

Efecto del tratamiento antirretroviral sobre el estado nutricional y metabólico en personas con infección por VIH

JUAN G. SIERRA MADERO,* JOSÉ LUIS LÓPEZ ZARAGOZA**

RESUMEN

El síndrome de desgaste ha sido una característica frecuente de pacientes con infección por VIH avanzado. El uso de tratamiento antirretroviral altamente activo (HAART) ha tenido un impacto significativo en la evolución del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El HAART produce reconstitución inmunológica en pacientes con enfermedad avanzada a través de su efecto supresivo sobre la replicación viral. El uso de HAART se ha asociado con efectos importantes de tipo metabólicos y nutricionales que se describen en este artículo. Sobre el metabolismo de la glucosa se ha demostrado el desarrollo de hiperglicemia en un porcentaje elevado de pacientes que reciben inhibidores de proteasa. En la composición corporal total, se han descrito varios síndromes de acumulación anormal de grasa como son la formación de la giba dorsal, lipomatosis simétrica benigna, aumento del volumen abdominal y crecimiento mamario. Además se ha descrito el desarrollo de pérdida de la grasa subcutánea en cara y extremidades lo cual se le ha llamado lipodistrofia. En un estudio que se lleva a cabo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se encontró que el aumento de peso observado con HAART en el cual se incluyen inhibidores de proteasa es principalmente a expensas de grasa. El metabolismo basal que es muy heterogéneo antes del inicio de tratamiento se tiende a normalizar con el uso de HAART.

Palabras clave: Antirretroviral, nutrición, carga viral.

ABSTRACT

Weakening syndrome has been a frequent characteristic of patients infected by HIV and being in an advanced state. The use of highly active antiretroviral treatment (HAART) has presented a significant impact on AIDS evolution. HAART produces immunological reconstitution on patients suffering from an advanced state of this disease through its suppressive effect on virus reproduction. HAART has been associated with very important nutritional and metabolic effects which are described in this article. About glucose metabolism, it has been demonstrated that there is a hyperglycemia development in a high percentage of patients receiving protease inhibitors. In total corporal composition, several abnormal fat accumulation syndromes have been described, such as dorsal hump formation, benign symmetric lipoma, abdomen volume increase and mammary gland growth. Subcutaneous fat loss in face and extremities has also been described, which has been called lipodystrophy. In a study being carried out in the National Institute of Medical Sciences and Nutrition "Salvador Zubirán" it was found that bodyweight increase observed with HAART and including protease inhibitors is mainly due to body fat. Basal metabolism, which is very heterogeneous before beginning the treatment, tend to get normal with the use of HAART.

Key words: Antiretroviral, nutrition, virus charge.

* Investigador Titular, Departamento de Infectología.

** Médico Adscrito, Departamento de Medicina Interna.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F.

Correspondencia: Dr. Juan G. Sierra Madero. Vasco de Quiroga 15, Sección 16. Tlalpan C.P. 14000.

Correo electrónico: jsierra@quetzal.innsz.mx

Recibido: Noviembre 2000 *Aceptado:* Abril 2001.

Desde el principio de la epidemia de VIH/SIDA se ha reconocido que los pacientes con esta enfermedad presentan como componente fundamental alteraciones en el estado nutricional. A la pérdida de peso se le ha llamado síndrome de desgaste cuando alcanza un 10% de peso habitual, y constituye un criterio de diagnóstico de SIDA de acuerdo al Centro de Control de Enfermedades en Atlanta (CDC).¹ El síndrome de desgaste es una de las manifestaciones más frecuentes que definen

SIDA, especialmente hasta antes del tratamiento antirretroviral potente.²⁻⁶ La frecuencia del síndrome de desgaste ha cambiado en forma importante desde la institución del tratamiento antirretroviral potente, al cual, igual que con otras infecciones oportunistas lo ha hecho menos frecuente.^{6,7} En estudios prospectivos se ha documentado que existe una relación significativa entre síndrome de desgaste y menor supervivencia de los pacientes.⁸ La pérdida de peso que experimentan los pacientes con SIDA es fundamentalmente a expensas de masa muscular. La pérdida de masa muscular por sí sola se ha caracterizado como un predictor importante de menor supervivencia en pacientes con infección por VIH.⁸ Las causas del síndrome de desgaste asociado al SIDA son múltiples, y se mencionan en el *cuadro 1*. Dentro de estas causas están la absorción intestinal deficiente por la presencia de enteropatía asociada a patógenos intestinales o enteropatía por VIH. También se han descrito alteraciones metabólicas con un aumento en el gasto energético basal y alteración en la producción de citocinas.⁹

