

Sida, antirretrovirales y alteraciones metabólicas complejas

C. Alonso-Villaverde y L. Masana

Servei de Medicina Interna. Hospital Sant Joan de Reus. Reus. Tarragona. España.

El tratamiento antirretroviral combinado y la propia infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocian a varios trastornos metabólicos como la lipodistrofia, la dislipemia, la resistencia a la insulina, la arteriosclerosis subclínica, la hipertensión y las alteraciones del metabolismo óseo. La posible etiopatogenia se relaciona con alteraciones en el ADN mitocondrial, en la diferenciación y función de los adipocitos e inhibición de los transportadores de membrana de glucosa. Las dislipemias son causadas por la inhibición de las lipasas endoteliales, por el incremento de síntesis de la apoproteína B y la disminución de la expresión del receptor de las lipoproteínas de baja densidad. Sin embargo, antirretrovirales como el efavirenz incrementan las concentraciones del colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad en más de un 30%. Aunque la terapia antirretroviral puede inducir disfunción endotelial, la arteriosclerosis subclínica parece estar más relacionada con el proceso inflamatorio e inmunitario. La hipertensión y el trastorno del metabolismo óseo se asocian al tiempo de exposición acumulado del tratamiento antirretroviral. Las causas de las alteraciones metabólicas en el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida) son múltiples y complejas, y todavía no existen soluciones satisfactorias para éstas.

Palabras clave:
VIH. Alteraciones metabólicas. Arteriosclerosis. Terapia antirretroviral.

Correspondencia: Dr. C. Alonso-Villaverde
Servei de Medicina Interna. Hospital Sant Joan de Reus.
Sant Joan, s/n. 43201 Reus. Tarragona. España.
Correo electrónico: cavillaverde@grupsagessa.com

AIDS, ANTIRETROVIRAL THERAPY AND COMPLEX METABOLIC ALTERATIONS

Combination antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus (HIV) infection are associated with several metabolic disorders such as lipodystrophy, dyslipidemia, insulin resistance, subclinical arteriosclerosis, hypertension, and bone metabolism alterations. The pathogenesis may be related to alterations in mitochondrial DNA and adipocyte differentiation and function and inhibition of glucose membrane transporters. Dyslipidemia is caused by inhibition of endothelial lipase, increased apolipoprotein B synthesis, and a reduction in low-density lipoprotein receptor expression. Antiretroviral drugs such as efavirenz increase the concentrations of cholesterol transported by high-density lipoprotein by more than 30%. Although antiretroviral therapy can induce endothelial dysfunction, subclinical arteriosclerosis seems to be more closely related to the inflammatory and immune process. Hypertension and bone metabolism disorders are associated with the cumulative time of exposure to antiretroviral therapy. The causes of metabolic alterations in aids are multiple and complex and satisfactory solutions are still lacking.

Key words:
HIV. Metabolic alterations. Arteriosclerosis. Antiretroviral therapy.

El tratamiento antirretroviral combinado ha supuesto para los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) una mejora de su supervivencia y calidad de vida. La terapia antirretroviral ha convertido una enfermedad infecciosa

mortal en una enfermedad crónica más o menos controlable¹. El tratamiento antirretroviral está indicado en todos los pacientes que presenten una infección por VIH sintomática o bien cuando el paciente presente un recuento de linfocitos T CD4 en sangre periférica < 200 células/ μ l aunque esté asintomático. El tratamiento es recomendable cuando el número de linfocitos T CD4 se encuentra entre 200 y 350 células/ μ l. La terapia antirretroviral es la combinación de, al menos, 3 fármacos de las 4 grandes familias de antirretrovirales disponibles en la actualidad. Brevemente, la primera familia de antirretrovirales de que se dispuso son los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN). Los ITIAN son falsos nucleósidos que inhiben el paso de ARN viral a ADN proviral sustituyendo a los nucleósidos celulares naturales, engañando a la transcriptasa inversa retroviral. Posteriormente, aparecieron los inhibidores de proteasa (IP), que como su nombre indica inhiben proteasas virales y así impiden su replicación. Algo después de los IP llegaron los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN), que inhiben directamente la transcriptasa inversa. Más recientemente han aparecido los inhibidores de la fusión, que se caracterizan por impedir la entrada del virus en el interior de la célula². El esquema terapéutico habitual es la combinación de 2 ITIAN más 1 IP o 1 ITINAN. Por lo general, los IP están potenciados con otro IP que es el ritonavir, un potente inhibidor del citocromo CYP 450 subunidad 3A4 por la que se metabolizan todos los IP. La inhibición de CYP 450 3A4 produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de los IP y así pueden mantener concentraciones plasmáticas constantes e impedir la replicación viral.

