



REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

www.elsevier.es/raem



Trabajo original

Alteraciones endocrinometabólicas en pacientes ambulatorios con infección por virus de la inmunodeficiencia humana



Mónica Lucía Drnovsek*, Gabriela Beatriz Estela Portunato, Patricia Rosa Isabel San Martín, Mónica Rosana Virga, Marcelo Losso, Javier Toibaro, Mónica Ruth Moss, Ana María Fuentes, Hilda Srabstein y Mónica Alejandra Ercolano

División Endocrinología, División Inmunocomprometidos, Hospital J.M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de marzo de 2016

Aceptado el 1 de agosto de 2016

On-line el 7 de octubre de 2016

Palabras clave:

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Virus de la inmunodeficiencia humana

Enfermedades

endocrinometabólicas

R E S U M E N

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana produce una enfermedad sistémica crónica. El tratamiento con fármacos antirretrovirales altamente activos ha modificado la evolución de estos pacientes incrementando la sobrevida. En contraposición, asociadas a su enfermedad y/o a la medicación antirretroviral, se describen múltiples enfermedades crónicas que comprometen aún más la calidad de vida de estos pacientes. Nuestro objetivo es describir las alteraciones endocrinometabólicas en nuestros pacientes ambulatorios con infección por el virus de inmunodeficiencia humana y realizar una actualización del tema.

© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Endocrine and metabolic changes in outpatients with human immunodeficiency virus infection

A B S T R A C T

The human immunodeficiency virus causes a chronic systemic disease. Treatment with highly active antiretroviral drugs has changed the evolution of the disease, and increasing the rate of survival. However, due to the disease and/or the antiretroviral drugs, there are other multiple chronic diseases that compromise the quality of life of the patients even

Keywords:

Acquired immunodeficiency syndrome

Human immunodeficiency virus

Endocrine metabolic diseases

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: monica.drnovsek@gmail.com (M.L. Drnovsek).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.09.002>

0326-4610/© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

more. The aim of this study is to present endocrine and metabolic changes in outpatients with human immunodeficiency virus, and present an update of the related literature.

© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) produce una enfermedad sistémica crónica, pudiendo afectar también el sistema endocrinometabólico.

El tratamiento con fármacos antirretrovirales ha incrementado ostensiblemente la expectativa de vida de los pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/sida). En muchos casos, las clásicas infecciones oportunistas han sido desplazadas por la aparición de múltiples enfermedades crónicas cuyos efectos podrían incidir negativamente en el pronóstico de vida de esta población. También, han sido descriptas disfunciones endocrinas, aunque sus mecanismos fisiopatológicos no son del todo conocidos. El virus VIH, en forma directa, por destrucción del órgano afectado o en forma indirecta, a través de las modificaciones que induce en el sistema inmune, podría ser el causal de las alteraciones endocrinas.

Además, muchos de los efectos secundarios de la terapia antirretroviral de alta actividad (TARAA), repercuten afectando, principalmente, el metabolismo lipídico e hidrocarbonado.

En este estudio, de carácter descriptivo transversal, se evaluaron las alteraciones endocrinas y metabólicas en un grupo de pacientes ambulatorios con infección por VIH de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Objetivo

Descripción de las alteraciones endocrinometabólicas halladas en una población con infección por VIH.

Población

Fueron incluidos 57 pacientes con diagnóstico de VIH derivados en forma consecutiva a la División de Endocrinología en el período comprendido entre noviembre de 2005 y abril de 2008.

Métodos

Se realizaron determinaciones séricas de calcio, fósforo y creatinina por analizador de bioquímica automático Hitachi; PTH intacta por quimioluminiscencia (IMMULITE 1000) (vn: 10-69 pg/ml, coeficiente variación (CV) intra- e interensayo: 5,5 y 7,9%) y 25(OH)VD (VD) por RIA, DiaSorin (CV intra- e interensayo: 8,4 y 12,8%). Se consideraron insuficientes los niveles de VD <30 ng/ml¹.

