

Patogénesis de la desnutrición asociada a VIH

JUAN G. SIERRA MADERO,* CRISTINA PACHECO DEL VALLE**

RESUMEN

La desnutrición es un evento frecuente en etapas avanzadas de la infección por VIH. Dentro de la patogénesis de la desnutrición asociada a VIH se han considerado tres factores como principales responsables: el deficiente aporte nutricional, la deficiente absorción y alteraciones metabólicas. La pobre ingestión oral causada por patología de tubo digestivo alto, o por efectos adversos de medicamentos múltiples que los pacientes reciben contribuye al deficiente aporte nutricional. Las múltiples patologías infecciosas del tubo digestivo que causan atrofia de vellosidades son responsables de la deficiente absorción intestinal. Se han descrito alteraciones en el metabolismo basal que consisten en estados hipermetabólicos usualmente asociados a procesos infecciosos agregados y que son responsables del llamado síndrome de desgaste. Esto sin embargo, no ha sido un hallazgo uniforme en estudios que han evaluado el metabolismo basal en grandes números de pacientes. Dentro de los tratamientos farmacológicos utilizados en el síndrome de desgaste asociado a infección por VIH, se encuentran los estimulantes del apetito como acetato de megestrol y dronabinol, los agentes anabólicos como la hormona de crecimiento y los esteroides anabólicos. Otro abordaje utilizado son los moduladores de las citocinas que se considera intervienen en la patogénesis del desgaste.

Palabras clave: Patogénesis, VIH, desnutrición.

ABSTRACT

Malnutrition is a frequent event in advanced stages of HIV infection. Within malnutrition pathogenesis associated with HIV three factors have been taken into account as being the main responsible ones: deficient nutritional contribution, faulty absorption and metabolic alteration. Poor oral ingestion caused by upper intestine, or by adverse effects from multiple medicines that the patients are given contributes to the deficient intestinal absorption. The wide range of intestine infectious pathologies causing downiness atrophy is responsible for deficient intestinal absorption. Alterations in basal metabolism have been described consisting of hypercatabolic states usually associated to added infectious processes which are responsible for the so called weakening syndrome. This, however, has not been a uniform finding in studies evaluating basal metabolism in a large number of patients. Within the pharmacological treatments employed against the weakening syndrome associated to HIV infection, it can be found appetite stimulants such as megestrol and dronabinol, anabolic agents such as growth hormone and anabolic steroids. Another approach is the use of cytosine modulators which are considered take part in weakening pathogenesis.

Key words: Pathogenesis, HIV, malnutrition.

La desnutrición es un evento frecuente en etapas avanzadas de la infección por VIH, incluso es un evento definitorio de SIDA y su importancia radica no sólo en las manifestaciones clínicas asociadas a éstas sino a los efectos que por sí sola la desnutrición puede ejercer sobre el curso de la enfermedad por VIH incrementando la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes.¹

La patogénesis de la desnutrición en los pacientes con infección por VIH es multifactorial. Los tres principales factores asociados con la desnutrición en estos pacientes desde el punto de vista patogénica son:

1. Deficiente aporte nutricional
2. Deficiente absorción de nutrientes
3. Alteraciones metabólicas.²

1. DEFICIENTE APOORTE NUTRICIO

Varios factores propios del paciente con infección por VIH pueden estar asociados con disminución en

* Investigador Titular Depto. de Infectología INCMNSZ.

** Médico pasante en Servicio Social. Depto. de Infectología INCMNSZ.

Recibido: Noviembre 2000 Aceptado: Abril 2001.

la ingestión de alimentos, tales como patología de tubo digestivo alto, a nivel de orofaringe y de esófago; alteraciones psiquiátricas como depresión, exposición a múltiples medicamentos que producen anorexia; la presencia de enfermedades neurológicas focales o difusas.

En algunos estudios se ha tratado de esclarecer las causas del síndrome de desgaste en la infección por VIH, se ha demostrado que la baja ingestión alimentaria es probablemente el factor determinante en la pérdida de peso.