Tras este progreso científico y clínico, se empezó a detectar ciertos problemas de carácter metabólico, a los que inicialmente se les prestó una atención casi anecdótica, pero que con el paso del tiempo se ha comprobado que su impacto en la calidad de vida de estos pacientes no es despreciable. Estos trastornos metabólicos comprenden la alteración de la distribución de la grasa corporal o lipodistrofia, los trastornos en el metabolismo lipídico, la resistencia a la insulina³, la hipertensión arterial⁴, el incremento de las lesiones ateromatosas subclínicas⁵ y los trastornos del metabolismo óseo⁶. Estas alteraciones metabólicas pueden aparecer de forma aislada, aunque lo más frecuente es que aparezcan agrupadas en un mismo paciente. La trascendencia de estos trastornos principalmente es el cambio de la morfología corporal y el incremento del riesgo cardiovascular, el cual ya se ha asociado a un aumento de la incidencia de la cardiopatía is-

quémica. Las causas de todos estos procesos no están bien discernidas y parece ser que son una combinación de los efectos producidos por el tratamiento antirretroviral, la infección por el propio VIH y el sustrato genético del individuo infectado.

Alteración de la distribución de la grasa corporal o lipodistrofia

Inicialmente se describió como la combinación de 2 alteraciones: la lipoatrofia y la lipohipertrofia. La lipoatrofia se caracteriza por la pérdida de la grasa subcutánea, principalmente en las piernas, los brazos, la cara, las bolsas de Bichat y la zona glútea. Es característico en estos enfermos observar a la inspección el trayecto de las venas de las extremidades y la pérdida de volumen de las mejillas. La lipohipertrofia se ha caracterizado por la aparición de giba de búfalo, el aumento del perímetro abdominal, el incremento del tamaño mamario y de la grasa visceral⁷. Hay que destacar que estudios recientes han cuestionado la existencia de la lipohipertrofia⁸ o al menos que el análisis clínico de esta alteración no ha sido el más adecuado. A estas 2 situaciones se puede asociar una importante lipomatosis⁷. Aunque clínicamente pueda parecer claro el diagnóstico de lipodistrofia, lo cierto es que la definición de lipodistrofia no está bien establecida. Se ha intentado establecer "puntuaciones" en función de modelos de regresión que incluyen variables metabólicas, como concentraciones disminuidas del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y pruebas de imagen, como la DEXA o la resonancia magnética para cuantificar la grasa periférica y visceral⁹. Por otra parte, estudios recientes demuestran que la alteración predominante es la lipoatrofia y que en cualquier caso la coexistencia con la lipohipertrofia es dudosa. El estudio de Bacchetti et al⁸ compara sujetos no infectados con pacientes infectados por el VIH, ajustados por el índice de masa corporal. El resultado final es la evidente lipoatrofia que presentan los enfermos frente a los sujetos sanos, pero en cambio no se observan diferencias claras en la lipohipertrofia entre los 2 grupos. Sin embargo, aunque parezca que el concepto de lipohipertrofia esté en duda, la presencia de acúmulo de grasa en la región dorsocervical e interescapular en algunos pacientes es claramente patológica, por lo que la aparición de la giba de búfalo³ merezca una atención aparte. La lipodistrofia se ha descrito hasta en un 50% de los pacientes clínicamente controlados^{10,11} y, sobre todo, en los que están en tratamiento antirretroviral combinado. También dependerá de la edad, el tiempo de duración del tratamiento,

el sexo y posiblemente la etnia. Los fármacos más frecuentemente asociados a la lipoatrofia son los IP y los ITIAN, sobre todo entre estos últimos la estavudina. Otros factores asociados son el índice de masa corporal bajo y el deterioro inmunológico³⁻⁸. Es remarcable que se puede encontrar pacientes sin tratamiento que presentan síndrome de lipoatrofia, lo que confiere a la propia infección un papel en el desarrollo de este trastorno⁸.

La histología de la lipoatrofia está bien documentada y se caracteriza por un infiltrado inflamatorio que rodea a adipocitos de diferentes tamaños, con gran cantidad de mitocondrias, vacuolas y depósitos lipídicos¹². También destaca la presencia de muchos adipocitos en estadio de apoptosis. La histología de la lipohipertrofia no se conoce tan bien, es un tema complejo, más aún si se considera la reciente identificación de subpoblaciones de adipocitos diferentes en la propia grasa central de sujetos sanos¹³.

Los primeros estudios acerca de la fisiopatología de la lipoatrofia muestran de forma clara que los adipocitos de las zonas lipoatóficas de pacientes infectados presentan una menor cantidad de ADN mitocondrial¹⁴. El tratamiento del VIH con ITIAN puede deteriorar el material genético mitocondrial por interferir con la gamma-ADN-polimerasa mitocondrial, incorporando el fármaco al ADN mitocondrial, dañándolo de forma progresiva. También los ITIAN pueden aumentar el estrés oxidativo del adipocito, e inducir la muerte celular programada del tejido graso^{14,15}.

El adipocito y su diferenciación son unos grandes desconocidos. Hasta hace poco se creía que se trataba de una célula-tejido en donde sólo se almacenaba grasa, pero hoy se sabe que mediante citocinas (interleucina [IL]-6, factor de necrosis tumoral [TNF]-α e IL-1β), adiponectina y leptina) y lípidos como los ácidos grasos libres, intervienen y controlan el metabolismo de lípidos y glúcidos^{16,17}. En su diferenciación se puede destacar el aumento de expresión de genes reguladores como *C/EBP δ*, *C/EBP α* y *PPAR-γ*¹⁸.

