

# Alteraciones metabólicas e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

B. Roca Villanueva

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General de Castellón.

## Introducción

Con el tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) se ha logrado una considerable reducción de la morbilidad relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>1</sup>. Como consecuencia de ello nuevos problemas clínicos han adquirido relevancia en los pacientes con infección por dicho virus<sup>2</sup>. Entre estos problemas ocupan un lugar preeminente diversas alteraciones metabólicas, generalmente provocadas por fármacos, como las dislipidemias, la lipodistrofia, la intolerancia a la glucosa o el síndrome de la elevación del ácido láctico<sup>3</sup>.

## Dislipidemias

En los estadios iniciales de la infección por el VIH, cuando los pacientes están asintomáticos, puede producirse un descenso de los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Años más tarde, cuando aparecen las manifestaciones clínicas relacionadas con el VIH, con frecuencia se observa un aumento de los niveles de triglicéridos y de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de nuevo un descenso del colesterol HDL<sup>4</sup>. La etiopatogenia de estos trastornos es desconocida. Los inhibidores de la proteasa (IP) son uno de los principales grupos de antirretrovíricos, y con frecuencia forman parte del TARGA<sup>5</sup>. Estos fármacos, especialmente ritonavir, pueden aumentar considerablemente los niveles de triglicéridos y en menor medida los de colesterol LDL. Además del riesgo cardiovascular que suponen estas dislipidemias, la hipertrigliceridemia, por su parte, puede favorecer también la aparición de pancreatitis.

En todos los pacientes con infección por el VIH deben controlarse periódicamente los niveles de lípidos. Las recomendaciones que existen para el tratamiento de las dislipidemias en la población general (tablas 1 y 2)<sup>6</sup> son adecuadas también para pacientes con infección por el VIH. Sin embargo, para estos enfermos son pertinentes algunas consideraciones específicas, que comentamos a continuación<sup>7</sup>.

En algunos pacientes con infección por el VIH no son aplicables las recomendaciones dietéticas generales. Por ejemplo, hay enfermos con caquexia y dislipidemia a los que obviamente no se les puede reco-

TABLA 1  
Recomendaciones para el control del colesterol LDL y del colesterol no-HDL en adultos de la población general, adaptadas de las guías ATP III<sup>6</sup>

Factores de riesgo cardiovascular	Cifras de colesterol LDL deseables <sup>a</sup>	Cifras de colesterol LDL a partir de las cuales se recomienda dieta y ejercicio <sup>a</sup>	Cifras de colesterol LDL a partir de las cuales puede estar indicado el tratamiento farmacológico <sup>a</sup>
Cardiopatía isquémica o equivalentes <sup>b</sup>	< 100	≥ 100	≥ 130
Dos o más factores de riesgo <sup>c</sup>	< 130	≥ 130	≥ 160
Ninguno o un factor de riesgo <sup>c</sup>	< 160	≥ 160	≥ 190

<sup>a</sup> Para el colesterol no-HDL (colesterol total-colesterol HDL) las cifras deseables son 30 mg/dl mayores que para el colesterol LDL. <sup>b</sup> Equivalentes de la cardiopatía isquémica: estenosis carotídea sintomática, arteriopatía periférica y aneurisma de la aorta abdominal. <sup>c</sup> Factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, hipertensión, cifras bajas de colesterol HDL, historia familiar de cardiopatía isquémica prematura y edad > 45 años en hombres o > 55 en mujeres. Todos los lípidos medidos en mg/dl. LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

mendar que pierdan peso. Por otra parte, las interacciones de los alimentos con los fármacos también pueden dificultar el seguimiento de las dietas recomendables para las dislipidemias<sup>5</sup>.

La disfunción hepática es común en los pacientes con infección por el VIH. Ello puede deberse a la coinfección por los virus de las hepatitis C o B, al etilismo crónico o a la toxicidad de diversos fármacos. Como varios de los medicamentos que se emplean en el tratamiento de las dislipidemias son también hepatotóxicos, se recomienda especial precaución si se usan dichos fármacos en enfermos con infección por el VIH<sup>8</sup>.

TABLA 2  
Recomendaciones para el control de los triglicéridos en adultos de la población general, adaptadas de las guías ATP III<sup>6</sup>

Cifras de triglicéridos	Recomendaciones
150-199	El objetivo principal es el control de colesterol LDL. Dieta si existe sobrepeso. Ejercicio físico.
200-499	Añadir a las recomendaciones anteriores un fibrato, ácido nicotínico u otro hipolipidemiante.
≥ 500	Añadir a las recomendaciones anteriores una dieta muy baja en grasas (≤ 15% de las calorías en grasas).

Todos los lípidos medidos en mg/dl. LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Correspondencia: B. Roca Villanueva.

C./ Cataluña, 33-A, 4.

12004 Castellón.

Correo electrónico: brocav@meditex.es

Aceptado para su publicación el 28 de mayo de 2003.