Esto implica que dentro de las medidas terapéuticas las intervenciones nutricias en forma artificial o natural pueden ser de extrema importancia para el manejo del paciente como se discute adelante.²

2. DEFICIENTE ABSORCIÓN DE NUTRIMENTOS

Diversos estados patológicos asociados a infección por VIH, como las infecciones enterales que condicionan diarrea crónica, pueden cursar con una deficiente absorción de nutrientes a nivel de la luz intestinal, lo cual condiciona desnutrición. En países en vías de desarrollo, la frecuencia con que los pacientes con enfermedad avanzada por VIH se ven afectados con diarrea crónica, es alta y usualmente consecuencia de infecciones parasitarias como *Cryptosporidium*, *Isospora* y *Microsporidia*.³ Con gran frecuencia estas infecciones ocasionan diarrea crónica secundaria a daño en la mucosa del intestino delgado, con alteraciones importantes de la absorción, ocasionando lesión a los enterocitos y disminución de la superficie mucosa.² Además se ha encontrado que la actividad de las disacaridasas en el borde en cepillo de los pacientes con VIH es menos activa que en sujetos normales.

Otros patógenos capaces de causar diarrea crónica con absorción intestinal deficiente son *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, tuberculosis con afección intestinal e infección por micobacterias no tuberculosas en el intestino delgado, como *Mycobacterium avium* que ocasiona pérdida de proteínas por obstrucción linfática masiva por macrófagos a nivel de la lámina propia intestinal y de los linfáticos intestinales, bloqueando el conducto torácico y el paso de quilomicrones.⁴

Cuadro 1. Mecanismo de la mala absorción en el paciente con infección por VIH.

Disminución de la superficie mucosa
Enterocitos funcionalmente inmaduros
Disfunción ileal
Obstrucción linfática por proceso infeccioso
Sobrepoblación bacteriana
Neuropatía visceral con tránsito rápido

A nivel ileal se ha reportado una alteración asociada a infección por *Escherichia coli* enteroadherente como causa de disfunción ileal en pacientes con SIDA predominante en íleo y colon derecho, susceptible de tratamiento con antibióticos de amplio espectro.

Otros mecanismos propuestos incluyen desórdenes en la motilidad con tránsito intestinal rápido y lesión al enterocito por sobrepoblación bacteriana.

Se ha postulado la posibilidad de que exista una neuropatía visceral por VIH que también puede ocasionar absorción intestinal deficiente. En el *cuadro 1* se enumeran las causas de mala absorción en el paciente con VIH.^{3,6} Hay que recordar que la ausencia de diarrea no excluye la posibilidad de que exista una absorción intestinal deficiente, especialmente selectiva a ciertos micronutrientes.

3. ALTERACIONES METABÓLICAS

Se ha postulado la existencia de un estado hipermetabólico que condiciona desgaste en la infección por VIH, lo cual se puede medir a través del gasto energético total, utilizando estudios como la calorimetría indirecta. Esto no ha sido un hallazgo constante en todos los estudios incluyendo algunos bien llevados a cabo, lo cual sugiere que existen ciertos factores adicionales al hipermetabolismo como causa del desgaste. Existen alteraciones significativas en el metabolismo de las grasas, como hipertrigliceridemia la cual se presenta a pesar de existir lipólisis normal y un incremento en la oxidación de lípidos. Se cree que esto puede ser resultado de la disminución de la actividad enzimática de la lipoproteína lipasa en pacientes con VIH/SIDA. Por otro lado se ha encontrado un aumento paradójico en las síntesis de lípidos.⁴

Específicamente en pacientes con infecciones oportunistas crónicas y neoplasias se ha observado una tasa metabólica elevada y pérdida de peso progresiva rápida, así como otras alteraciones metabólicas como disminución en las concentraciones de hormonas androgénicas que pueden facilitar la pérdida proteica adicional.⁶