Desde 1987 en que hizo su aparición la primera droga antiviral específica contra VIH la terapia antiviral del paciente con SIDA ha evolucionado en forma significativa. De 1987 hasta principios de los años 90 la zidovudina era la única droga efectiva para el tratamiento de la infección por VIH, y se usaba en monoterapia. La eficacia de esta modalidad terapéutica como se sabe ahora es muy limitada. Entre 1993 a 1995 el estándar

de tratamiento era el uso de combinaciones con dos nucleósidos y desde 1996 a la fecha en que hicieron su aparición los inhibidores de proteasa y los inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos se inició el concepto de terapia antirretroviral altamente activa. El impacto de esta terapia en la infección por VIH ha sido dramático. Diversos estudios epidemiológicos en varios países han mostrado una disminución en la mortalidad asociada a SIDA, así como una clara modificación en la incidencia y en la forma en que se otorga tratamiento para las infecciones oportunistas en los pacientes con infección por VIH. Por ejemplo, a partir del uso de terapia antirretroviral altamente activa los lineamientos para el uso de profilaxis secundaria en diversas infecciones han cambiado con base en la recuperación inmunológica observada.^{10,11}

En un estudio reciente, Pallela y colaboradores demostraron que a partir de 1996 en que se introdujo el uso de inhibidores de proteasa a los esquemas de tratamiento antiviral la incidencia de infecciones oportunistas y mortalidad han disminuido en forma importante.¹² El tratamiento antiviral altamente activo que actualmente se considera estándar en el tratamiento de personas con infección por VIH también ha demostrado tener un efecto sobre el síndrome de desgaste que se presenta en esta enfermedad. Los pacientes que presentan desgaste y que responden a la terapia antirretroviral frecuentemente recuperan sus condiciones nutricias habituales, aunque los cambios específicos en los componentes corporales en respuesta al tratamiento antirretroviral potente no ha sido estudiado en detalle.^{13,14}

La introducción de terapia antirretroviral potente que incluye inhibidores de proteasa se ha asociado a una serie de alteraciones nutricias y metabólicas que recientemente han sido reconocidas. Entre estas alteraciones se encuentran el desarrollo de diabetes mellitus e hipertrigliceridemia, obesidad franca y síndromes de redistribución de la grasa corporal que se han reconocido con mayor frecuencia recientemente.^{15,16}

Después de la introducción de los inhibidores de proteasa como componente importante en la terapia antirretroviral se ha reconocido el desarrollo de hiperglucemia en personas que reciben inhibidores de proteasa. En pacientes infectados con VIH antes del uso de los inhibidores de proteasa los estudios no demos-

Cuadro 1. Causas de síndrome de desgaste en pacientes infectados por VIH.

Ingestión alimentaria reducida
• Disminución del apetito
• Disminución del gusto
• Ingestión dolorosa por ulceración o infección oral, faríngea y esofágica secundaria
• Depresión
Náusea y vómito
• Eventos adversos a fármacos
• Enfermedades gastrointestinales infiltrativas
• Enfermedades en sistema nervioso central
Malabsorción intestinal
• Diarrea crónica (debida a infecciones, eventos adversos a fármacos, etc.)
• Enteropatía por micobacterias o VIH
Infección por VIH avanzada
• Incremento en la producción de citocinas anorexigénicas

traron una diferencia en niveles de glucosa en ayunas entre pacientes con o sin infección por VIH. De hecho algunos estudios realizados con clamps de insulina han mostrado una mayor sensibilidad a la insulina en pacientes con infección por VIH lo cual contrasta con lo observado en otros estados catabólicos en donde típicamente existe resistencia a la insulina.

A partir de la introducción de los inhibidores de proteasa hubo un informe inicial de la FDA en el cual se mencionaba un grupo de pacientes que habían recibido tratamiento con inhibidores de proteasa, los cuales desarrollaron hiperglucemia durante el tratamiento.¹⁷

En estos pacientes se ha observado con una frecuencia variable de acuerdo a diferentes series reportadas niveles elevados de glucemia e insulina en ayunas. La prevalencia reportada de diabetes franca en varios estudios ha sido entre 5 al 10% de los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de proteasa.¹⁶⁻¹⁹

El efecto sobre el gasto energético en reposo con el tratamiento antirretroviral altamente activo es poco consistente debido a la variabilidad clínica de los diferentes grupos de pacientes en quienes se ha estudiado y en pacientes con síndrome de desgaste el comportamiento del gasto energético no se conoce con exactitud.²⁰⁻²⁷

CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVO

Se han descrito varios cambios en la composición corporal en pacientes tratados con terapia antirretroviral potente entre los cuales se encuentran diferentes síndromes de acumulación anormal de grasa así como síndromes que se caracterizan por pérdida de grasa y que se denominan síndromes de lipodistrofia. Dentro de los síndromes de acumulación anormal de grasa se encuentran la formación de giba dorso cervical que es muy parecida a la giba que desarrollan los pacientes que tienen síndrome de Cushing.

