

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

“DR. ERNESTO CHE GUEVARA DE LA SERNA.”

PINAR DEL RÍO

ALTERACIONES DEL METABOLISMO LÍPIDICO PROVOCADAS POR LOS ANTIRRETROVIRALES. TRABAJO DE ACTUALIZACIÓN

DISORDERS OF THE LIPID METABOLISM DUE TO ANTIRETROVIRAL THERAPY

Omar Hernández Linares (1), Susel Rodríguez Ortega (2), Julio César Candelaria Brito (3), Yariel Beune Rodríguez (4), MSc. Maritza Linares Guerra (5).

1. Alumno de 2do año de Estomatología.
2. Alumno de 2do año de Medicina.
3. Alumno de 2do año de Medicina.
4. Alumno de 2do año de Medicina.
5. Master en Ciencias y Profesor Auxiliar.

RESUMEN

En los últimos años se ha producido una importante disminución en la morbi-mortalidad asociada al paciente VIH/SIDA debido a la utilización de la terapia antirretroviral combinada. En la actualidad se dispone de los inhibidores de la transcriptasa inversa y los de la proteasa, estos últimos representan el principal factor que ha contribuido a modificar radicalmente el pronóstico de esta enfermedad, y han sido la base del llamado "*tratamiento antirretroviral de alta eficacia*". La aparición de la resistencia viral ha estimulado el desarrollo de nuevos antirretrovirales que garantizarán mejores resultados para un futuro cercano. Con el aumento en la expectativa de vida ha surgido un nuevo problema: la aparición de un síndrome plurimetabólico caracterizado por hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperglucemia; además de anomalías en la composición corporal y la distribución de la grasa por la lipodistrofia asociada, con sus tres tipos de manifestaciones: lipoatrofia, lipohipertrofia e hiperlipemia que se relaciona directamente con el riesgo de enfermedad cardiovascular. En el mecanismo patogénico de la lipodistrofia se destaca la toxicidad o daño mitocondrial, los antirretrovirales bloquean la producción de nuevas mitocondrias, reduciendo su cantidad e interfiriendo en sus funciones normales. La lipodistrofia y el daño mitocondrial pueden ser reversibles si se realiza un diagnóstico temprano. No obstante, pueden aplicarse diferentes alternativas para el tratamiento y el control de los cambios metabólicos y de composición corporal provocados por la terapia antirretroviral.

Palabras clave: SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA/morbilidad/mortalidad

ABSTRACT

In the last years an important decrease in morbidity and mortality associated to the HIV/AIDS patient is observed due to the use of a combined antiretroviral therapy. Nowadays, the preparation of the inhibitors of the inverse transcriptase and protease represent the main factor which contributes towards the modifications of the prognosis for HIV/AIDS being the base of the "antiretroviral therapy of high efficiency ". The onset of the viral unresponsiveness has encouraged the development of new antiretroviral therapies that would guarantee better results in future. With the increase of life expectancy a new problem has emerged : a plurimetabolic syndrome characterized by hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and hyperglycemia as well as the disorders on body compositions and the distributions of fat due to the associated lipodystrophia with the three types of manifestations : lipoatrophia, lipohypertrophia and hyperlipemia the last one directly associated with the risk of cardiovascular disease. In the pathogenic mechanism of lipodystrophia the toxicity or mitochondrial harm is emphasized, the antiretroviral therapy blocks the production of new mitochondria, reducing this way the quantity and interfering with their normal functions. The lipodystrophia and the mitochondrial harm can be reversible if an early diagnosis is carried out; however different alternatives for the treatment and control of metabolic changes and the body composition provoked by antiretroviral therapy can be applied.

Key words: ACQUIRED INMUNODEFICIENCY SYNDROME/morbidity/mortality.

INTRODUCCIÓN

Los cambios en el metabolismo siempre han formado parte de la infección por el VIH (1). La señal más evidente de este hecho es el síndrome de desgaste relacionado con el SIDA, durante el cual los tejidos musculares del cuerpo son consumidos para obtener energía (2).