Interesantes experimentos demuestran que la utilización de indinavir en cultivos celulares produce una intensa alteración en la distribución nuclear de *PPAR-γ* y de *SREBP-1*¹⁹, que deja de ser uniforme y homogénea, y pasa a ser periférica y heterogénea. En líneas celulares adipocíticas el nelfinavir (otro IP) es capaz de inducir un patrón lipoatófico que se caracteriza por la gran presencia de apoptosis, pero lo interesante es que este proceso se pueda revertir con la duplicación de la expresión del gen *C/EPB alfa*, que está implicado directamente en

la diferenciación del adipocito²⁰. Con estos experimentos, se puede deducir que los IP pueden inhibir y distorsionar la diferenciación del preadipocito en adipocito.

Los estudios centrados en citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1β y TNF-α) secretadas por los adipocitos, determinantes en la resistencia a la insulina, muestran que el TNF-α induce la de-diferenciación y la apoptosis de adipocitos, mientras que la IL-6 y la IL-1β disminuyen la diferenciación de adipocitos. Tanto los IP como los análogos de nucleósidos pueden aumentar la síntesis de estas citocinas proinflamatorias²¹ y, por tanto, inducir un ambiente poco adecuado para la diferenciación adipocitaria.

El desarrollo de la giba de búfalo es una manifestación poco frecuente en el contexto de la lipodistrofia. Un estudio amplio con 1.348 pacientes²² encontró que el acúmulo dorsocervical está fuertemente asociado a altos valores de insulinemia, a índices de masa corporal elevados y altos cocientes de los perímetros cintura-cadera. En estudios de expresión de ARN se ha constatado que existe aumento en la expresión del ARNm del gen *UCP-1* (*uncoupled protein-1*), proteína encargada del flujo de ácidos grasos libres hacia el interior de la mitocondria y altamente expresada en el tejido adiposo marrón^{23,24}. Experimentos más amplios muestran que la estavudina se asocia a una menor expresión de *UCP-2* que se correlaciona de forma directa con la pérdida de ADN mitocondrial. La utilización de IP y de análogos de los nucleósidos menos agresivos que la estavudina se asocia a un mayor incremento de la expresión del ARNm de *UCP-1*, probablemente por un mecanismo de compensación al daño directo producido por estos fármacos sobre el adipocito y sus mitocondrias²⁵.

Trastornos del metabolismo lipídico asociados a la infección por el VIH y a su tratamiento

En el gran estudio transversal DAD, se observó hipercolesterolemia en el 27% de los pacientes que se trataban con IP, en el 23% de los que lo hacían con ITINAN y en el 10% de los sujetos tratados con ITIAN, mientras que los pacientes sin tratamiento antirretroviral presentaban hipercolesterolemia en un 8%. En cuanto a los triglicéridos, los IP los incrementaron en un 40%, los que se trataban con ITINAN tenían un incremento de un 32%, los que lo hacían con ITIAN en un 23%, y el 15% de los individuos sin tratamiento presentaban hipertrigliceridemia¹⁵. En relación con el cHDL, los pacientes que tomaban IP presentaban una concentración de cHDL < 35 mg/dl en un 27%, los que tomaban ITI-

NAN en un 19% y en los pacientes que se trataban con ITIAN en un 25%. Sólo el 26% de los pacientes sin tratamiento presentaba concentraciones de cHDL < 35 mg/dl²⁶. El problema se establece al entender que los estudios transversales difícilmente representan la evolución y el curso de las alteraciones que nos ocupan. La aparición de la lipodistrofia es acumulativa en el tiempo y su asociación a la dislipemia también. Este hecho se observa en otro estudio que demuestra que el 57% de los pacientes que presentan lipodistrofia tiene hipertrigliceridemia y el 46% tiene concentraciones bajas de cHDL²⁷.

Antes de que se extendiera la terapia combinada antirretroviral se describieron hipertriglyceridemias en pacientes sin tratamiento, que se acompañaban de hipoalfalipoproteinemia y disminución del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL)²⁸. Estudios iniciales sugerían que el aumento de apolipoproteína (apo) E, el incremento de la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y la disminución del aclaramiento de los triglicéridos eran la causa de la hipertriglyceridemia en estos enfermos^{29,30}. La dislipemia podría estar causada por reactantes de fase aguda y por el aumento de citocinas circulantes, incluyendo el interferón alfa³¹, inducidos por la infección por el VIH.

El efecto producido por los ITIAN timidínicos no está bien establecido, pero lo que sí se ha podido demostrar es que la estavudina aumenta la colesterolemia y la triglyceridemia al poco de iniciar el tratamiento^{32,33}. Este hecho no se ha podido observar tan claramente en otros ITIAN o en la subfamilia de los ITIAN; los dinucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa como el tenofovir³³.