La TSH (vn: 0,5-4,0 uUI/ml, CV intra- e interensayo: 4,5 y 5,1%), T4 total (vn: 5,0-11,5 µg/dl, CV intra- e interensayo: 4,8

y 6,1%), T4 libre (vn: 0,89-1,76 ng/dl, CV intra- e interensayo: 5,9 y 6,4%), T3 (vn: 85-175 ng/dl, CV intra- e interensayo: 7,0 y 10%) y anticuerpos antiperoxidasa (AcTPO) (vn: <35 UI/ml, CV intra- e interensayo: 6,2 y 7,1%) fueron realizados por quimioluminiscencia (IMMULITE 2000) y anticuerpo antirreceptor de TSH (TRAb) por el método radioreceptor (vn: <14,6%, CV intra- e interensayo: 6 y 10%). Se definió hipotiroidismo subclínico (S-clínico) como niveles de TSH >4,2 µUI/ml y clínico cuando se asociaba a T4 libre <0,9 ng/dl o T4 total <5 µg/dl. Hipertiroidismo por TSH menor de 0,06 µUI/ml, T4 mayores de 11,5 µg/dl y T3 mayores de 175 ng/dl. Se determinó cortisol sérico a las 8 h, por RIA (vn: 5-20 µg/dl, CV intra- e interensayo: 11,1 y 11,5%), y en seis casos se realizó test de reserva adrenal considerando prueba insuficiente a una respuesta de cortisol postestímulo con ACTH 40 U intramuscular <25 µg/dl².

Las determinaciones de PRL (v: 2,5-17,0; m: 3,0-20 ng/ml, CV intra- e interensayo: 16%), LH (v: 1,4-7,7; m fase folicular: 1,6-8,3 mUI/ml, CV intra- e interensayo: 5 y 6,2%), FSH (v: 1,5-14; m fase folicular: 3,4-10 mUI/ml, CV intra- e interensayo: 2,8 y 4,6%) y estradiol (m fase folicular: ND-84 pg/ml, CV intra- e interensayo: 9,9 y 11,8%) fueron realizadas por quimioluminiscencia (IMMULITE 1000) y la testosterona total por RIA (vn: 3-6 ng/ml, CV intra- e interensayo: 4,4 y 4,8%). Se consideró amenorrea secundaria a la ausencia de menstruación por al menos 90 días. En quienes presentaban ginecomastia se realizó mamografía.

Las mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) de cuerpo entero, columna lumbar y cuello de fémur fueron realizadas con un equipo DPX-Lunar y los resultados fueron expresados como Z-score. Para definir osteopenia y osteoporosis fueron utilizando los criterios de la OMS³.

Las determinaciones de triglicéridos, colesterol y sus fracciones se realizaron por autoanalizador (método: colorimétrico enzimático). Niveles de triglicéridos >150 mg/dl se definieron como hipertrigliceridemia, niveles de colesterol >200 mg/dl como hipercolesterolemia. Glucemias en ayunas >100 mg/dl y <126 mg/dl se consideraron alteradas (GAA), y las >126 mg/dl indicativas de diabetes (DBT). Se realizó test de tolerancia a la glucosa oral en quienes tenían GAA o antecedentes familiares de DBT. Para el diagnóstico de insulinoresistencia se consideró el valor de corte del índice HOMA obtenido en una población sana de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires⁴. Análisis estadístico: los datos se expresan como porcentual, media ± SD, y las diferencias se analizaron con el test t de Student.

Resultados

El grupo está conformado por 27 mujeres (6 posmenopáusicas) y 30 varones con edad promedio de 42,1 ± 9,8 años (rango:

Tabla 1 – Datos demográficos de la población

n	57
Mujeres/varones	27/30
Edad (años) media, SD, rango	42 ± 9,8 (26-67)
IMC (kg/m ²) media, SD, rango	26 ± 6,7 (14,1-51,6)
Tpo de enfermedad (años) media, SD, rango	7,1 ± 5,2 (0,5-22)
CD4 (cel/mm ³) media, SD, rango	401 ± 242 (4-1121)
TARAA (%)	77%
IMC: índice de masa corporal; SD: desvío estándar; TARAA: terapia antirretroviral de alta actividad.	

Tabla 2 – Prevalencia de alteraciones del perfil lipídico y glucémico en pacientes ambulatorios con VIH

	n	%
Hipertrigliceridemia	25/40	62,5
Hipercolesterolemia	22/41	53,6
Dislipemia mixta	18/40	45
GAA	16/45	35,5
DBT	2/45	4,4
Insulinorresistencia	14/29	48
DBT: diabetes; GAA: glucemia alterada en ayunas.		