Las anormalidades en la concentración sanguínea de lípidos se desarrollan durante las etapas más tempranas de la infección y sigue aumentando durante su transcurso (3). Las alteraciones metabólicas asociadas a la infección por el VIH aceleran el tránsito hacia el SIDA, representando un riesgo importante de mortalidad.

Con la potente combinación de la terapia antirretroviral ha cambiado el pronóstico a largo plazo de las personas que viven con el VIH (PVVIH) (4); los beneficios de la terapia son evidentes al reducir la morbilidad y la mortalidad debido al avance de la infección viral, sin embargo, los efectos adversos de los antirretrovirales también están bien caracterizados (5), destacándose la acidosis láctica, cambios metabólicos de la composición corporal y el incremento de riesgo de la enfermedad cardiovascular que asume fundamentalmente a los inhibidores de proteasa (IP) (6).

Con el advenimiento de los IP en el tratamiento del SIDA se ha descrito un síndrome caracterizado por lipodistrofia del tejido graso periférico, adiposidad central, acúmulo de grasa en la región cervical, resistencia a la insulina, Diabetes Mellitus e hiperlipemia. Después de un año de tratamiento la prevalencia de esta alteración llega hasta un 50 % de los pacientes sometidos a este tratamiento (6). Todos estos efectos secundarios han provocado que muchas personas VIH positivas decidan no iniciar o abandonar el tratamiento anti-VIH, incluso, cuando este sea indicado; esto justifica la importancia del conocimiento detallado de las alteraciones metabólicas desencadenadas por las drogas antirretrovirales, con el fin de indicar el tratamiento adecuado según el estado metabólico y muy especialmente el perfil lipídico del paciente antes del inicio de la terapia, y de orientar un cambio de terapia en el momento adecuado para evitar los daños metabólicos irreversibles provocados por los antirretrovirales.

Con el presente trabajo de revisión se pretende exponer a la luz una breve actualización de las diferentes alteraciones del metabolismo lipídico, desencadenadas por los antirretrovirales en los pacientes VIH/SIDA sometidos a esta terapia, así como el papel del daño mitocondrial en la patogénesis de la lipodistrofia.

DESARROLLO

I. FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES UTILIZADOS ACTUALMENTE EN EL TRATAMIENTO DEL SIDA.

De los múltiples sitios sobre los que hipotéticamente se podría actuar mediante fármacos para impedir el ciclo de multiplicación del VIH, tan sólo se dispone en la actualidad de fármacos que actúan sobre dos de ellos: la transcriptasa inversa (una proteína enzimática que produce el virus para poder introducirse en los genes de la célula humana) y la proteasa (otra proteína del virus que le sirve para "fabricar" las distintas partes de un nuevo virus en formación).

"Inhibidores de la transcriptasa inversa" (ITI).

Dentro de este grupo existen, a su vez, dos tipos de fármacos con características claramente diferenciadas y que en función de su composición se denominan: "análogos de los nucleósidos" (NRTI) y "no análogos de los nucleósidos" (NNRTI). (7)

1.- Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de los Nucleósidos (NRTI).

Fueron la primera clase de antirretrovirales que se desarrollaron. No logran erradicar el virus del organismo. Con el paso del tiempo, el virus puede mutar para no ser afectado por este tipo de drogas. A este proceso se conoce como "**desarrollo de la Resistencia viral**". Después de que un virus ha ingresado en una célula CD4 trata de utilizar su transcriptasa inversa para convertir su ARN en ADN y poderlo unir al ADN del núcleo de la célula infectada. (Fig 1).

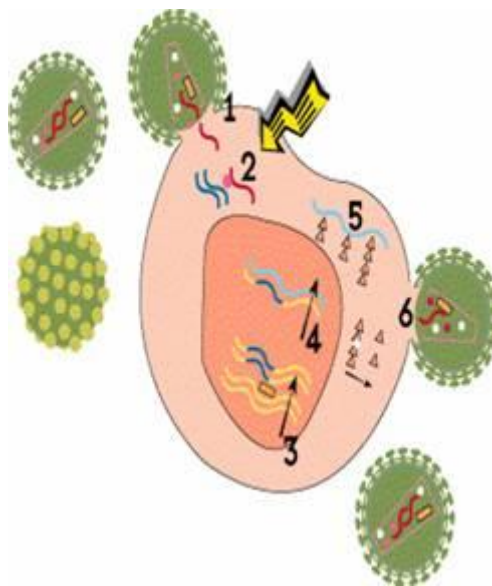


Fig. 1. Acción de los inhibidores de transcriptasa inversa en el ciclo vital del VIH.

