el tiempo, aportar naturalidad, de fácil implantación, esterilizable y químicamente inerte.

A la hora de aplicar cualquiera de las técnicas se deberá tener en cuenta lo siguiente:

1. Tener una primera entrevista con el paciente en el que se le informe detalladamente de todos y cada uno de los pasos del procedimiento.

2. Toda esta información así como los consejos postoperatorios, deben estar plasmados en la hoja de consentimiento informado que deberá ser firmada por cada paciente.

3. Ante cualquier sintomatología clínica como fatiga, pérdida de peso reciente o alteración analítica, se deberá posponer la técnica quirúrgica hasta valorar al paciente.

4. Se deberá solicitar una fotografía previa a la aparición de los primeros síntomas de lipoatrofia. Posteriormente se obtendrán proyecciones actuales frontales y laterales y se marcarán las zonas que hay que tratar con un lápiz dermatográfico, consensuándolas con el paciente.

Existen en la actualidad dos tipos diferentes de soluciones con las que hay experiencia en pacientes con VIH: los derivados poliacrílamídicos y el ácido poliláctico. Ambos han demostrado su eficacia y seguridad, con buenos resultados a corto plazo.

Derivados poliacrílamídicos

El más utilizado es una poliacrílamida reticulada al 2,5% (Aquamid®). Es un material aloplástico, biocompatible. No presenta prácticamente efectos secundarios. Los resultados obtenidos con un seguimiento de 6 años⁸⁹ han sido excelentes tanto para mujeres como para varones y no se han presentado efectos secundarios que pongan en duda su utilización^{90,91}.

TABLA 8. Tratamiento de la atrofia según las diferentes localizaciones

Lipoatrofia de nalgas ⁹⁴	Lipoatrofia de miembros
Requiere ingreso hospitalario Anestesia: raquídea o general Implantes de gel de silicona anatómicos Posición del implante: debajo del músculo glúteo mayor Precisa drenajes aspirativos durante 5 días Presoterapia en el primer mes de postoperatorio Resultado inmediato, homogéneo y armónico Es imprescindible el tratamiento antibiótico Son necesarios masajes postoperatorios durante 2 meses Las complicaciones más frecuentes son: hematoma e infección Contraindicaciones: infecciones locales, alteraciones psicológicas	Requiere ingreso hospitalario Anestesia general si son los 4 miembros Anestesia raquídea si son los miembros inferiores Técnica de elección: infiltraciones subdérmicas Relleno permanente: poliacrilamida, polialquilamida No aumenta el diámetro de la extremidad Indicado en localizaciones concretas: rodillas, tobillos Se pueden inyectar hasta 50 ml por localización Riesgo: lesiones vasculares y/o nerviosa Precisa masajes periódicos de las zonas tratadas Pueden ser necesarias 3-4 sesiones Resultado natural a partir del segundo mes Alteraciones en el metabolismo de la glucosa

Ácido poliláctico (New-Fill®)

El ácido poliláctico (APL) es un polímero sintético biocompatible, reabsorbible, inmunológicamente inactivo y no contiene ningún derivado de origen animal, estando reconocido por la Food and Drug Administration (FDA) como un producto seguro. El mecanismo de acción es la generación de una fina formación fibrosa capsular alrededor de los implantes. Al cabo de 4 semanas se observa una cápsula conjuntiva de tejidos alrededor del implante, vascularizada y de un tamaño aproximado de 100 μ ⁹².

Implantes de grasa autóloga

La lipoinyección de grasa consiste en infiltrar una cantidad de grasa determinada que varía dependiendo de la zona, por medio de cánulas de unos 3-4 mm de diámetro con el fin de preservar la integridad de las células grasas⁹³. Precisa ingreso hospitalario.

En el momento actual, la técnica más utilizada, debido a sus resultados inmediatos, es la de infiltraciones con derivados poliácridamídicos. Las características específicas de cada uno de ellos vienen reflejadas en la tabla 8.

Tratamiento de las lipohipertrofias

La lipohipertrofia es una acumulación de grasa que puede ser localizada, y ser accesible o no. Dependiendo de esta premisa podremos actuar con técnicas quirúrgicas, como es el caso de la parte posterior del cuello, mamas o laterales del abdomen, o bien dejarlo limitado a otras actuaciones menos efectivas (ejercicio y dieta) como en el caso de la grasa visceral abdominal. Clínicamente estas acumulaciones se presentan como tumoraciones de consistencia semi-dura, poco móviles, y a veces dolorosas a la palpación. Pueden provocar problemas de funcionalidad y producen una deformación física evidente del paciente.