Los estudios en pacientes con infección por VIH y giba dorso cervical, han demostrado que no existe hipercortisolismo y que la prueba de supresión con dexametasona es normal. Se han encontrado, sin embargo niveles elevados de triglicéridos en estos pacientes en comparación con lo que no tienen giba. En resumen, la

formación de giba dorso cervical no es atribuida a hipercortisolismo en estos pacientes, y se asocia con hipertrigliceridemia y probablemente con aumento de grasa en otras partes del cuerpo como el tronco. El segundo síndrome que se describe de acumulación anormal de grasa es la lipomatosis simétrica benigna o enfermedad de Madelung.

Este síndrome consiste en acumulación simétrica marcada de la grasa subcutánea sobre todo en cuello y hombros. Se asocia a resistencia de insulina, hiperlipidemia, neuropatías, alcoholismo, enfermedades hepáticas y gota. Histopatológicamente consiste en la formación de lipomas confluentes, que se distribuyen en diferentes partes del cuerpo. En infección por VIH se reportaron inicialmente 6 pacientes tratados con indinavir con lipomatosis simétrica. Estos pacientes tenían una buena actividad antiviral, y tenían también hipertrigliceridemia. La frecuencia de esta entidad parece ser baja, sin embargo probablemente vaya a ser mayor conforme se vayan reconociendo mayor número de casos.

El tercer síndrome de acumulación anormal de grasa es el síndrome de aumento de volumen abdominal asociado a terapia antirretroviral potente. Estos pacientes presentan un aumento en el volumen del abdomen, con pérdida de grasa en las extremidades. El aumento de volumen abdominal es sobre todo a expensas de grasa visceral lo cual se puede corroborar mediante estudios de imagen. En algunos estudios epidemiológicos reportados, aproximadamente el 11% de pacientes tratados con inhibidores de proteasa presentan esta alteración.

El cuarto síndrome de acumulación anormal de grasa es el síndrome de crecimiento mamario asociado a terapia antirretroviral potente. Se han reportado casos anecdóticos de estas alteraciones en hombres y mujeres en tratamiento con inhibidores de proteasa. En las mujeres especialmente esta alteración se asocia con otros cambios en la distribución de la grasa.

En cuanto al síndrome de lipodistrofia, éste se caracteriza por ausencia regional o generalizada del tejido adiposo subcutáneo. En personas sin infección por VIH existen síndromes de lipodistrofia hereditarios o adquiridos, generalizados o localizados. En pacientes con infección por VIH la lipodistrofia peri-

férica se ha descrito hasta el 64% de los pacientes con inhibidores de proteasa. En estos casos la grasa central tiene una preservación relativamente aceptable, y se asocia con resistencia a la insulina e hiperlipidemia. Característicamente se ha visto mayor gravedad de la lipodistrofia en pacientes que reciben la combinación de dos inhibidores de proteasa como ritonavir y saquinavir.¹⁶

En diversos estudios la prevalencia de esta alteración ha sido muy variable entre un 2-76%. El mecanismo que la provoca no está claro y su asociación con otros medicamentos antivirales como por ejemplo los inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos no es tan clara. El manejo de los síndromes de acumulación anormal de grasa se ha reportado en estudios no controlados a base de diferentes compuestos como hormona de crecimiento, esteroides anabólicos, troglitazona, metformin y en algunos casos resolución quirúrgica.

CAMBIOS METABÓLICOS Y NUTRICIOS OBSERVADOS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DESGASTE TRATADOS CON INHIBIDORES DE PROTEASA

Resultados preliminares de un estudio actualmente en progreso en el INCMNSZ evaluaron hasta el momento 10 pacientes con síndrome de desgaste asociado con infección por VIH en quienes se inició tratamiento antirretroviral potente. Los resultados de este estudio muestran que el incremento en el peso que estos pacientes observan en forma significativa principalmente es a expensas de grasa corporal, aunque existe un incremento en la masa magra también en forma significativa. Todos estos pacientes además muestran un aumento significativo en la ingestión alimentaria, sin embargo, no muestran un patrón consistente en el metabolismo basal. Estos pacientes presentan una gran heterogeneidad en cuanto al gasto energético en reposo antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. Algunos sujetos lo tienen muy elevado, y hay otros que tienen un gasto energético en reposo mucho más bajo. Con la terapia antirretroviral potente se ha visto la tendencia hacia una normalización de los valores del gasto energético en reposo hacia un estado normo metabólico. En resumen, los datos generados hasta el momento en este estudio indican un

aumento de peso predominantemente a expensas de tejido graso en pacientes tratados con inhibidores de proteasa, un aumento significativo de peso asociado a aumento en la ingestión energética, y una gran heterogeneidad en el gasto energético en reposo que tiende a normalizarse con el paso del tiempo de tratamiento antirretroviral potente.