Los IP, en especial el ritonavir, pueden aumentar la síntesis hepática de triglicéridos así como la triglyceridemia plasmática³⁴. Este efecto puede que sea menor con otros IP como el atazanavir³⁵. Se ha demostrado que el ritonavir por sí solo puede inhibir la lipoproteinlipasa y la lipasa hepática, lo cual también contribuye al aumento de las concentraciones de triglicéridos³⁶. Los IP tienden también a aumentar la colesterolemia en función del sustrato del individuo³⁷. En pacientes que reciben una terapia combinada de IP se objetiva un aumento de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL 2, que son pequeñas y densas, un aumento de la apo B y el incremento de VLDL ricas en triglicéridos³⁸. *In vitro* se ha observado, además, que los IP pueden disminuir la degradación proteosómica de las lipoproteínas nacientes que contienen apo B³⁹. También hay estudios que

demuestran una disminución de la actividad del receptor de LDL inducida por el nelfinavir⁴⁰. Los pacientes tratados con IP además presentan mayor cantidad de apo CIII y apo E en las lipoproteínas que las contienen⁴¹.

Un estudio reciente en un reducido número de pacientes (n = 13) muestra que la concentración de ácidos grasos libres es mayor en pacientes sin tratamiento que en un grupo control de sujetos sanos, y este hecho no se corrige con el tratamiento antirretroviral combinado. Los sujetos infectados presentaban una disminución de la fracción catabólica de las VLDL del 40% con respecto a los casos controles de sujetos sanos, este hecho tampoco mejoraba con el tratamiento antirretroviral combinado. Por otra parte, estos pacientes una vez habían iniciado tratamiento presentaban un aumento de la secreción de VLDL. En este estudio también se observó que la supresión de ácidos grasos libres circulantes mediante insulina estaba alterada, tanto en pacientes infectados sin tratamiento como con tratamiento⁴². Una vez más se demuestra el efecto directo del propio virus en el metabolismo.

Un 70% de los pacientes infectados por el VIH presentan concentraciones de lipoproteína(a) < 20 mg/dl, y cuando se tratan con un IP presentan una muy discreta elevación. Es de interés señalar que los pacientes que presentan previamente concentraciones de lipoproteína(a) > 20 mg/dl pueden experimentar aumentos significativos de esta lipoproteína cuando se tratan con IP³⁷.

El estudio de las HDL en el contexto de la infección por el VIH no es muy amplio. Últimamente, dado el poder dislipémico del tratamiento antirretroviral, se considera como un factor de bondad del fármaco antirretroviral el efecto positivo que pueda tener en la concentración de cHDL⁴³. Antes de hacer cualquier consideración se ha de tener en cuenta algunas particularidades al respecto. Por lo general, no se tiene en cuenta la correlación negativa que existe entre triglicéridos y HDL, y la mayoría de los estudios no ajustan los cambios en las concentraciones plasmáticas de las HDL por la hipertriglyceridemia. Por otra parte, las metodologías utilizadas para determinar las concentraciones de cHDL puede que no sean las más apropiadas, normalmente se utilizan métodos directos. En este sentido, se han descrito posibles interferencias con las concentraciones de inmunoglobulinas de estos pacientes, las cuales, al tratarse de una enfermedad infecciosa crónica, suelen ser altas, por tanto se pueden encontrar concentraciones falsamente bajas de cHDL en estos pacientes⁴⁴.

Parece ser que la propia infección por el VIH pueda tener asociaciones con las concentraciones de cHDL. Existe una correlación directa entre estas últimas y el recuento de linfocitos T CD4 circulantes y una correlación inversa con la carga viral del VIH (número de copias de ARN del VIH en sangre periférica). Parece ser que a medida que transcurre la infección, cuando no está tratada la enfermedad, el paciente presenta una disminución del cHDL^{45,46}. En cuanto a la composición de las HDL, nuestro grupo ha podido observar que en los pacientes que tienen la carga viral controlada, las HDL tienen significativamente más apo A-I y menos apo A-II con respecto a los pacientes que no están controlados. Otro de los componentes proteicos de las HDL que se ha estudiado es la paraoxonasa-1 (PON-1), proteína que detoxifica el paraoxón (pesticida) hidrolizándolo e inhibe la oxidación lipídica. Los pacientes infectados por el VIH presentan actividad PON-1 disminuida y concentraciones de PON-1 mayores que la población general (datos no publicados). Ello, probablemente, se deba a un intento de compensación por la oxidación inducida por la infección.

En un estudio con electroforesis bidimensional, se observó que 49 pacientes antes de iniciar tratamiento presentaban concentraciones bajas de partículas HDL alfa-1, ricas en colesterol, el cual es un patrón similar al que se asocia a la cardiopatía isquémica. Este patrón no se modificaba en exceso cuando los pacientes se trataban con una combinación de ITIAN con lopinavir/ritonavir y sólo presentaban un aumento de las fracciones pre-beta-1 y pre-alfa-1⁴⁷.