La técnica más utilizada en el momento actual es la liposucción asistida por ultrasonidos. Esta técnica se basa en una infiltración anestésica de la zona hasta lograr un alto grado de tumescencia. La grasa es licuada mediante ultrasonidos, rompiendo fácilmente los tractos fibrosos, lo que facilita la extracción al cirujano⁹⁵.

Recomendaciones

1. La lipoatrofia puede ser tratada con diferentes técnicas de relleno y con buenos resultados a corto-medio plazo (nivel B).

2. La técnica a elegir dependerá de la zona a tratar y del grado de lipoatrofia (nivel C).

3. En el momento actual no se dispone de ensayos comparativos que demuestren cuál de las diferentes técnicas es más eficaz, con menos efectos secundarios y más duradera (nivel C).

4. La liposucción asistida por ultrasonidos es por el momento la técnica más recomendada para los lipoacúmulos dorsales del cuello (nivel B).

5. Las prótesis de nalgas pueden ser una buena opción quirúrgica pero se necesitan un mayor número de estudios que garanticen su eficacia y seguridad (nivel B y C).

6. Se debe dar una explicación clara al paciente de la posible variabilidad de los resultados y de que no son técnicas permanentes en el tiempo (nivel B y C).

Bibliografía

- Galli M, Polo R, Saint-Marc T, Walli R. Guidelines to describe morphologic and metabolic alterations (MMA) under ART: the Marrakech classification. *Nutrition and Metabolic Disorders in HIV Infection*; Vol 1; 2001;1:25-29.
- Smith CJ, Levy I, Sabin CA, Kaya E, Johnson MA, Lipman MC. Cardiovascular disease risk factors and antiretroviral therapy in an HIV-positive UK population. *HIV Med*. 2004;5:88-92.
- Butt AA, Fultz SL, Kwok CK, Kelley D, Skanderson M, Justice AC. Risk of diabetes in HIV infected veterans pre- and post- HAART and the role of HCV coinfection. *Hepatology*. 2004;40:115-9.
- Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004;109:1603-8.
- Moyle GJ. Bridging a gap: surgical management of HIV-associated lipoatrophy. *AIDS Read*. 2004;14:472-5.
- Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS*. 2003;17 Suppl 1:S141-8.
- Wohl DA. Diagnosis and management of body morphology changes and lipid abnormalities associated with HIV infection and its therapies. *Top HIV Med*. 2004;12:89-93.
- Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S, et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS*. 2004;18:1029-36.
- McComsey G, Ward DJ, Heshenthaler SM, Sension MG, Shalit P, Lonergan JT, et al. Improvement in lipoatrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHE-EL Study. *Clin Infect Dis*. 2004;38:263-70.
- Hadigan C, Yawetz S, Thomas A, Havers F, Sax PE, Grinspoon S. Metabolic effects of rosiglitazone in HIV lipodystrophy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004;140:786-94.
- Carr A, Workman C, Carey D, Rogers G, Martin A, Baker D, et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipoatrophy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;363:429-38.
- Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, Laglenne E, Pauchard M, Schoen H, et al. Poly(lactic acid) implants (New-Fill) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA. *AIDS*. 2003;17:2471-7.