REFERENCIAS

1. CDC. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) – United States. *MMWR* 1982;31:507-14.
2. Gorbach SL, Knox TA, Roubenoff R. Interactions between nutrition and infection with human immunodeficiency virus. *Nutr Rev* 1993;51:226-34.
3. Babgaleh BT, Tollefson DVM. Nutrition: A cofactor in HIV disease. *J Am Diet Assoc* 1994;94:1019-22.
4. Keusch GT, Thea DM. Malnutrition in AIDS. *Gastr Clin North Am* 1993;77:795-814.
5. Babameto G, Kotler DP. Malnutrition in HIV infection. *Med Clin North Am* 1997;26:393-415.
6. Argiles JP, López-Soriano J, Busquets S, López-Soriano FJ. Journey from cachexia to obesity by TNF. *FASEB J* 1997;11:743-75.
7. Moldawer LL, Satter FR. Human Immunodeficiency Virus-Associated Wasting and Mechanisms of cachexia associated with inflammation. *Semin Oncol* 1998;25:S73-S81.
8. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN. Magnitude of body-cell mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989;50:444-47.
9. Stranford A, Hellerstein M. The etiology of wasting in the human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome. *Semin Oncol* 1998;25:S76-S81.
10. Hirschel B, Opravil M. The year in review: antiretroviral treatment. *AIDS* 1999;13:S177-S187.
11. Lundgren J, Masur H. New approaches to managing opportunistic infections. *AIDS* 1999; 13:S227-S234.
12. Pallela FJ, Delaney KM, Mosman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
13. Hellerstein MK, Kahn J, Mudie H, Vileri F. Current approach to the treatment of human immunodeficiency virus-associated weight loss: pathophysiologic considerations and emergency management strategies. *Semin Oncol* 1990;17:17-33.
14. Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with the Acquired Immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1740-1750.
15. Viraben R, Aquilina C. Indinavir - associated lipodystrophy. *AIDS* 1998;12:F37-F39.
16. Carr A, Samaras K, Burtom S et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-F58.
17. Lumpkin MM. Reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for the treatment of Human Immunodeficiency virus. Washington DC, FDA Public Health Advisory, 1997; June 11.
18. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm D, Cooper DA. Diagnosis, predictions, and natural course of HIV-1

- protease inhibitor associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus, a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-99.
19. Chirsteff N, Melchoir JC, De Truchis E, Perronne C, Nunez EA, Gougeun ML. Lipodystrophy defined by a clinical score in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: correlation between dyslipidaemia and steroid hormone alterations. *AIDS* 1999;13:2251-2260.
 20. Melchoir JC, Salmon D, Rigaud D et al. Resting energy expenditure is increased in stable, malnourished HIV-infected patients. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:437-441.
 21. Hommes MJT, Romijn JA, Endert E, Saverwein HP. Resting energy expenditure and substrate oxidation in human immunodeficiency virus (HIV)-infected asymptomatic men: HIV affects host metabolism in the early asymptomatic stage. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:311-15.
 22. Grunfeld C, Pang M, Shimizu L, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Resting energy expenditure, caloric intake, and short term weight change in human immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr* 1992;55:455-60.
 23. Suttman J, Ockenga SU, Hoogestratt L et al. Resting energy expenditure and weight loss in human immunodeficiency virus-infected patients. *Metabolism* 1993;42:1173-1179.
 24. Macallan DC, Noble C, Baldwin C et al. Energy expenditure and wasting in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995;333:83-88.
 25. Mulligan K, Tai VW, Schambelan M. Energy expenditure in Human Immunodeficiency Virus Infection *N Engl J Med* 1997;336:70-71.
 26. Mulligan K, Bloch AS. Energy expenditure and protein metabolism in Human Immunodeficiency virus Infection and cancer cachexia. *Sem Oncol* 1998;25:82-91.
 27. Shevitz AH, Knox TA, Spiegelman D, Roubenoff R, Gorbach SL, Snolnik PR. Elevated resting energy expenditure among HIV seropositive persons receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1351-57.
 28. Doming P, Matias-Guiu X, Pujol RM et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy. *AIDS* 1999;13:2261-2267.