En un estudio clásico llevado a cabo para determinar la causa del síndrome de desgaste en personas con infección por VIH, Macallan y colaboradores⁷ demostraron que el gasto energético total era similar en pacientes con infección por VIH, con o sin desgaste que en sujetos controles normales. Sin embargo, durante episodios de pérdida de peso rápida el gasto energético total disminuía sobre todo secundario a una disminución en la actividad física. En estos casos la causa de pérdida de peso acelerada era primariamente el resultado de una disminución en la ingestión energética total. Si las alteraciones metabólicas no fueran suficientes para explicar el desgaste y la principal explicación fuera la disminución en la ingestión energética se esperaría que el aumento en esta última estuviera directamente relacionada con reversión del desgaste. Esto sin embargo, no se ha visto en otros estudios, puesto que cuando hay una reposición del ingreso calórico el aumento de peso es a expensas de tejido graso y no de masa magra. Aparentemente esto se puede explicar por una disminución en la actividad física que puede contribuir a la incapacidad para reconstituir la masa magra corporal.⁸

Por otro lado es innegable que al menos ciertas alteraciones metabólicas como aumento del factor de necrosis tumoral (FNT), el interferón α (IFN- α), interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6) y algunas otras citocinas ocupan un papel central en la patogénesis del SIDA, al contribuir directamente a la disminución de la ingestión energética o al desgaste, dado que sustancias como la talidomida, que es moduladora de la producción de citocinas, son capaces de revertir al menos en forma parcial muchas de las manifestaciones del síndrome de desgaste.¹⁰

EVALUACIÓN DEL DESGASTE

Aunque durante las evaluaciones rutinarias de todo paciente con infección por VIH se toma en cuenta el

peso corporal total, su utilidad como herramienta diagnóstica ha sido poco reconocida. La utilidad de este marcador se puede optimizar si se hacen mediciones seriadas bajo condiciones estandarizadas. Además del peso debe calcularse el índice de masa corporal (el peso en kilogramos dividido entre la estatura en metros al cuadrado $IMC = \text{Peso} / \text{Estatura}^2$).

Se acepta actualmente que una pérdida de peso acelerada (más del 10% en menos de 4 meses) es un marcador temprano de un episodio agudo de infección y frecuentemente puede ser el primer indicador de un episodio infeccioso. Por otro lado una pérdida de peso más gradual en forma crónica puede reflejar algún problema gastrointestinal.¹¹

La evaluación de la composición corporal nos puede indicar el porcentaje de tejido magro que se ha perdido. De acuerdo a algunos estudios el pronóstico de un paciente puede depender no sólo de la pérdida de peso, sino también de la pérdida de masa muscular magra. Las técnicas que se pueden utilizar para determinar la composición corporal total son: el análisis de bioimpedancia, antropometría y otras técnicas como Dexascan, resonancia magnética y tomografía computada.

Además de la evaluación en el peso y la composición corporal es importante en todo paciente con infección por VIH hacer una evaluación nutricional completa en donde se determina la historia dietética, un estimado de la ingestión energética actual y la identificación de factores que pueden interferir con la ingestión de alimentos. Asimismo en hombres con desgaste se pueden hacer mediciones de testosterona sérica, hormona estimulante de folículos y hormona luteinizante.

MANEJO DEL DESGASTE EN INFECCIÓN POR VIH

1. En el manejo del síndrome de desgaste es de primordial importancia el diagnóstico y el control de infecciones oportunistas asociadas. Frecuentemente el tratamiento de éstas se ve asociado a una reversión al menos parcial en el síndrome de desnutrición. Esto frecuentemente se asocia a una mayor ingestión de alimentos y disminución en el gasto energético total.⁸

2. El manejo de la infección por VIH es fundamental, pues varios estudios que utilizan terapia antirretroviral altamente activa (HAART), han demostrado aumento de peso en forma significativa, aunque el aumento predominante en la masa grasa ha sido lo usual sobre todo con el uso de inhibidores de proteasa.¹⁻⁹
3. Intervenciones nutricionales. Las estrategias que conducen a una mejoría en el aporte calórico, son importantes componentes en el manejo del paciente con síndrome de desgaste. Se debe asegurar una ingestión energética adecuada, así como una suplementación con algún preparado que tenga micronutrientes y minerales en forma suficiente. Muchas veces es necesario el uso de suplementos alimentarios orales, sobre todo en pacientes que están impedidos para llevar a cabo una alimentación completa. No se ha demostrado que megadosis de micronutrientes sean benéficas en el paciente con infección por VIH. Se han evaluado formas artificiales de alimentación como uso de sondas nasointestinales, así como el uso de alimentación parenteral. Hasta el momento la mayoría de los expertos no recomiendan el uso de alimentación parenteral por la ausencia de beneficios claros y su elevado costo.