Existen controversias en torno al efecto que produce el tratamiento antirretroviral en las concentraciones de cHDL. Los IP suelen inducir un discreto aumento de las HDL⁴⁸, salvo que existan otras metabolopatías concurrentes. Pero también se ha observado, según la cohorte estudiada, que existe una correlación inversa entre el tiempo de tratamiento con un IP y las concentraciones de HDL y de apo A-I⁴⁹. Este hecho probablemente se deba a la aparición de lipodistrofia en estos pacientes, la cual también se asocia a concentraciones bajas de HDL⁹. Los fármacos que merecen una especial atención son los ITIAN, ya que tienen la capacidad de incrementar las concentraciones del cHDL hasta en un 30%⁴³. Además, parece ser que este notable incremento se realiza a partir de las partículas HDL₂⁵⁰. Este incremento puede que esté influido por el sustrato genético del paciente, por ejemplo: en el estudio del gen *MDR-1* que codifica la glucoproteína-P, los pacientes que

son portadores del genotipo *MDR-1 T3435T* no muestran el incremento inducido por los ITIAN, en cambio los que tienen el genotipo *MDR-1 C3435C* presentan el mayor incremento inducido por los ITIAN⁵¹.

Es importante señalar que los pacientes con hiperalfalipoproteinemia presentan la forma más prolongada carga viral indetectable cuando están en tratamiento antirretroviral⁵².

Resistencia a la insulina en la infección por el VIH y en el tratamiento antirretroviral

La resistencia a la insulina se detecta con frecuencia en los pacientes infectados por el VIH. Hasta un 35% de estos pacientes presentan pruebas alteradas de tolerancia a la glucosa con respecto al 5% que presenta la población general. El 7% de los pacientes con VIH tienen diabetes mellitus, frente al 0,5% de adultos sanos de la población general²⁷. Es común encontrar la hiperinsulinemia asociada a trastornos de distribución de la grasa corporal²².

La patogénesis es compleja y probablemente multifactorial. Es posible que el propio VIH pueda inducir alteraciones en la secreción de citocinas proinflamatorias adipocíticas que a su vez se asocian con una resistencia a la insulina⁵³. Pero parece ser que el tratamiento antirretroviral agrava la resistencia a la insulina²¹. El tratamiento antirretroviral puede alterar el flujo de sustratos como ácidos grasos libres, de hecho los pacientes infectados por el VIH presentan concentraciones plasmáticas más altas de ácidos grasos libres, antes y después del tratamiento antirretroviral, y sin respuesta a la supresión inducida por insulina^{42,54}. La alteración en la diferenciación adipocitaria inducida por los IP y caracterizada por una disminución de la expresión de los *PPAR-γ* se ha relacionado con la intolerancia a la glucosa⁵⁵. Otra vía posible por la que los IP pueden inducir resistencia a la insulina es la inhibición en el transporte mediado por el transportador de glucosa 4 (GLUT-4)⁵⁶.

En relación con las adipocinas, tanto IP como ITIAN pueden asociarse a hipoadiponectinemia, lo que a su vez se acompaña de resistencia a la insulina; en cambio, estas 2 familias de antirretrovirales se asocian a aumentos en la secreción de leptina²¹.

Finalmente, también podría ocurrir que el daño ocasionado por los ITIAN en el ADN mitocondrial pudiera alterar los flujos de ácidos grasos en la mitocondria, con la consecuente alteración del balance energético e inducir la resistencia a la insulina^{15,23}.

Hipertensión arterial en el paciente infectado por el VIH

Un reciente estudio español muestra que los valores de presión arterial aumentan hacia la semana 48 de iniciar un tratamiento antirretroviral, hecho que hace aumentar la prevalencia de hipertensión arterial en los pacientes que están en tratamiento antirretroviral. Este hallazgo se asocia a las concentraciones lipídicas y la cifra basal de linfocitos T CD4⁴. El estudio DAD, una cohorte internacional donde se sigue la incidencia de cardiopatía isquémica en más de 17.000 pacientes, mostró que el riesgo de hipertensión se asocia a ser varón, índice de masa corporal elevado, mayor edad, mayores cifras basales de presión sistólica, concentraciones altas de colesterol total y la presencia de lipodistrofia. No se asoció al tratamiento antirretroviral ni al tiempo de exposición a éste y curiosamente los pacientes que estaban tratados con ITINAN presentaban menos riesgo de hipertensión arterial⁵⁷.

Arteriosclerosis subclínica en pacientes infectados por el VIH

Los pacientes infectados por el VIH presentan un riesgo cardiovascular elevado, y el hecho de que aumente de forma progresiva la incidencia de cardiopatía isquémica en estos pacientes ha motivado el estudio de la arteriosclerosis subclínica, básicamente mediante ultrasonografía del territorio carotídeo y femoral. Los hallazgos son controvertidos dada la falta de estandarización de la prueba de imagen, el uso de diferentes variables, y que la mayoría de los estudios son transversales y no prospectivos⁵⁸.