Tabla 3 – Prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes ambulatorios con VIH

	n	%
Hipotiroidismo	7/39	17,9
Hipotiroidismo subclínico	5/39	12,8
Hipotiroidismo clínico	2/39	5,1
Hipertiroidismo	2/39	5,1
Cáncer de tiroides	1/39	2,5

26-67). En la [tabla 1](#) se muestran los datos demográficos de la población.

La determinación del perfil lipídico y de la glucemia fue realizada en 40 y 45 pacientes, respectivamente. Las alteraciones metabólicas fueron los hallazgos más frecuentes. El 62,5% de los pacientes presentaron hipertrigliceridemia y el 53,6% presentaron hipercolesterolemia. Una dislipemia mixta estuvo presente en 18 pacientes (45%).

En 35,5% de los casos se encontró GAA y dos pacientes eran diabéticos. El grupo total presentó índice HOMA $1,77 \pm 1,72$. La prevalencia de insulinorresistencia fue de 48%, 41% en las mujeres y 58% en los hombres ([tabla 2](#)).

El perfil tiroideo fue realizado en 39 pacientes. En 10 de 39 pacientes se encontraron alteraciones tiroideas; dos pacientes se encontraban clínica y bioquímicamente hipertiroides, y en un caso se diagnosticó carcinoma papilar de tiroides. El hipotiroidismo estuvo presente en 7 (17,9%) pacientes, cinco (12,8%) presentaban la forma subclínica y 2 (5,1%) la forma clínica. Es de destacar que en todos los casos los AcTPO fueron negativos ([tabla 3](#)).

La disfunción sexual en el varón estuvo presente en 3 casos y 4/21 mujeres presentaban amenorrea 2.^a. En todos los casos los niveles de gonadotrofinas, hormonas esteroides sexuales y prolactina fueron normales (datos no mostrados).

Tabla 4 – Prevalencia de alteraciones del metabolismo mineral óseo en pacientes ambulatorios con VIH

	n	%
25-VD <30 ng/ml	14/21	66,6
Osteoporosis	7/34	20,5
Osteopenia	14/34	41,5
Z-score <-2	6/34	17,6

En seis casos se observó ginecomastia, siendo unilateral en tres de ellos. La ginecomastia fue confirmada por mamografía, permitiendo además descartar patología neoplásica mamaria.

En relación a la función adrenocortical, el nivel de cortisol 8 h fue $14,5 \pm 7,0 \mu\text{g/dl}$. Dos pacientes presentaron test de reserva adrenal inadecuado; ambos tenían antecedentes de micosis sistémica.

En nuestra población el promedio de VD fue $14,6 \pm 6,7 \text{ ng/ml}$. El 66,4% de los pacientes tuvieron niveles de VD <30 ng/ml ([tabla 3](#)). En este grupo, el nivel promedio de calcemia fue menor respecto al observado en el grupo con VD >30 ng/ml ($9,3 \pm 0,6$ vs. $9,8 \pm 0,3$; $p < 0,05$) y el promedio de PTH fue más elevado, aunque sin alcanzar significación estadística ($96,9 \pm 88,7$ vs. $42,2 \pm 22,9$; $p = \text{ns}$). En el análisis de la masa ósea realizado en este subgrupo de pacientes, observamos una disminución significativa de la DMO de CE expresada en Z-score ($-0,76 \pm 0,89$ vs. $0,36 \pm 0,59$; $p = 0,01$). No hubo diferencia en los valores de DMO de columna lumbar y de cuello de fémur ($-0,73 \pm 0,92$ vs. $-0,50 \pm 1,46$ y $0,04 \pm 1,13$ vs. $-0,25 \pm 1,1$ respectivamente). En el grupo total presentaron osteoporosis y osteopenia en al menos una de las regiones evaluadas el 20 y 41,5% respectivamente; 6/34 pacientes (17,6%) tuvieron Z-score <-2 ([tabla 4](#)).

Discusión

El VIH es un retrovirus que infecta linfocitos CD4 y macrófagos ocasionando una inmunosupresión severa, pudiendo desencadenar sida. Diferentes desórdenes metabólicos y endocrinos han sido descritos en individuos afectados con VIH, atribuidos a infecciones oportunistas, enfermedades malignas, producción de citoquinas, agentes terapéuticos utilizados, así como al VIH *per se*. La TARAA se asocia a varios efectos colaterales como anomalías en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, síndrome de lipodistrofia, disfunción gonadal, alteraciones en el metabolismo de la vitamina D y reducción en la masa ósea⁵⁻⁸.