Se ha postulado un papel importante del ejercicio aeróbico para el tratamiento y prevención de la pérdida de masa magra en pacientes con infección por VIH aunque su papel definitivo aún está siendo evaluado.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Dentro de los fármacos que se han usado para el síndrome de desgaste se encuentran:

- Los estimuladores del apetito, como el acetato de megestrol y dronabinol que se han evaluado en estudios controlados.
- Estudios controlados han demostrado que el uso de agentes anabólicos, como la hormona de crecimiento recombinante puede mejorar el peso y aumentar la masa magra corporal, en forma signifi-

cativa. El costo de esta terapia sin embargo, hace que su uso sea muy limitado sobre todo porque los beneficios observados se dan sólo durante su administración.¹²

- El uso de esteroides anabólicos como nandrolona y testosterona en pacientes con hipogonadismo se han asociado también con aumento de peso y masa muscular en forma significativa.
- El uso de moduladores de citocinas ha sido otro abordaje utilizado para el tratamiento de desgaste asociado a infección por VIH. En un estudio realizado por Reyes Terán y colaboradores¹⁰ en la ciudad de México, en el cual se utilizó talidomida comparada con placebo en sujetos con síndrome de desgaste e infección por VIH, se observó un aumento de peso significativo en los pacientes tratados, mientras otros estudios con pentoxifilina y ketotifeno no han demostrado eficacia similar a talidomida.¹⁴

CONCLUSIÓN

El mejor entendimiento de la patogénesis del síndrome de desgaste asociado a infección por VIH puede ayudar al mejor manejo de esta entidad, así como en el manejo de las alteraciones nutricias y distribución en la combinación corporal que se observa en pacientes tratados con combinaciones potentes de antirretrovirales. El papel patogénico que juega el virus de inmunodeficiencia humana en el síndrome, observada con el HAART lo hace un factor probablemente de gran importancia.

REFERENCIAS

1. Bunn PA Jr. Cancer and acquired immunodeficiency syndrome wasting syndromes: Current and future therapies. *Semin Oncol* 1998;25:1-3.
2. Balbameto G, Kotler Donald. Malnutrition in HIV infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:393-415.
3. Kotler DP. Human immunodeficiency virus-related wasting: Malabsorption syndrome. *Semin Oncol* 1998;25:70-75.
4. Strawford A, Hellerstein M. The etiology of wasting in the human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome. *Semin Oncol* 1998;S6:76-81.
5. Mulligan K, Bloch A. Energy expenditure and protein metabolism in human immunodeficiency virus and cancer cachexia. *Semin Oncol* 1998;25:89-91.

6. Mulligan K, Schanbelan M. Wasting. The AIDS knowledge base P.T. Cohon, M.A. Sande, P.A. Voldering. University of California San Francisco 1999.
7. Macallan DC, Noble C. Energy expenditure and wasting in human immunodeficiency virus infection. NEJM 1995;333.
8. Grunfeld C. What causes wasting in ADIS? NEJM 1995; 333:123-126.
9. Sherer R. Current antiretroviral therapy and its impact on human immunodeficiency virus - Related wasting. Semin Oncol 1998;25:92-97.
10. Reyes-Terán G. Effects of thalidomide on HIV - associated wasting syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. AIDS 1996;10:1501-1507.
11. Corcoran C, Grinspon S. Treatments for wasting in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. AIDS 1999;1740-175.
12. Schambelan M, et al. Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Inter Med 1996;125:873-882.
13. Koch J. The role of body composition measurements in wasting syndrome. Semin Oncol 1998;25:12-19.
14. Muurahainen N, Mulligan K. Clinical trial update in human immunodeficiency virus wasting.
15. Evans WS, Roubenff R, Shevitz A. Exercise and the treatment of wasting: Aging and human immunodeficiency virus infection. Semin Oncol 1998;25:112-122.