En los primeros estudios realizados con ecografía carotídea realizados, parecía que los pacientes con VIH que estaban en tratamiento con IP tenían más placas carotídeas que los que no estaban en tratamiento con los IP⁵⁹. Estudios posteriores no confirmaron la hipótesis de que el tratamiento antirretroviral sea la causa de la arteriosclerosis subclínica de estos pacientes. En el estudio de la cohorte suiza, la presencia de placas en carótidas y femorales se asociaba a los factores clásicos de riesgo cardiovascular y no al uso de IP⁶⁰. En otro estudio, con 423 pacientes, los factores de riesgo cardiovascular clásicos eran predictores del grosor íntima-media arterial (GIM) y no lo eran la lipodistrofia ni el tratamiento antirretroviral combinado⁶¹. Hsue et al, en 148 pacientes y en un grupo control apareados por edad y sexo, comprobaron que el GIM era significativamente mayor en el grupo de pacientes infectados por el VIH. Los predictores para el GIM fueron la edad, las concentraciones altas de cLDL, el consumo de cigarrillos y la hipertensión arterial. Al año

se repitió una segunda ecografía, y los datos mostraron un incremento significativo del GIM en los pacientes con infección por el VIH, en cambio los cambios que presentó el grupo control no fueron significativos. Es importante señalar que la progresión del GIM se asoció a cifras bajas de linfocitos T CD4⁺⁵.

Existen vías fisiopatológicas comunes entre el desarrollo de la placa de ateroma y la infección por el VIH. En este sentido, en el desarrollo de la placa de ateroma interviene la quimiocina MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) que estimula la migración del macrófago al espacio subendotelial, donde después de fagocitar lipoproteínas modificadas se convertirá en una célula espumosa. El receptor de membrana de MCP-1 es una proteína denominada CCR2, que a su vez es un coreceptor del VIH. Las concentraciones altas de MCP-1 y mutaciones en el promotor del gen de MCP-1 se han asociado a la presencia de cardiopatía isquémica. Nuestro grupo observó, en un estudio en donde se analizaron las ultrasonografías en carótidas y femorales de 180 pacientes infectados por el VIH, que los sujetos que presentaban lesiones ateromatosas tenían concentraciones de MCP-1 más elevadas y una mayor frecuencia de mutaciones en el receptor⁶². En un estudio posterior, donde se analizó otra vía compartida entre el desarrollo de la placa y la infección por el VIH, la vía de SDF-1 (*stromal derived factor-1*) y su receptor CXCR4, se observó que la mutación SDF-1 3A' era más frecuente en individuos que no tenían lesión ateromatosa. Es de interés señalar que esta mutación se acompañaba de bajas concentraciones séricas de cLDL⁶³.

La disfunción endotelial es un rasgo precoz del desarrollo de la ateromatosis. No existen muchos estudios con relación a la infección por el VIH o su tratamiento. Los IP producen disfunción endotelial, y el posible mecanismo por el cual se produce la disfunción endotelial podría explicarse por el aumento de las concentraciones de determinadas proteínas, como la P-selectina, el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, el activador tisular del plasminógeno⁶⁴ y también por el aumento de moléculas solubles de adhesión leucocitaria⁶⁵. Por otra parte, también es posible que la lesión endotelial esté causada por el propio virus mediante una proteína viral denominada Tat (*transactivator factor*)⁶⁶.

Presencia de síndrome metabólico en la infección por el VIH

La presencia de las diversas alteraciones metabólicas antes descritas llevan a cuestionarnos la relación que puedan tener con el síndrome metabólico.

El síndrome metabólico es una entidad bien definida acerca de la cual es preciso aplicar esquemas terapéuticos de prevención cardiovascular. Básicamente se define por obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia, hipertensión arterial e hiperglucemía en ayunas. En un estudio transversal de 710 pacientes infectados por el VIH, la prevalencia del síndrome metabólico fue del 17% en los que tenían menos de 30 años y se incrementaba progresivamente hasta el 27% en los mayores de 50 años. La edad, el índice de masa corporal, la exposición a IP, el tratamiento con lopinavir/ritonavir y estavudina se asociaron de forma significativa a la presencia de síndrome metabólico en estos pacientes. La prevalencia en estos pacientes es similar a la población general, aunque es de destacar su incremento con el paso del tiempo y su asociación a determinados antirretrovirales⁶⁷.

Alteraciones en el metabolismo óseo

El estudio por imagen de la lipodistrofia mostró que los pacientes infectados por el VIH también presentaban osteopenia. Los factores asociados eran similares a los descritos en la lipodistrofia, pero de nuevo y recientemente se ha demostrado que es el propio virus el que puede ser la causa de la osteopenia y del trastorno del metabolismo óseo de estos enfermos. Al parecer, un factor importante asociado es el considerable déficit de vitamina D de los pacientes infectados por el VIH⁶.