### Lipodistrofia y lipoatrofia

Los pacientes que toman TARGA con frecuencia presentan alteraciones en la distribución de la grasa corporal. Entre ellas figura la lipohipertrofia o cúmulo de grasa que puede presentarse en las vísceras, pared abdominal, mamas y parte posterior del cuello. Otra modalidad de este proceso es la lipoatrofia o pérdida de grasa subcutánea, que puede presentarse en la cara, glúteos y extremidades, y suele manifestarse con la aparición de unas venas más prominentes de lo normal. Ambos trastornos pueden presentarse simultáneamente y adoptar una distribución localizada o generalizada.

Al conjunto de estos procesos se le conoce con el nombre de lipodistrofia y afecta aproximadamente a la mitad de los pacientes que toman TARGA de modo prolongado. Los IP son los principales responsables, pero la lipoatrofia también puede estar producida por estavudina, un inhibidor de la transcriptasa análogo de los nucleósidos (ITAN), y quizá por otros fármacos del mismo grupo. La lipodistrofia suele asociarse a algunos factores, como la edad, sexo femenino, infección avanzada por el VIH, o adecuada respuesta al tratamiento con TARGA<sup>9</sup>.

Las personas obesas tienden a desarrollar lipohipertrofia y las delgadas lipoatrofia. La tomografía computarizada y la resonancia magnética son los métodos más fiables para medir la grasa corporal, pero por ahora no están bien definidos los valores normales y patológicos. Por ello, en casos de lipodistrofia poco avanzada el diagnóstico no es fácil.

En ocasiones la lipodistrofia causa disnea, dolores localizados, reflujo gastroesofágico y otros síntomas, pero es el efecto cosmético lo que más suele importar a la mayoría de pacientes afectados<sup>10</sup>.

Si se decide tratar la lipodistrofia, la principal medida a tomar es la supresión del medicamento responsable. De los distintos fármacos ensayados en el tratamiento de este proceso, únicamente metformina ha demostrado cierta eficacia para reducir los depósitos de grasa visceral. La liposucción en casos de lipohipertrofia y los implantes de materiales sintéticos en casos de lipoatrofia pueden ser adecuados para algunos pacientes<sup>11</sup>.

### Hiperglucemia

En cerca del 40% de los pacientes que toman modalidades de TARGA con IP se observa intolerancia a la glucosa debida a resistencia a la insulina<sup>12</sup>. Dichos fármacos también dificultan el control de la glucemia y favorecen la cetoacidosis en los enfermos que previamente tenían diabetes.

Se desconoce la proporción de pacientes con intolerancia a la glucosa por IP que acaban desarrollando diabetes, pero quienes presentan otros tipos de predisposición a padecer diabetes tipo 2, como obesidad, poseen un riesgo especialmente alto. La resistencia a la insulina producida por los IP con frecuencia se asocia a la lipohipertrofia y las dislipidemias producidas por los mismos fármacos.

Otros medicamentos frecuentemente utilizados en la infección por el VIH que pueden ocasionar hiperglucemia son los corticosteroides, pentamidina, megestrol y didanosina.

En pacientes con antecedentes de cualquier trastorno del metabolismo de la glucosa, o con familiares de primer grado de parentesco con diabetes, se recomienda evitar los IP. Por lo demás, el tratamiento de la intolerancia a la glucosa y la diabetes es similar al empleado en la población general<sup>13</sup>. Si se utilizan medicamentos conviene emplear aquellos que aumentan la sensibilidad a la insulina, como metformina o una tiazolidindiona (rosiglitazona o pioglitazona)<sup>14</sup>. Si con ellos el control de la glucemia no es adecuado puede emplearse insulina, bien sola o bien asociada a los mismos fármacos. Los hipoglucemiantes de otros grupos, como las sulfonilureas o las glitinidas, que actúan estimulando la secreción de insulina, no son tan recomendables.

La metformina puede causar el síndrome de la elevación del ácido láctico, proceso de extremada gravedad que también pueden ocasionar los antirretrovíricos, en especial los ITAN<sup>15</sup> (véase más adelante). Para evitar este cuadro se desaconseja la utilización de metformina en pacientes con niveles elevados de ácido láctico o de creatinina. Las precauciones deben ser máximas en quienes toman simultáneamente metformina e ITAN.

Las tiazolidindionas pueden ocasionar disfunción hepática, por lo que se desaconseja su utilización en pacientes con hepatopatías<sup>16</sup>.

### Síndrome de la elevación del ácido láctico

Un porcentaje considerable de pacientes que toman TARGA presentan elevación de los niveles séricos de ácido láctico, es decir, cifras superiores a 18 mg/dl (2 mmol/l). En la mayoría de casos este trastorno no tiene repercusión clínica alguna. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de enfermos dicha alteración se acompaña de malestar general, astenia, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, disnea, insuficiencia respiratoria y arritmias cardíacas. A este cuadro se le denomina síndrome de la elevación del ácido láctico.