La dislipemia es una complicación frecuente, especialmente en aquellos pacientes que reciben tratamiento con TARAA. No obstante, los cambios lipídicos han sido descritos aun antes del uso de la misma, vinculándose al VIH *per se* y a factores inflamatorios. Su prevalencia varía entre 30 y 80%, siendo la más frecuente la hipertrigliceridemia (40 a 80%) seguida de hipercolesterolemia (10 a 50%)⁹. En nuestra población la dislipemia fue la alteración metabólica más frecuente, y su prevalencia fue similar a la descrita en la bibliografía.

En los pacientes VIH la dislipemia con frecuencia se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular, como obesidad visceral, insulinorresistencia, diabetes, tabaquismo y HTA. En usuarios de TARAA el riesgo relativo de infarto de miocardio

incrementa en 2 a 4 veces en los primeros 2 a 6 años de tratamiento^{10,11}.

En nuestra población la prevalencia de coinfección con el virus de la hepatitis C (HCV) fue de 31,5% (18/57 pacientes). En otros estudios argentinos osciló entre 32 y 88,3%¹². La infección con HCV se asocia a insulinoresistencia y a un estado protrombótico.

El desarrollo de insulinoresistencia y DBT en esta población es multifactorial. A los factores de riesgo conocidos se le suman los asociados a la infección por VIH. Los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono descriptos se incrementaron después de la introducción de la TARAA¹³⁻¹⁵.

En estos pacientes la glucemia de ayuno generalmente es normal, pero pueden presentar un test de tolerancia a la glucosa oral alterado. El riesgo de desarrollar diabetes es 4,6 veces mayor que en la población no VIH⁷. El 48% de nuestros pacientes presentó insulinoresistencia. En la población VIH tratada con TARAA la prevalencia de insulinoresistencia asciende a 60%¹⁶.

La coinfección con HCV incrementa el riesgo de DBT 3,7 veces en comparación con aquellos con VIH solo. La prevalencia reportada de insulinoresistencia en pacientes VIH coinfectados con HCV es del 27 y 29%. El hallazgo de una prevalencia mayor en esta cohorte (42,8%) podría deberse a la presencia de otros factores de riesgo no analizados en este trabajo^{17,18}.

En la fisiopatología de la disfunción tiroidea en la infección por VIH, la autoinmunidad ha sido implicada en el hipertiroidismo, aunque su rol es menos claro para el hipotiroidismo. El tratamiento con TARAA incrementa la prevalencia de anomalías de la función tiroidea. En estadios tempranos de la infección con VIH los pacientes pueden presentar niveles normales de T3 y T4. Estadios más avanzados de la enfermedad se vinculan a niveles de T3 y T3 libre bajos asociados a elevación de rT3, consistente con enfermedad no tiroidea. La globulina fijadora de tiroxina puede estar elevada y correlaciona en forma negativa con el conteo de CD4¹⁹.

La desregulación en la producción de citoquinas proinflamatorias, en especial IL-6 y TNF α , podría jugar un rol en el desarrollo de la disfunción tiroidea²⁰.

El hipertiroidismo por enfermedad de Graves se presenta especialmente en el periodo de reconstitución inmunológica²¹⁻²⁴. Su prevalencia es del 1,0 a 1,5%, ligeramente mayor que en la población general. En nuestro estudio dos pacientes presentaron hipertiroidismo por enfermedad de Graves, no pudiéndose constatar si fue durante el período de reconstitución inmunológica.

El hipotiroidismo clínico estuvo presente en 5,1% y el hipotiroidismo subclínico en 12,8%. En los pacientes VIH no tratados con TARAA, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico se describe entre 7,7 y 10,6% y en los pacientes con TARAA la prevalencia se encuentra entre 1,2 y 17,6%. Su etiología no pareciera ser autoinmune pues en 50-80% de los casos tienen AcTPO negativos^{25,26}.

No se conoce el efecto de la TARAA sobre la función tiroidea. Los inhibidores de la proteasa podrían afectar la regulación de la TSH, los inhibidores de nucleósidos de la transcriptasa reversa podrían interferir en la proliferación, diferenciación y reprogramación de las células tiroideas, y los

inhibidores de nucleósidos de la transcriptasa reversa serían tóxicos mitocondriales en las células foliculares²⁷.