Bibliografía

1. UNAIDS/WHO. 2004 report on the global AIDS epidemic. Disponible en: <http://www.unaids.org>
2. US Department of Health and Human Services, 2006. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines>
3. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2005;352:48-62.
4. Palacios R, Santos J, García A, Castells E, González M, Ruiz J, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naïve patients. *HIV Med.* 2006;7:10-5.
5. 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.
6. García Aparicio AM, Muñoz Fernández S, González J, Arribas JR, Pena JM, Vázquez JJ, et al. Abnormalities in the bone mineral metabolism in HIV-infected patients. *Clin Rheumatol.* 2005;6:1-3.
7. Chen D, Misra A, Garg A. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4845-56.
8. Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, Heymsfield S, McCreath H, Osmond D, et al; Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:121-31.
9. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG; HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet.* 2003;361:726-35.
10. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, Flepp M, Furrer HJ, Haensel A, et al. Swiss HIV Cohort Study. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31:50-5.
11. Miller J, Carr A, Emery S, Law M, Mallal S, Baker D, et al. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Med.* 2003;4:293-301.
12. Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, Francia E, Lagarda E, Sambeat MA, et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy. *AIDS.* 1999;13:2261-7.
13. Tchkonia T, Tchoukalova YD, Giorgadze N, Pirtskhalava T, Karagiannides I, Forse RA, et al. Abundance of two human preadipocyte subtypes with distinct capacities for replication, adipogenesis, and apoptosis varies among fat depots. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:E267-77.
14. Shikuma CM, Hu N, Milne C, Yost F, Waslien C, Shimizu S, et al. Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected individuals with peripheral lipodystrophy. *AIDS.* 2001;15:1801-9.
15. Villarroya F, Domingo P, Giralt M. Lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy for HIV infection: the adipocyte as a target of antiretroviral-induced mitochondrial toxicity. *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26:88-93.
16. Rajala MW, Scherer PE. The adipocyte—at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology.* 2003;144:3765-73.
17. Miner JL. The adipocyte as an endocrine cell. *J Anim Sci.* 2004;82:935-41.
18. Ntambi JM, Young-Cheul K. Adipocyte differentiation and gene expression. *J Nutr.* 2000;130:312S-6S.
19. Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes.* 2001;50:1378-88.
20. Dowell P, Lane MD. C/EBPalpha reverses the anti-adipogenic effects of the HIV protease inhibitor nelfinavir. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;327:571-4.
21. Lagathu C, Kim M, Maachi M, Vigouroux C, Cervera P, Capeau J, et al. HIV antiretroviral treatment alters adipokine expression and insulin sensitivity of adipose tissue in vitro and in vivo. *Biochimie.* 2005;87:65-71.
22. Mallon PW, Wand H, Law M, Miller J, Cooper DA, Carr A, HIV Lipodystrophy Case Definition Study; Australian Lipodystrophy Prevalence Survey Investigators. Buffalo hump seen in HIV-associated lipodystrophy is associated with hyperinsulinemia but not dyslipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:156-62.
23. Nolan D, Pace C. Potential roles for uncoupling proteins in HIV lipodystrophy. *Mitochondrion.* 2004;4:185-91.
24. Gershenson M, Brinkman K. Mitochondrial dysfunction in AIDS and its treatment. *Mitochondrion.* 2004;4:763-77.
25. Pace CS, Martin AM, Hammond EL, Mamotte CD, Nolan DA, Mallal SA. Mitochondrial proliferation, DNA depletion and adipocyte differentiation in subcutaneous adipose tissue of HIV-positive HAART recipients. *Antivir Ther.* 2003;8:323-31.
26. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiebaud R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS.* 2003;17:1179-93.
27. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2001;32:130-9.
28. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:1045-52.
29. Grunfeld C, Doerrler W, Pang M, Jensen P, Weisgraber KH, Feingold KR. Abnormalities of apolipoprotein E in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3734-40.