13. Kotler D, Grunfeld C, Muurahainen N, Wanke C, Thompson M, Bock D, et al. Low-dose maintenance therapy with recombinant human hormone sustains effects of previous r-hGH treatment in HIV+ patients with excess center fat: treatment results at 60 weeks. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 80.
14. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S, et al. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284:472-7.
15. Driscoll SD, Meininger GE, Ljungquist K, Hadigan C, Torriani M, Klubanski A, et al. Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients. *AIDS*. 2004;18:465-73.
16. Gelato MC, Mynarcik DC, Quick JL, Steigbigel RT, Fuhrer J, Brathwait CE, et al. Improve insulin sensitivity and fat distribution in HIV-infected patients treated with rosiglitazone: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:163-70.
17. Sutinen J, Hakkiven AM, Westerbacka J, Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Jarvinen A, et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy- a randomized double-blind placebo-controlled study. *Antivir Ther*. 2003;8:199-207.
18. Hadigan C, Rabe J, Grinspoon S. Sustained benefits of metformin therapy on markers of cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4611-5.
19. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Michael P, Dubé, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *JAIDS*. 2002;31:257-75.
20. Gómez Candela C, De Cos Blanco AI, Mateo R, Castro E, Lorenzo A, Polo R. Alteraciones del metabolismo hidrogenado en el paciente VIH/SIDA. *Nutrición Hospitalaria*. 2002;17:147-53.
21. Castro E, De Cos A, Iglesias C, Gómez Candela C. Alteraciones endocrino-metabólicas en pacientes VIH positivos. En: *Manual de Nutrición y Sida*. Madrid; 2000. p. 56-79.
22. Dube MP. Disorders of glucose metabolism in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1467-75.
23. Noor M, Grasele D, Parker R, Chaudhari U, Uderman H, Currie A, et al. The Effect of Atazanavir vs Lopinavir/ritonavir on Insulin-stimulated Glucose Disposal Rate in Healthy Subjects. En: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004; San Francisco, USA; 2004.
24. Iloeje U, Wu Y, Cislo P, Killeher T, Odeshoo L, Giordano M. Risk of Metabolic syndrome (metsyn) among Highly-treatment experienced HIV-infected patients- 48 week results from BMS studyAI 424045. In: 2004;Bangkok; 2004.
25. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, et al. Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee; HIV Medical Association of the Infectious disease Society of America. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis*. 2003;37:613-27. Epub 2003 Aug 15.
26. Friis-Moler N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Data collection on adverse events of anti-HIV drugs (DAD) study group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:1993-2003.
27. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS*. 2003;17:851-9.
28. Moyle GJ, Lloyd M, Reynolds B, Baldwin C, Mandalia S, Gazzard BG. Dietary advice with or without pravastatin for the management of hypercholesterolaemia associated with protease inhibitor therapy. *AIDS*. 2001;15:1503-8.
29. Masana L. Recomendaciones farmacológicas. Fármacos hipolipemiantes. Interacciones farmacológicas. Guía de manejo de la dislipemia en pacientes infectados por el VIH. [Informes, Guías y Recomendaciones de la SEA] 2002 [Citado 1-12-2002]. Disponible en: <http://www.searteriosclerosis.org>
30. Harmonized clinical guidelines on prevention of atherosclerotic vascular disease. [homepage on the internet] International Atherosclerosis Society, [update 2002 Dec 1]. Disponible en: <http://www.searteriosclerosis.org>
31. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blaschke T, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS*. 2002;16:569-77.
32. 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.
33. Glesby MJ. Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Suppl 2:91-5.
34. Mondy K, Tebas P. Emerging bone problems in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Suppl 2:101-5.