El tratamiento con estavudina y los niveles bajos de CD4 son factores de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo subclínico. Hay una correlación indirecta entre los niveles de CD4 y TSH, y una directa con los niveles de T3 libre y T4 libre²⁸. Solo uno de nuestros pacientes recibía estavudina y el bajo número de pacientes no permitió encontrar una relación con el nivel de CD4.

Esta población puede presentar hipotiroidismo central por infiltración hipotálamo-hipofisiaria. En estudios de autopsia se reporta el compromiso hipofisario por patógenos oportunistas y procesos neoplásicos, sin disfunción tiroidea *per mortem*²⁹.

El 20% de nuestra población tuvo ginecomastia. En todos, los niveles de hormonas sexuales y prolactina fueron normales, 4 tenían coinfección con HCV y 3 adicciones al alcohol y drogas. Todos se encontraban bajo tratamiento con TARAA.

La ginecomastia en la población con VIH se presenta en 2-5% vs. el 1% en la población no VIH³⁰. Es más frecuente unilateral, obligando a excluir patología maligna (carcinoma de mama, sarcoma de Kaposi, linfoma, plasmocitoma, metástasis, etc.)^{31,32}. Su fisiopatología es multifactorial. El consumo de drogas ilícitas, la hepatitis viral, la inhibición del citocromo P-450 por la TARAA, y el síndrome de reconstitución inmunológica producen un aumento de la relación estrógeno/andrógeno por disminución del metabolismo de los estrógenos, desplazamiento de la proteína transportadora y disminución de la síntesis de testosterona. La hiperprolactinemia no se relaciona con la ginecomastia, salvo si se asocia a hipogonadismo hipogonadotrófico. En sujetos VIH positivos existe un aumento de la prevalencia de macroprolactinemia, posiblemente por aumento de autoanticuerpos^{33,34}.

La prevalencia de insuficiencia adrenal en pacientes con sida antes del uso de TARAA era del 5 al 10%, asociada a infecciones oportunistas (citomegalovirus, criptococosis, tuberculosis, histoplasmosis, *Pneumocystis carinii*), procesos neoplásicos (sarcoma de Kaposi y linfoma)³⁵⁻³⁷ y la infección por VIH *per se*.

Esta población puede presentar niveles elevados de cortisol. El aumento de citoquinas como IL-6 e IL-1 β estimulan la síntesis de glucocorticoides, por efecto sobre la adrenal y CRH³⁸; también intervendría el estrés crónico y el aumento de producción de CBG³⁹. La resistencia a cortisol fue descrita con clínica de insuficiencia adrenal asociado a hipercortisolemia e incremento moderado de ACTH⁴⁰. Es más frecuente el deterioro sutil de la reserva adrenal, con deterioro de la respuesta adrenal al estímulo con ACTH, aun en pacientes asintomáticos⁴¹. En estadio severo de la enfermedad, el test con CRH demuestra deterioro de la reserva hipofisiaria y adrenal en el 25% de los casos⁴¹. En nuestra población, todos los pacientes con insuficiencia adrenal tenían antecedentes de micosis sistémica. El déficit de mineralocorticoides puede presentarse como hipoaldosteronismo hiporreninémico o hiperreninémico⁴²⁻⁴⁴.

La disfunción gonadal es más frecuente en el varón que en la mujer⁴⁵. Los estudios en mujeres reportan anovulación hasta en el 40% y menopausia precoz en el 8%⁴⁶. El hipogonadismo primario o secundario está presente en un 50% de

los hombres con sida. Con la introducción de TARAA la prevalencia disminuyó a un 20%⁴⁷. La etiología es multifactorial. Se describen infecciones por gérmenes oportunistas a nivel gonadal y a nivel hipotálamo-hipofisario. El VIH ha sido identificado como patógeno testicular en el contexto de una respuesta inmune alterada y de enfermedad crónica grave⁴⁸⁻⁵⁰.

En nuestra población, el 10% de los varones y el 19% de las mujeres presentaban disfunción sexual. Los niveles de gonadotropinas, hormonas sexuales y prolactina fueron normales.