Los NRTI interfieren en el proceso de la "Transcriptasa inversa" insertando dentro de la copia viral del ADN materiales de construcción falsos. Hacen que el proceso fracase y evitan que el virus se apropie del núcleo de la célula y pueda replicarse. Pese a lo parecido de su forma de actuar, se trata de un grupo muy heterogéneo en cuanto a sus características farmacológicas, tipo de toxicidad que pueden producir y tipo de resistencias que originan.

Dentro del grupo de los NRTI se encuentran los siguientes:

- AZT (Retrovir, Zidovudina).
- 3TC (Epivir, Lamivudina).

- Videx (ddi, Didanosina).
- Hivid (ddC, Zalcitabina).
- Zerit (d4t, Estavudina).
- Combivir (Retrovir, Zidovudina + Epivir, Lamivudina).
- Ziagen (Abacavir).
- Loviride.

2. Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de los Nucleósidos (NNRTI).

Fueron aprobados para el tratamiento de la infección VIH/SIDA en junio de 1996 y tienen una estructura química heterogénea. (7). Los primeros NNRTI se descubrieron en 1990. Interfieren en la misma etapa de los NRTI, pero utilizando un proceso químico diferente; actúan de un modo no competitivo a diferencia de los análogos de los nucleósidos, sobre la transcriptasa inversa, causando una ruptura en el sitio catalizador de la enzima. Impiden la función de la transcriptasa inversa al unirse a esta proteína en una zona llamada "bolsillo hidrófobo", con lo que consiguen alterar su conformación, y por tanto, también su funcionalidad. Comparten casi completamente su perfil de resistencias, por lo que la aparición de resistencia viral a uno de ellos suele conllevar a la resistencia a los demás fármacos de esta familia.

In vitro actúan sinérgicamente con los NRTI y son activos frente a las cepas de VIH resistentes al AZT.

Parece ser que los NNRTI ofrecen mejores resultados cuando se usan en terapia de combinación en personas que nunca han recibido terapia previa con antirretrovirales.

Dentro del grupo de NNRTI se encuentran los siguientes:

- Viramune (Nevirapina)
- Rescriptor (Delavirdina)
- Stocrin (Efavirenz - Sustiva - DMP-266)

3. Inhibidores de la Proteasa (IP).

La Proteasa es un enzima que el VIH necesita para completar su proceso de replicación dando origen a nuevos virus capaces de infectar otras células. En ese proceso, produce cadenas largas de proteínas que necesitan cortarse en sectores más pequeños. La fragmentación de las cadenas más largas está producida por la Proteasa, y los inhibidores impiden que la fragmentación tenga lugar, por lo que las proteínas formadas dan lugar a copias defectuosas, que si bien pueden destruir la célula que infectó, ya no pueden infectar más células. (Fig. 2) (8).

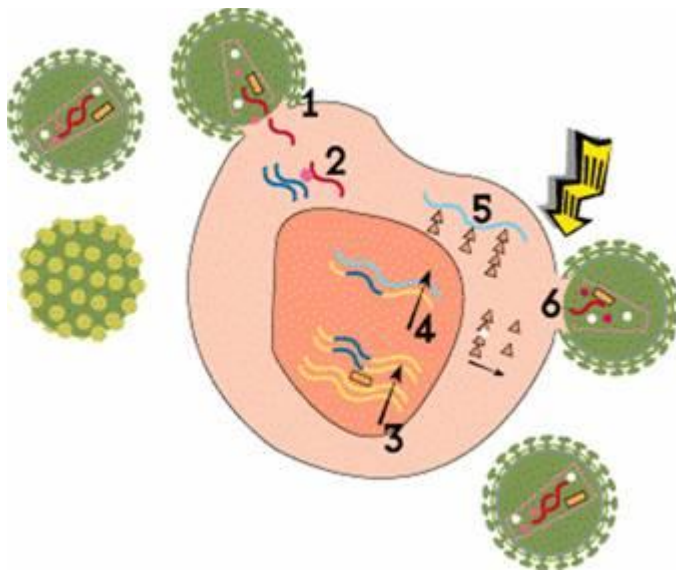


Fig. 2. Acción de los inhibidores de proteasa en el ciclo vital del VIH.