35. Buera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is dependent of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17:1917-23.
36. Dolan SE, Huang JS, Killilea KM, Sullivan MP, Aliabadi N, Grinspoon S. Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS*. 2004;18:475-83.
37. Mondy K, Yarashesky K, Powderly WG, Whyte M, Claxton S, DeMarco D, et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2003;36:482-90.
38. Carr A. Lactic acidemia in infection with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2003;36 Suppl 2:96-100.
39. AIDS Clinical Trials Group [homepage on the internet]. Hyperlactatemia acidosis. [updated 2002 Aug 13]. AACTG metabolic guides. Disponible en: <http://aactg.s-3.com/metabolic/default.htm>
40. Falcó V, Rodríguez D, Ribera E, Martínez E, Miró JM, Domingo P, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency Virus-infected patients: report f 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002;34:838-46.
41. Lozano F, Ramayo E, Corzo JE, Gómez-Mateos J. Hiperlactatemia sintomática en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tratados con análogos de nucleósidos. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:36.
42. Soler A, Deig E, Ribell M, Pérez M, Pedrol E. Consultas urgentes por efectos secundarios del tratamiento antirretroviral y su manejo. En: *Pedrol E, Soler A, editores. Urgencias y VIH*. Granollers, Barcelona, 2004.
43. Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miro JM, Antela A, et al. Spanish GESIDA/National AIDS Plan Recommendations for antiretroviral therapy in HIV-infected Adults (October 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:561-3.
44. Pedrol E, Ribell M, Deig E, Villà MC, Miró O, Garrabou G, et al. Tratamiento de la hiperlactatemia sintomática y de la acidosis láctica en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:201-4.
45. HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group. An objective case definition of lipodystrophy in HIV- infected adults: case-control study. *Lancet*. 2003; 361:726-35.
46. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356-62.
47. The DAD Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:1993-2003.
48. Grundy S, Cleeman J, Bairey N, Bryan H, Clark L, Hunninghake D, et al. Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;100:227-39.
49. Hsue P, Giri K, Erickson S, MacGregor JS, Younis Y, Shergill A, et al. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation*. 2004;109:316-9.
50. Boccara F, Odi G, Teiger E, Di Angelantonio E, Cohen A, Barbarini G, et al. Coronary revascularization in HIV-infected patients with coronary artery disease: a multicenter case control study. 11th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California [abstract 740].
51. Martínez E, Collazos J, Mayo J, Blanco MS. Sexual dysfunction with protease inhibitors. *Lancet*. 1999;353:810-1.
52. Collazos J, Martínez E, Mayo J, Ibarra S. Sexual hormones in HIV-infected patients: the influence of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002;16:934-7.
53. Collazos J, Martínez E, Mayo J, Ibarra S. Sexual dysfunction in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:322-6.
54. Collazos J, Mayo J, Martínez E, Ibarra S. Association between sexual disturbances and sexual hormones with specific antiretroviral drugs. *AIDS*. 2002;16:1294-5.
55. Collazos J, Mayo J, Martínez E, Ibarra S. Serum cortisol in HIV-infected patients with and without highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17:123-5.
56. Collazos J, Ibarra S, Loureiro M. Cortisol serum levels and their relationship to certain antiretroviral drugs. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:480-2.
57. Collazos J, Ibarra S, Mayo J. Thyroid hormones in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. Evidence of an interrelation between the thyroid axis and the immune system. *AIDS*. 2003;17:763-5.
58. Collazos J, Ibarra S, Martínez E, Mayo J. Serum prolactin concentrations in patients infected with human immunodeficiency virus. *HIV Clin Trials*. 2002;3:133-8.