Previo a la introducción de la TARAA, el compromiso óseo más frecuente era la infección por gérmenes oportunistas y la neoplasia. En la actualidad, se describen complicaciones óseas como osteopenia, osteoporosis y osteonecrosis. La prevalencia de osteopenia y osteoporosis se encuentra entre 23-50% y 11-21% respectivamente con o sin tratamiento con inhibidores de la proteasa^{51,52}. En individuos con VIH, la osteoporosis es 3 a 4 veces más frecuente que en controles sanos, siendo responsable del aumento del riesgo de fracturas. Aun en ausencia de TARAA, tienen una mayor prevalencia de baja masa ósea, lo cual sugiere que el VIH *per se* puede ser un factor que contribuya a la pérdida de masa ósea⁵³⁻⁵⁵. En nuestro medio, Bruera et al. observaron que la densidad mineral ósea de columna, cuello de fémur y corporal total fue significativamente menor en los pacientes con VIH vs. los controles sanos y no encontraron diferencia entre los pacientes con o sin TARAA⁵⁶. El 20 y el 41,5% de los pacientes de este ensayo presentaron osteoporosis y osteopenia respectivamente y el 17,6% tuvieron un Z-score <2,0.

Los inhibidores de proteasa inhiben la osteoblastogénesis y la expresión de la osteoprotegerina ocasionando un incremento de la osteoclastogénesis y de la resorción ósea; los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa incrementan el número de osteoclastos^{57,58}.

El VIH promueve la resorción ósea por activación de los linfocitos T que al expresar RANKL (ligando del receptor activador del NF-KB), activan a los precursores de los osteoclastos y la activación de citoquinas proinflamatorias como IL-1 y TNF α . Este estado proinflamatorio a su vez aumenta la replicación del virus⁵⁹. Aukrust et al. encontraron que la disminución de los niveles de osteocalcina y el aumento de los niveles de C-telopéptido correlacionan con los niveles de TNF α . El inicio de la TARAA se asocia a incremento de la osteocalcina y descenso de TNF α y de la carga viral⁶⁰.

Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa contribuyen a la pérdida de masa ósea al aumentar la pérdida de calcio ósea secundaria a la hiperlactacidemia⁶¹. Los inhibidores de proteasa en forma dosis dependiente deterioran la síntesis de VD y 1,25(OH)₂VD y ejercen una ligera inhibición de la 24-hidroxilasa responsable del catabolismo de la 1,25(OH)₂VD. El efecto neto es la disminución de la 1,25(OH)₂VD, favoreciendo la desmineralización ósea y el deterioro de la respuesta inmune⁶².

El 66,4% de nuestra población presentó niveles de VD en rango de insuficiencia y el valor promedio de PTH fue mayor en este grupo. La DMO corporal total fue significativamente menor pudiendo reflejar el efecto deletéreo del hiperparatiroidismo secundario al déficit de VD.

En conclusión, el amplio espectro de afecciones endocrino-metabólicas asociadas a la infección con VIH resulta del efecto directo del VIH, la disfunción inmune asociada, infecciones

oportunistas, procesos neoplásicos, por efecto de la TARAA y la respuesta endocrina secundaria al estrés por enfermedad crónica. La detección precoz de estas anomalías es de importancia para optimizar la calidad de vida en esta población.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Por la labor realizada a las Técnicas en Densitometría: Yanina Soledad Laguna y Graciela Antunovich.

BIBLIOGRAFÍA

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
- Hawkins JB, Burch WM. Rapid test of adrenocortical function. Intravenous versus intramuscular administration of synthetic ACTH. *N C Med J*. 1989;50:306-8.
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
- Graffigna MN, Litwak L, Abdala MM, Akel ME, Aranda C, Gutt S, et al. Determinación del índice HOMA en sujetos presuntamente sanos. Estudio epidemiológico multicéntrico. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2005;42:12-9.
- Sellmeyer DE, Grunfeld C. Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endocr Rev*. 1996;5:518-32.
- Rimland D, Guest JL, Hernández-Ramos I, del Río C, Le NA, Brown WV. Antiretroviral therapy in HIV-positive women is associated with increased apolipoproteins and total cholesterol. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;3:307-13.
- Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med*. 2005;10:1179-84.
- Khalsa JH, Genser S, Marriott B. Introduction: metabolic, endocrine, and gastrointestinal (MEG) disorders in drug abuse and HIV/AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;25:s1-3.
- 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.

10. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud 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.
11. Ross AC, Armentrout R, O'Riordan MA, Storer N, Rizk N, Harrill D, et al. Endothelial activation markers are linked to HIV status and are independent of antiretroviral therapy and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;5: 499-506.
12. de Larranaga GF, Wingeyer SD, Puga LM, Alonso BS, Benetucci JA. Relationship between hepatitis C virus (HCV) and insulin resistance, endothelial perturbation, and platelet activation in HIV-HCV-coinfected patients under highly active antiretroviral treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;2:98-103.
13. Galli L, Salpietro S, Pellicciotta G, Galliani A, Piatti P, Hasson H, et al. Risk of type 2 diabetes among HIV-infected and healthy subjects in Italy. *Eur J Epidemiol*. 2012;8:657-65.
14. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, et al., Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) study. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) study. *Diabetes Care*. 2008;6:1224-9.
15. Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, Shikuma C, McComsey GA. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care*. 2010;10:2244-9.
16. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Körner T, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS*. 1999;10:F63-70.
17. Ryan P, Berenguer J, Michelaud D, Miralles P, Bellón JM, Alvarez E, et al. Insulin resistance is associated with advanced liver fibrosis and high body mass index in HIV/HCV coinfectd patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;1:109-10.
18. Visnegarwala F, Chen L, Raghavan S, Tedaldi E. Prevalence of diabetes mellitus and dyslipidemia among antiretroviral naive patients co-infected with hepatitis C virus (HCV) and HIV-1 compared to patients without co-infection. *J Infect*. 2005;4:331-7.
19. Lambert M, Zech F, de Nayer P, Jamez J, Vandercam B. Elevation of serum thyroxine-binding globulin (but not of cortisol-binding globulin and sex hormone-binding globulin) associated with the progression of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 1990;6:748-51.
20. Madeddu G, Spanu A, Chessa F, Calia GM, Lovigu C, Solinas P, et al. Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antirretroviral therapy (HAART): a longitudinal study. *Clin Endocrinol*. 2006;4:375-83.
21. Jubault V, Penfornis A, Schillo F, Hoen B, Izembart M, Timsit J, et al. Sequential occurrence of thyroid autoantibodies and Graves disease after immune restoration in severely immunocompromised human immunodeficiency virus-1-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;11:4254-7.
22. Chen F, Day SL, Metcalfe RA, Sethi G, Kapembwa MS, Brook MG, et al. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Medicine*. 2005;2:98-106.
23. Knysz B, Bolanowski M, Klimczak M, Gladysz A, Zwolinska K. Graves disease as an immune reconstitution syndrome in an HIV-1-positive commencing effective antirretroviral therapy: case and literature review. *Viral Immunol*. 2006;1:102-7.
24. Abelleira E, de Cross G, Pitoia F. Thyroid dysfunction in adults infected by human immunodeficiency virus. *Medicina (B Aires)*. 2014;4:3015-20.
25. Bongiovanni M, Adorni F, Casana M, Tordato F, Tincati C, Cicconi P, et al. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected subjects. *J Antimicrob Chemother*. 2006;5:1086-9.
26. Nelson M, Powles T, Zeitlin A, Sen P, Scourfield A, Bower M, et al. Thyroid dysfunction and relationship to antiretroviral therapy in HIV-positive individuals in the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50:113-4.
27. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Subclinical hypothyroidism in HIV infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:361-3.
28. Jain G, Devpura G, Gupta BS. Abnormalities in the thyroid function test as surrogate marker of advancing hiv infection in infected adults. *J Assoc Phys India*. 2009;57:508-10.
29. Basílio-De-Oliveira CA. Infectious and neoplastic disorders of the thyroid in AIDS patients. An autopsy study. *Braz J Infect Dis*. 2000;2:67-75.
30. Paech V, Lorenzen T, von Krosigk A, Graefe K, Stoehr A, Plettenberg A. Gynecomastia in HIVinfected men: association with effects of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002;8:1193-5.
31. Hurley J, Franco S, Gomez-Fernandez C, Reis I, Velez P, Doliny P, et al. Breast cancer and human immunodeficiency virus: a report of 20 cases. *Clin Breast Cancer*. 2001;3:215-20.
32. Evans DL, Pantanowitz L, Dezube BJ, Aboulafia DM. Breast enlargement in 13 men who were seropositive for human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1113-9.
33. Qazi NA, Morlese JF, King DM, Ahmad RS, Gazzard BG, Nelson MR. True gynecomastia, another manifestation on immune reconstitution diseases? *Int J STD AIDS*. 2002;1:59-65.
34. Ram S, Acharya S, Fernando JJ, Anderson NR, Gama R. Serum prolactin in human immunodeficiency virus infection. *Clin Lab*. 2004;50:617-20.
35. Glasgow BJ, Steinsapir KD, Anders K, Layfield LJ. Adrenal pathology in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol*. 1985;5:594-7.
36. Freda PU, Wardlaw SL, Brudney K, Goland RS. Primary adrenal insufficiency in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: a report of five cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1540-5.
37. Radin DR, Esplin JA, Levine AM, Ralls PW. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: abdominal CT findings in 112 patients. *Am J Roentgenol*. 1993;160:1133-9.
38. Raber J, Sorg O, Horn TF, Yu N, Koob GF, Campbell IL, et al. Inflammatory cytokines: putative regulators of neuronal and neuro-endocrine function. *Brain Res Brain Res Rev*. 1998;26:320-6.
39. Schürmeyer TH, Müller V, von zur Mühlen A, Schmidt RE. Thyroid and adrenal function in HIV-infected outpatients. *Eur J Med Res*. 1997;28:220-6.
40. Norbiato G, Bevilacqua M, Vago T, Baldi G, Chebat E, Bertora P, et al. Cortisol resistance in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:608-13.
41. Abbott M, Khoo SH, Hammer MR, Wilkins EG. Prevalence of cortisol deficiency in late HIV disease. *J Infect*. 1995;31:1-4.
42. Uno K, Konishi M, Yoshimoto E, Kasahara K, Mori K, Maeda K, et al. Fatal cytomegalovirus-associated adrenal insufficiency in an AIDS patient receiving corticosteroid therapy. *Intern Med*. 2007;46:617-20.
43. Kalin MF, Poretsky L, Seres DS, Zumoff B. Hypopreninemic hypoadosteronism associated with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med*. 1987;82:1035-8.
44. Findling JW, Buggy BP, Gilson IH, Brummitt CF, Bernstein BM, Raff H. Longitudinal evaluation of adrenocortical function in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1091-6.
45. Mylonakis E, Koutkia P, Grinspoon S. Diagnosis and treatment of androgen deficiency in human immunodeficiency virus-infected men and women. *Clin Infect Dis*. 2001;33:857-64.