Al producir nuevos virus defectuosos se logra que la infección no se propague dentro del organismo con la misma rapidez, y teóricamente se podría llegar a una "cronificación" de la infección, puesto que al haber menos virus, menos células CD4 se infectarían y la persona que vive con el VIH podría combatir mejor las infecciones y vivir más tiempo.

Los inhibidores de proteasa son, sin duda, el principal factor que ha contribuido a modificar radicalmente el pronóstico de esta enfermedad, y han sido la base del llamado "tratamiento antirretroviral de alta eficacia" (HAART).

Pese a su gran potencia antirretroviral, requieren de la combinación con otros fármacos para evitar la rápida aparición de resistencias. Una vez que las resistencias se producen con uno de ellos, el virus casi siempre es resistente a todos los inhibidores de proteasa disponibles.

Dentro del grupo de los IP se encuentran los siguientes:

- Invirase (Saquinavir, RO-31-8959).
- Fortovase (Saquinavir, RO-31-8959).
- Crixivan (Indinavir, MK-639).
- Norvir (Ritonavir, ABT-538).
- Kaletra (Lopinavir, Ritonavir).
- Viracept (Nelfinavir, AG-1343).
- Agenerase (Amprenavir).

Beneficios de los IP.

- Reducen la cantidad del VIH en la sangre lo que retarda el proceso de la enfermedad. Se ha observado reducción hasta en un 99%, aunque algunos sigan latentes dentro de las células infectadas.
- Aumenta el número de linfocitos CD4.
- Prolongan el tiempo de aparición de las enfermedades definitivas de SIDA.

- Ayudan a que se desarrollen menos infecciones oportunistas.
- Mejora la salud en general y da capacidad para hacer más actividades diarias.

Efectos Secundarios.

Sus características farmacológicas y sus posibles efectos adversos varían entre los diversos preparados, pero comparten algunos problemas que dificultan su manejo clínico.

El tipo de toxicidad, aunque varía de uno a otro, no es despreciable en ninguno, y según su uso se generaliza y prolonga; se van conociendo posibles efectos adversos de esta familia de fármacos que podrían ensombrecer los logros alcanzados en cuanto a supervivencia y pronóstico de los pacientes con infección por VIH. Entre estos se destacan: la aparición de alteraciones metabólicas, manifestadas por aumento de la glucosa en sangre o diabetes franca, aumento de las grasas sanguíneas (colesterol y triglicéridos), con el consiguiente aumento del riesgo de problemas cardiovasculares a largo plazo, o redistribución de la grasa corporal (conocido como "lipodistrofia") con acúmulo en tronco y pérdida en cara y extremidades, lo que en algunos pacientes conlleva a problemas estéticos difíciles de asumir.

II. OTROS ANTIRRETROVIRALES PARA UN FUTURO CERCANO

1. **Inhibidor de la transcriptasa en forma de "nucleótido"**

Aunque su actividad antiviral es equiparable a la de los análogos de nucleósidos existentes, presenta varias ventajas, como la dosificación (un comprimido al día), la ausencia de resistencia cruzada con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, y que es activo frente a otros virus como citomegalovirus, virus herpes simple o virus de la hepatitis C. Ejemplo: Adefovir (Preveon).

2. **Fármacos utilizados en el tratamiento de las leucemias.**

Diversos estudios han confirmado cuando se añade hidroxiurea (Hydrea) a un tratamiento con ddI, la carga viral disminuye más, pero se observa también un efecto paradójico de descenso (o al menos menor incremento) de los CD4, como consecuencia de que la hidroxiurea puede afectar a la producción de células sanguíneas. Se desconoce la importancia exacta de estos hechos. Los estudios más prometedores son los que la utilizan en fases relativamente iniciales de la infección, pero de momento su uso habitual es en los tratamientos de rescate sin otras alternativas válidas. (9)

3. **Nuevos inhibidores de proteasa.**

- 1 Tipranavir: Se ha generado un considerable interés en este producto debido a datos que sugieren sigue siendo activo contra el VIH, en casos en que este es resistente a otros inhibidores de proteasa.