30. Hellerstein MK, Grunfeld C, Wu K, Christiansen M, Kaempfer S, Kletke C, et al. Increased de novo hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:559-65.
31. Christeff N, Melchior JC, De Truchis P, Perronne C, Gougeon ML. Increased serum interferon alpha in HIV-1 associated lipodystrophy syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2003;33:735-6.
32. Matthews GV, Moyle GJ, Mandalia S, Bower M, Nelson M, Gazzard BG. Absence of association between individual thymidine analogues or nonnucleoside analogues and lipid abnormalities in HIV-1-infected persons on initial therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;24:310-5.
33. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA.* 2004;292:191-201.
34. Lenhard JM, Croom DK, Weil JE, Winegar DA. HIV protease inhibitors stimulate hepatic triglyceride synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2625-9.
35. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T, et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48-week results. *AIDS.* 2003;17:2603-14.
36. Purnell JO, Zambon A, Knopp RH, Pizzuti DJ, Achari R, Leonard JM, et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS.* 2000;14:51-7.
37. Periard D, Teleniti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation.* 1999;100:700-5.
38. Schmitz M, Michl GM, Walli R, Bogner J, Bedynek A, Seidel D, et al. Alterations of apolipoprotein B metabolism in HIV-infected patients with antiretroviral combination therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26:225-35.
39. Liang JS, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med.* 2001;7:1327-31.
40. Tran H, Robinson S, Mikhailenko I, Strickland DK. Modulation of the LDL receptor and LRP levels by HIV protease inhibitors. *J Lipid Res.* 2003;44:1859-69.
41. Bonnet E, Ruidavets JB, Tuech J, Ferrieres J, Collet X, Fauvel J, et al. Apoprotein C-III and E-containing lipoparticles are markedly increased in HIV-infected patients treated with protease inhibitors: association with the development of lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:296-302.
42. Carpenter A, Patterson BW, Uffelman KD, Salit I, Lewis GF. Mechanism of highly active anti-retroviral therapy-induced hyperlipidemia in HIV-infected individuals. *Atherosclerosis.* 2005;178:165-72.
43. Van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS Med.* 2004;1:e19.
44. Zapico-Muñiz E, Jorba-Castany O, Bonet-Marqués R, Ordóñez-Llanos J. A cause of falsely low HDL concentrations in HIV-infected patients: increased polyclonal serum immunoglobulin. *Clin Biochem.* 2005;38:46-9.
45. Rose H, Woolley I, Hoy J, Dart A, Bryant B, Mijch A, et al. HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs the effect of treatment. *Metabolism.* 2006;55:90-5.
46. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, Gibert C, Rappoport C, Visnegarwala F, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort. *HIV Med.* 2005;6:114-21.
47. Asztalos BF, Schaefer EJ, Horvath KV, Cox CE, Skinner S, Gerrior J, et al. Protease inhibitor-based HAART, HDL, and CHD-risk in HIV-infected patients. *Atherosclerosis.* 2006;184:72-7.
48. Montes ML, Pulido F, Barros C, Condes E, Rubio R, Cepeda C, et al. Lipid disorders in antiretroviral-naïve patients treated with lopinavir/ritonavir-based HAART: frequency, characterization and risk factors. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:800-4.
49. Albuquerque EM, de Faria EC, Oliveira HC, Magro DO, Castilho LN. High frequency of Fredrickson's phenotypes IV and IIb in Brazilians infected by human immunodeficiency virus. *BMC Infect Dis.* 2005;5:47.
50. Negredo E, Ribalta J, Ferre R, Salazar J, Rey-Joly C, Sirera G, et al. Efavirenz induces a striking and generalized increase of HDL-cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS.* 2004;18:819-21.
51. Alonso-Villaverde C, Coll B, Gómez F, Parra S, Camps J, Joven J, et al. The efavirenz-induced increase in HDL-cholesterol is influenced by the multidrug resistance gene 1 C3435T polymorphism. *AIDS.* 2005;19:341-2.
52. Alonso-Villaverde C, Segués T, Coll-Crespo B, Pérez-Bernalte R, Rabassa A, Gomila M, et al. High-density lipoprotein concentrations relate to the clinical course of HIV viral load in patients undergoing antiretroviral therapy. *AIDS.* 2003;17:1173-8.
53. Taiwo BO. Insulin resistance, HIV infection, and anti-HIV therapies. *AIDS Read.* 2005;15:171-6 y 179-80.
54. Hadigan C, Borgonha S, Rabe J, Young V, Grinspoon S. Increased rates of lipolysis among human immunodeficiency virus-infected men receiving highly active antiretroviral therapy. *Metabolism.* 2002;51:1143-7.
55. Bastard JP, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet.* 2002;359:1026-31.
56. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem.* 2000;275:20251-4.
57. Thiebaut R, El-Sadr WM, Friis-Møller N, Rickenbach M, Reiss P, Monforte AD, et al. Data Collection of Adverse events of anti-HIV Drugs Study Group. Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV-infected patients. *Antivir Ther.* 2005;10: 811-23.
58. Hsue PY, Waters DD. What a cardiologist needs to know about patients with human immunodeficiency virus infection? *Circulation.* 2005;112:3947-57.
59. Maggi P, Serio G, Epifani G, Fiorentino G, Saracino A, Fico C, et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS.* 2000;14:F123-8.
60. Depairon M, Chesseix S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP, et al. Swiss HIV Cohort Study. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals—focus on protease inhibitor therapy. *AIDS.* 2001;15:329-34.
61. Mercie P, Thiebaut R, Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Morlat P, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med.* 2002;34:55-63.
62. Alonso-Villaverde C, Coll B, Parra S, Montero M, Calvo N, Tous M, et al. Atherosclerosis in patients infected with HIV is influenced by a mutant monocyte chemoattractant protein-1 allele. *Circulation.* 2004;110:2204-9.
63. Coll B, Alonso-Villaverde C, Parra S, Montero M, Tous M, Joven J, et al. The stromal derived factor-1 mutated allele (SDF1-3'A) is associated with a lower incidence of atherosclerosis in HIV-infected patients. *AIDS.* 2005;19:1877-83.
64. De Gaetano Donati K, Rabagliati R, Tamburello M, Tacconelli E, Amore C, Cauda R, et al. Increased soluble markers of endothelial dysfunction in HIV-positive patients under highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2003;17:765-8.
65. Seigneur M, Constans J, Blann A, Renard M, Pellegrin JL, Amiral J, et al. Soluble adhesion molecules and endothelial cell damage in HIV infected patients. *Thromb Haemost.* 1997;77:646-9.
66. Rusnati M, Presta M. HIV-1 Tat protein and endothelium: from protein/cell interaction to AIDS-associated pathologies. *Angiogenesis.* 2002;5:141-51.
67. Jericó C, Knobel H, Montero M, Ordóñez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care.* 2005;28:132-7.