59. Bruckert E, Giral P, Heshmati HM, Turpin G. Men treated with hypolipidaemic drugs complain more frequently of erectile dysfunction. *J Clin Pharm Ther.* 1996;21:89-94.
60. Catalan J, Meadows J. Sexual dysfunction in gay and bisexual men with HIV infection: evaluation, treatment and implications. *AIDS Care.* 2000;12:279-86.
61. Sollima S, Osio M, Alciati A, d'Arminio Monforte A, Zucconi M, Maga T, et al. Protease inhibitors and male impotence. XIII International Conference on AIDS. Durban, South Africa, July 9-14, 2000 [Abstract WePeB4216].
62. Schrooten W, Colebunders R, Youle M, Molenberghs G, Dedes N, Koitz G, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. *AIDS.* 2001;15:1019-23.
63. Pavón de Paz I, Vega Piñero B, Monereo Megías S. Clínica de la obesidad. En: Moreno B, Monereo S, Álvarez J, editores. *La obesidad: epidemia del siglo XXI.* Ed. Idepsa; 1999;10:149-68.
64. Detsky AS, McLaughlin JR, Barker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN.* 1987;11:8-13.
65. 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.
66. Dubé MP, Sprecher D. Lipid abnormalities. *Clin Infect Dis.* 2003;36 Suppl 2:79-83.
67. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, De Souza R, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum levels and C-reactive protein. *JAMA.* 2003;290:502-10.
68. Gelato MC. Insulin and carbohydrate dysregulation. *Clin Infect Dis.* 2003; 36 Suppl 2:91-5.
69. Clinical Practice Recommendations. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2000;23 Suppl 1:43-6.
70. Mondy K, Tebas P. Emerging bone problems in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2003;36 Suppl 2:101-5.
71. Johnston S. Prevención, dietas y tratamiento nutricional. Consejos dietéticos, suplementos nutricionales y vitamínicos. En: Polo Rodríguez R, editor. *Manual de Nutrición y Sida.* Ed. Nilo Industria Gráfica, S.A.; 2002;2:180-225.
72. WHOQOL Group. *Measuring Quality of life: the development of the World Health Organisation Quality of Life instrument (WHOQOL).* Genève: OMS; 1993. p. 10.
73. Brashers DE, Neidig JL, Goldsmith DJ. Social support and management of uncertainty for people living with HIV or AIDS. *Health Commun.* 2004;16:305-31.
74. Sandelowski M, Lambe C, Barroso J. Stigma in HIV-positive women. *J Health Psychol.* 2004;23:94-100.
75. Heckman TG, Anderson ES, Sikkema KJ, Kochman A, Kalichman SC, Anderson T. Emotional distress in nonmetropolitan persons living with HIV disease enrolled in a telephone-delivered, coping improvement group intervention. *S Afr Med J.* 2003;93:928-31.
76. Organización Mundial de la Salud. *Décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE 10^a).* Trastornos Mentales y del Comportamiento. Madrid: Meditor; 1992.
77. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto Revisado. Barcelona: Masson; 2002.
78. Theodore Millon (con R. Davis). *Trastornos de la personalidad Más allá del DSM-IV.* Barcelona: Masson; 1998.
79. Cruess DG, Douglas SD, Pettito JM, Leserman J, Ten Have T, Gettes D, et al. Association of depression, CD8+ T lymphocytes, and natural killer cell activity: implications for morbidity and mortality in human immunodeficiency virus disease. *Curr Psychiatry Rep.* 2003;5:445-508.
80. Hughes J, Jelsma J, Maclean E, Darder M, Tinise X. The health related quality of life of people living with HIV/AIDS. *Disabil Rehabil.* 2004;26:371-6.
81. Beck A. *Cognitive therapy and the emotional disorders.* New York: International Universities Press; 1976.
82. Maslach C. The Burnt-Out syndrome and patient care. En: Garfield C, editor. *Stress and survival: The emotional realities of life-threatening illness.* St. Louis: Mosby; 1999.
83. Goossens ME, Vlaeyen JW, Hidding A, Kole-Snijders A, Evers SM. Treatment expectancy affects the outcome of cognitive-behavioural interventions in chronic pain. *Clin J Pain.* 2005;21:18-26; discussion 69-72.
84. Cánoves L, Ortega E. Tratamiento psicológico cognitivo en pacientes VIH/SIDA VII Congreso N. *Psiquiatr Act Esp de Psiquiatr.* 2003;31:46.
85. Drechsler H, Powderly WG. Switching effective antiretroviral therapy: a review. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1219-30.
86. Saag MS, Powderly WG, Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, et al. Switching antiretroviral drugs for treatment of metabolic complications in HIV-1 infection: summary of selected trials. *Topics HIV Med.* 2002;10:47-51.
87. Arévalo JM, Del Pino V. Tratamiento quirúrgico integral del paciente con síndrome lipodistrófico asociado al VIH. En: Polo R, coord. *Actualización en el tratamiento de la lipodistrofia y alteraciones metabólicas.* Madrid; 2003. p. 76-85.
88. Casavantes LC, Gottlieb M. Bio-Alcamid, a high-volume injectable prosthesis for facial reconstruction in HIV-related lipoatrophy: report on 100 patients. *Antivir Ther.* 2004;9:L37.
89. Serra MS, Oyafuso LK. Soft tissue augmentation with polymethylmethacrylate (PMMA) for correction of lipodystrophy related body fat atrophy. *Antivir Ther.* 2004;9:L31.
90. Christensen LH, Breiting V, Aasted A, Jorgensen A, Kebuladze I. Long term effects of polyacrylamide hydrogel in human breast tissue. *Plat Reconstr Surg.* 2003;101:1883-90.
91. White DJ. Ultrasound assisted liposuction in 2002. Operatives techniques in plastic and reconstructive surgery. 2002;8:133-9.
92. Polo R, Ortiz M, Babe J, Martínez S, Madrigal P, González-Munoz M. The effects of polylactic acid in the therapy for the lipoatrophy of the face. *Antiviral Therapy.* 2001;6 Suppl 4:68.
93. Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, Vigo M, De Lorenzi I, Rottino A, et al. Autologous fat transfer for the treatment of HIV-related face lipoatrophy: a long follow-up experience. *Antiviral Therapy.* 2004;9:L50.
94. Arévalo JM, Del Pino V. Reconstruction of the buttocks in adult patients with chronic HIV-1 infection by means of submuscular anatomical implants of cohesive silicone gel. *Nutr Metab Dis HIV Infect.* 2003;2:250-6.
95. Arévalo JM, Del Pino V. Ultrasound assisted liposuction in adult patients with HIV-1 associated lipodystrophy syndrome. *Nutr Metab Dis HIV Infect.* 2003;2:98-105.