4. **Nuevos inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa (NNRTI).**

- 1 Capravirina: Estudios de laboratorio que sugieren efectos secundarios a largo plazo en algunos animales han provocado la suspensión temporal de futuros estudios con este medicamento. En algunos animales que estaban recibiendo una dosis elevada del medicamento se detectó una inflamación

de los vasos sanguíneos.

- 2 TMC-125: Los resultados preliminares muestran que el TMC-125, un nuevo inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI), muestra actividad potente contra el VIH.

Hay muchos otros medicamentos NNRTI en fase temprana de desarrollo. Según los fabricantes de estos productos parece ser que como mínimo actúan de alguna forma contra los virus resistentes a los NNRTI aprobados, según investigaciones de laboratorio. Entre éstos se encuentran: el AG1549 de *Agouron Pharmaceuticals*, PNU142721 de *Pharmacia and Upjohn*, Calanolide A de *MediChem Sarawak* y DPC961 de *Dupont Pharmaceuticals*. Con el tiempo se verá si sus afirmaciones sobre la efectividad de estos productos son ciertas. (9)

5. Nuevos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (NRTI).

- 1 DAPD: Los resultados iniciales de un pequeño estudio de un nuevo medicamento análogo de los nucleósidos, DAPD, de *Triangle Pharmaceuticals* mostraron una prometedora actividad antiviral.

6. Inhibidores del factor celular.

- 2 Micofenolato (CellCept): Se usa normalmente para prevenir el rechazo en los trasplantes de riñón. Este producto suprime la producción de guanosina, un elemento esencial para bloquear la producción de ADN y la reproducción del VIH. Los investigadores pensaron que el medicamento sería más efectivo combinado con un antiviral que produjera "falsos bloques estructurales", parecidos a la guanosina. Por ello pensaron en el abacavir, que imita a la guanosina.

7. Inhibidores de entrada.

Representan una nueva clase de terapia con avances prometedores.

Los Inhibidores de entrada tienen dos subconjuntos:

- τ Los inhibidores de fusión.
- τ Bloqueador de receptores

Inhibidores de fusión: Un inhibidor de fusión bloquea la actividad del VIH fuera del linfocito T CD4+, en el punto en que el virus envía su material genético al interior celular (8), como se observa en la Figura 3.

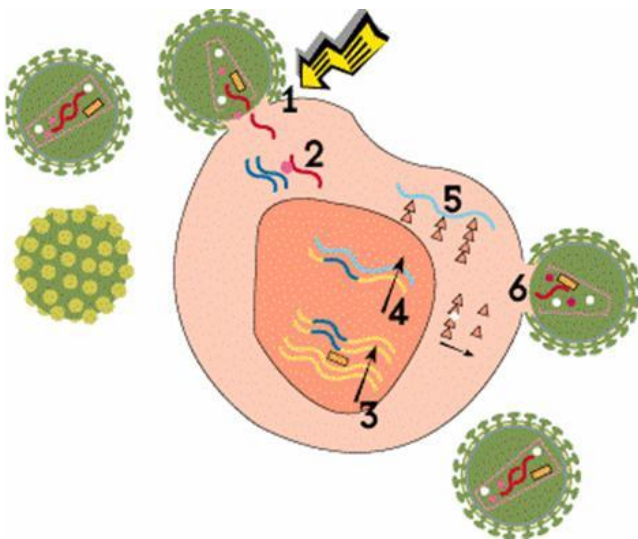


Fig. 3. Acción de los inhibidores de fusión en el ciclo vital del VIH.

Ejemplos:

- 1 El medicamento enfuvirtida (T20).
- 2 T-1249: En estudios de laboratorio, el T-1249 se muestra sensible a virus que han desarrollado resistencia al T20. Los resultados preliminares de un estudio reducido indican que este medicamento despliega una actividad contra el VIH; sin embargo, se presentaron también un número considerable de efectos secundarios que iban de leves a moderados.