46. Clark RA, Mulligan K, Stamenovic E, Chang B, Watts H, Andersen J, et al. Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies. *J Infect Dis*. 2001;184:1325-7.
47. Rietschel P, Corcoran C, Stanley T, Basgoz N, Klibanski A, Grinspoon S. Prevalence of hypogonadism among men with weight loss related to human immunodeficiency virus infection who were receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1240-4.
48. Pudney J, Anderson D. Orchitis and human immunodeficiency virus type 1 infected cells in reproductive tissues from men with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Pathol*. 1991;139:149-60.
49. Nuovo GJ, Becker J, Simsir A, Margiotta M, Khalife G, Shevchuk M. HIV-1 nucleic acids localize to the spermatogonia and their progeny. A study by polymerase chain reaction in situ hybridization. *Am J Pathol*. 1994;144:1142-8.
50. Van der Poll T, Romijn JA, Endert E, Sauerwein HP. Effects of tumor necrosis factor on the hypothalamic-pituitary-testicular axis in healthy men. *Metabolism*. 1993;3:303-7.
51. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent anti-retroviral therapy. *AIDS*. 2000;14:F63-7.
52. Grijzen ML, Vrouwenraets SM, Steingrover R, Lips P, Reiss P, Wit FW, et al. High prevalence of reduced bone mineral density in primary HIV-1-infected men. *AIDS*. 2010;24:2233-8.
53. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;20:2165-74.
54. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3499-504.
55. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:554-61.
56. Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17:1917-23.
57. Jain RG, Lenhard JM. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J Biol Chem*. 2002;277:19247-50.
58. Pan G, Kilby M, McDonald JM. Modulation of osteoclastogenesis induced by nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22:1131-41.
59. Fakruddin JM, Laurence J. Interactions among human immunodeficiency virus (HIV)-1, interferon-gamma and receptor of activated NF-kappa B ligand (RANKL): implications for HIV pathogenesis. *Clin Exp Immunol*. 2004;137:538-45.
60. Aukrust P, Haug CJ, Ueland T, Lien E, Müller F, Espevik T, et al. Decreased bone formative and enhanced resorptive markers in human immunodeficiencyvirus infection: indication of normalization of the bone-remodeling process during highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:145-50.
61. Carr A, Miller J, Eisman JA, Cooper DA. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15:703-9.
62. Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS*. 2003;4:513-20.