Este proceso con frecuencia se complica con insuficiencia hepática, que puede manifestarse con hepatomegalia dolorosa, ascitis, edemas o encefalopatía, si bien el aumento de la bilirrubina no es común y las enzimas hepáticas no suelen hallarse muy elevadas. Los estudios de imagen y la biopsia hepática muestran generalmente esteatosis, y en los casos más graves necrosis del parénquima hepático<sup>17</sup>.

Este síndrome puede iniciarse de un modo agudo o subagudo y con frecuencia está desencadenado por algún proceso intercurrente, especialmente una infección. En general, con cuadros clínicos más graves se observan niveles de ácido láctico más altos. Parece ser más frecuente en mujeres gestantes. Está producido por los ITAN, especialmente didanosina, estavudina y zidovudina, pero todos los compuestos del grupo pueden producirlo, especialmente cuando se han to-

mado durante más de 6 meses<sup>18</sup>. La ribavirina, empleada en el tratamiento de la coinfección por el virus de la hepatitis C, parece favorecer su desarrollo.

Debido a la inespecificidad de los síntomas, el diagnóstico de este síndrome con frecuencia plantea dificultades. Un único resultado de ácido láctico elevado debe interpretarse con precaución, y siempre conviene repetirlo antes de llegar a conclusiones definitivas<sup>19</sup>. Un resultado confirmado superior a 45 mg/dl (5 mmol/l) en un contexto clínico adecuado, o un resultado confirmado superior a 90 mg/dl (10 mmol/l), aunque sea con una clínica inespecífica, pueden considerarse diagnósticos.

Cuando el cuadro clínico es intenso y los niveles de ácido láctico superan los 90 mg/dl el pronóstico es malo, incluso muchas veces fatal. Los cuadros menos intensos se resuelven bien, aunque los síntomas y las alteraciones analíticas pueden persistir bastantes semanas antes de normalizarse<sup>20</sup>.

En este proceso no siempre existe acidosis, especialmente en los casos menos graves. Por tanto, la denominación «acidosis láctica», comúnmente empleada para referirse a él, no parece muy adecuada.

No existe ningún tratamiento específico para este síndrome. Por tanto, las únicas medidas a tomar son la supresión del tratamiento antirretrovírico y los procedimientos terapéuticos de sostén aplicables a cualquier proceso agudo. Una vez resuelto el cuadro, puede reiniciarse el tratamiento, pero generalmente sin ITAN.

## BIBLIOGRAFÍA

- Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001;135:17-26.
- Heath KV, Montaner JS, Bondy G, Singer J, O'Shaughnessy MV, Hogg RS. Emerging drug toxicities of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Curr Drug Targets* 2003;4(1):13-22.
- Hirsch HH, Battegay M. Lipodystrophy syndrome by HAART in HIV-infected patients: manifestation, mechanisms and management. *Infection* 2002;30:293-8.
- 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.
- Panel on clinical practices for the treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *Ann Intern Med* 1998;128:1079-100. (Updated 2002 February 4, disponible en <http://aidsinfo.nih.gov>).
- National Cholesterol Education Program. 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.
- Dubé MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA, Torriani FJ, Hodis HN, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the adult ACTG cardiovascular disease focus group. *Clin Infect Dis* 2000;31:1216-24.
- Geleto SM, Zuwallack AR. Treatment of hyperlipidemia in HIV-infected patients. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:607-14.
- Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ Jr. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001;15:1389-98.
- Martínez E, García-Viejo MA, Blanch J, Gatell JM. Lipodystrophy syndrome in patients with HIV infection: quality of life issues. *Drug Saf* 2001;24:157-66.
- Currier J, Carpenter C, Daar E, Kotler D, Wanke C. Identifying and managing morphologic complications of HIV and HAART. *AIDS Read* 2002;12:114-9.
- 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.
- American Diabetes Association. Standards of medical care of patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 1):S32-42.
- Gelato M, Mynarcik DC, McNurlan MA. Rosiglitazone mediated restoration of subcutaneous fat and improvement in insulin sensitivity in HIV-associated lipodystrophy. *J Invest Med* 2002;50:177A.
- John M, Mallal S. Hyperlactatemia syndromes in people with HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:23-9.
- O'Moore-Sullivan TM, Prins JB. Thiazolidinediones and type 2 diabetes: new drugs for an old disease. *Med J Aust* 2002;176:381-6.
- Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, de la Tribonniere X, Amiel C, Maurage CA, et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:2723-30.
- Hocqueloux L, Alberti C, Feugeas JP, Lafaurie M, Lukasiewicz E, Bagnard G, et al. Prevalence, risk factors and outcome of hyperlactataemia in HIV-infected patients. *HIV Med* 2003;4:18-23.
- Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dubé MP, Gerber JG, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:257-75.
- Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000;14:F25-32.