Bloqueador de receptores: Es similar a los inhibidores de fusión desde el punto de vista conceptual, pero tiene sus propias características. Los bloqueadores de receptores funcionan en el paso que precede a los inhibidores. Antes que pueda introducir el material genético y fusionarse con la célula, un virus debe encontrar y "acoplarse" a la célula correspondiente. En este paso el virus se aproxima lo suficiente y para el acoplamiento utiliza proteínas virales que se entrelazan con otras proteínas (denominadas "receptores") presentes en la superficie de la célula. El virus pasa por alto las células que carecen de los receptores necesarios. Por muchos años, los investigadores sabían que el VIH usaba un receptor denominado CD4 para encontrar y acoplarse con las células que infectaba, aunque los datos de laboratorio sugerían desde hace tiempo que el receptor CD4 solo no bastaba para explicar todos los aspectos de la interacción entre el virus y la célula. Según se refiere de información tomada de Internet (9), a mediados de 1996, Robert Gallo y sus colaboradores demostraron que se podía reprimir el VIH mediante diversas sustancias químicas conocidas como quimiocinas, presentes en forma natural en el sistema inmunológico. Posteriormente, otros investigadores demostraron que estas sustancias afectaban la actividad del virus porque había receptores para quimiocinas en las células que habían contraído la infección por VIH. La presencia de estas sustancias bloqueaba al VIH, impidiéndole interactuar con esos receptores e infectar a la célula. El primero de estos "correceptores" en ser identificado se denomina CXCR5. Pronto se identificó un segundo correceptor, CXCR4 (denominado también fusina), el cual se asoció a un tipo de VIH que se considera más destructivo de las células T y que generalmente se observa sólo en casos de enfermedad avanzada o de progresión rápida. Desde entonces se han identificado otros correceptores, incluyendo el CR7, aunque su importancia está menos clara. La mayoría de la actividad de conexión entre el VIH y las células infectadas, sin embargo, fue explicada por las interacciones con los receptores CD4, CXCR5 y CXCR4. Como resultaba lógico pensar que bloquear a los receptores más comunes ayudaría a retardar la actividad del VIH, se desató una carrera para encontrar los medicamentos que lo logran. Esta búsqueda está empezando a dar frutos.

El inhibidor de entrada/bloqueador de receptores que se ha estudiado más a fondo es el SCH-C, o Schering C (fabricado por Schering Plough). El SCH-C funciona bloqueando el receptor CXCR5.

8. Inhibidores de la integrasa.

Otra nueva clase de medicamentos que está entrando en la etapa de estudios en seres humanos es la de los inhibidores de la integrasa. El paso denominado "integración" del ciclo de reproducción del virus tiene lugar dentro de las células infectadas por el VIH, justo antes de la etapa en que actúan los inhibidores de la proteasa (Fig. 4). En esta etapa, la célula infectada está "integrando" o reuniendo las piezas del nuevo material genético (ADN) que ha fabricado a medida que hace una copia del virus (8). Dos de estos tipos de medicamento se encuentran actualmente en estudios de seres humanos. Uno, fabricado por Merck, y un segundo inhibidor de la integrasa, que actualmente desarrolla GlaxoSmithKline, creado originalmente por la pequeña empresa japonesa Shinogi. (9).

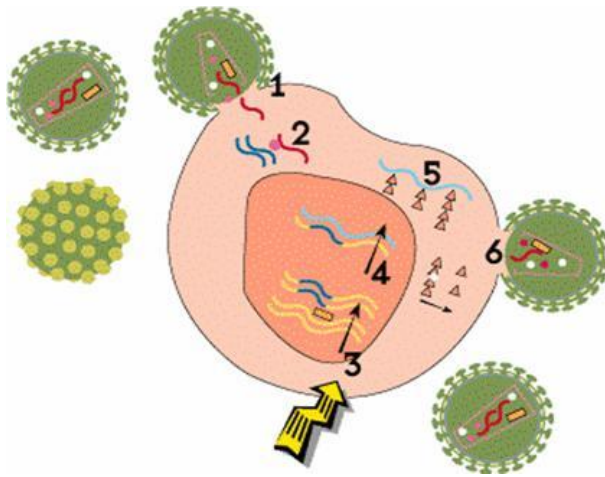


Fig 4. Acción de los inhibidores de integrasa en el ciclo vital del VIH.

III. ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPIDICO DESENCADENADAS POR LOS ANTIRRETROVIRALES.

Durante el tratamiento antirretroviral, los fármacos conllevan a problemas nutricionales, ya sean a consecuencia de los efectos adversos que provocan (náuseas, diarreas o vómitos) o por las alteraciones metabólicas secundarias a los antirretrovirales. Estas últimas son especialmente preocupantes, puesto que, por una parte se pretende buscar una eficacia virológica, pero por otra, sus efectos conducen al abandono.

Una mala situación nutricional va a influir negativamente en todas las actuaciones que se lleven a cabo en el paciente, aunque también está ligada a cada fase de la enfermedad. (10)

LIPODISTROFIA

¿Qué se entiende por lipodistrofia?

Lipodistrofia es un término global para describir tres tipos distintos de cambios, y posiblemente relacionados entre sí, sobre la manera como el organismo manipula las células de grasa: la lipoatrofia, la lipohipertrofia y la hiperlipemia.

¿Qué causa la lipodistrofia?

En distintos tiempos, la lipodistrofia ha sido atribuida a medicamentos individuales, clases enteras de medicamentos o al VIH. A pesar de las investigaciones en curso, su(s) causa(s) aún permanecen inciertas. Sin embargo, se han hecho algunas observaciones importantes que analizaremos en cada una de sus manifestaciones:

- 1 **La lipoatrofia:** Pérdida de grasa en áreas muy específicas, más comúnmente en la cara, los brazos, las piernas y las nalgas. Algunas veces

se le denomina desgaste periférico o desgaste facial. Este trastorno ha sido observado desde los comienzos del VIH y desde que se utilizaron los primeros medicamentos para combatirlo. Se han vinculado con el uso de medicamentos análogos de los nucleósidos (NRTI), especialmente al d4T (estavudina, Zerit). El uso de los NRTI ha sido asociado con un cambio en la manera como las células almacenan y utilizan la energía y con la acumulación de grasa en el hígado. Bergersen BM y colaboradores identificaron un conjunto de factores de riesgos asociados a la lipoatrofia clínica, encontrando como factores de riesgos más significativos: la pérdida de peso superior a 7 Kg., el uso de la estavudina y un mayor tiempo de exposición a la infección del VIH (11).

- 2 Lipohipertrofia: El aumento de grasa abdominal, llamado también obesidad troncal o central, fue una de las primeras complicaciones observadas: se presenta debajo de la pared muscular (grasa visceral) y es dura al tacto, contrario a la que se da debajo de la piel (subcutánea), la cual es blanda al tacto. Esta grasa más blanda es la que la gente suele acumular cuando aumenta de peso. También hay aumentos en la grasa de la nuca (lo que se conoce como joroba de búfalo o cojines de grasa dorsal), alrededor del cuello y debajo de los senos. Aunque algunas personas con VIH experimentaron cambios en la forma corporal antes de que la terapia antirretroviral potente estuviera disponible, estos no se presentaban tan a menudo. Tomazic J y colaboradores encontraron en un grupo de 81 pacientes tratados con terapia antirretroviral una lipohipertrofia en el 14 % de ellos, mientras que en el 55% se manifestó tanto la lipoatrofia como la lipohipertrofia (12).
- 3 Hiperlipemia. Aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos sanguíneos: A esto se le conoce como hiperlipidemia o dislipidemia y se ha asociado a una mayor incidencia de síntomas similares a los de la enfermedad cardíaca y la diabetes. Antes de que los medicamentos contra el VIH estuvieran disponibles y se usaran ampliamente, el progreso de la enfermedad se asociaba con disminuciones en los niveles de colesterol, particularmente del colesterol de las HDL, "colesterol bueno." (13). Hoy un aumento en la grasa sanguínea se atribuye al uso de ciertos tipos de medicamentos contra el VIH. Varios estudios muestran un fuerte vínculo entre los inhibidores de la proteasa y la dislipidemia. (14). Muy recientemente Levy AR y colaboradores (15) encontraron un incremento estadísticamente significativo en el colesterol total y los triglicéridos en pacientes VIH/SIDA después de haber recibido terapia con inhibidores de proteasa por un período de 12 meses.

La lipodistrofia está asociada además a intolerancia, a la glucosa y resistencia a la insulina. (16).

En el estudio de Tomazic J y colaboradores, el 38% de los pacientes tratados hizo resistencia a la insulina, el 27 % intolerancia a la glucosa y el 7 % Diabetes Mellitus, sin embargo, la anomalía metabólica que predominó en ellos fue la dislipidemia (72%), estas alteraciones de los lípidos y la glucosa fueron más frecuentes en los pacientes con signos de lipodistrofia (12).

Los cambios en la composición corporal que ocurren en los pacientes con VIH/SIDA pueden ser detectados y seguidos a través de mediciones e indicadores antropométricos como la circunferencia media del brazo, el pliegue tricúspital y el índice cintura/cadera, los que han sido utilizados por diferentes investigadores para definir el síndrome de redistribución de grasa en pacientes VIH/SIDA (17).

IV. MECANISMO PATOGENICO DE LA LIPODISTROFIA.

Aunque se han observado vínculos entre los medicamentos contra el VIH y los síntomas de la lipodistrofia, aún no se ha establecido una relación de causa y efecto. Existen varias teorías en cuanto a la causa raíz de la lipodistrofia— incluyendo el daño a las mitocondrias y la recuperación del sistema inmunológico. Algunos investigadores opinan que cada una de las tres disfunciones mencionadas anteriormente puede tener causas similares aunque diferentes. Hasta que haya una investigación más amplia y creíble, no lo podremos saber a ciencia cierta.

Parker RA y colaboradores proponen una explicación molecular para la dislipidemia asociada al tratamiento antirretroviral (18). Estos investigadores describen una relación entre el estrés en el retículo endoplasmático (RE) y los disturbios en el metabolismo lipídico; ellos demostraron en un modelo in vitro que los inhibidores de proteasa inhibían la actividad del proteosoma y bloqueaban diferencialmente al transportador de la glucosa (GLUT4). Estos fármacos provocaban la inducción de factores de transcripción de enzimas del metabolismo de aminoácidos, componentes del proteosoma y ciertas chaperonas del retículo endoplasmático. En líneas celulares de hepatocitos demostraron que el estrés en el (RE) estuvo muy relacionado con un incremento moderado de la expresión de los genes lipogénicos y colesterogénicos.

Uno de los mecanismos patogénicos de la lipodistrofia es la toxicidad mitocondrial, cuya consecuencia clínica es la acidosis láctica.

La toxicidad mitocondrial es uno de los síntomas de la llamada acidosis láctica, los cuales se han destacado últimamente por ser efectos secundarios de los medicamentos contra el VIH, que no habían sido diagnosticados anteriormente. Algunos investigadores creen que la toxicidad mitocondrial contribuye a la rápida redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) asociada con la terapia contra el VIH. Varios factores pueden afectar la forma en que actúan las mitocondrias. A medida que las personas envejecen, contraen una infección o toman ciertos medicamentos contra el VIH, pueden ocurrir varios cambios en las mitocondrias. Estos cambios pueden dañar a las mitocondrias y perturbar el normal funcionamiento de la célula o provocar que dejen completamente de funcionar. La toxicidad mitocondrial es el término general con el que se denominan estos cambios. Tal vez, sería más exacto decir daño mitocondrial. Este puede causar diferentes síntomas en el corazón, los nervios, los músculos, el páncreas, los riñones y el hígado (o tal vez, en cualquier lugar donde se presente).

Cómo afectan los medicamentos contra el VIH a las mitocondrias.

Las mitocondrias necesitan para reproducirse una enzima llamada polimerasa gamma. Casi todos los medicamentos nucleósidos análogos (NRTI) interfieren hasta cierto punto con la polimerasa gamma. En consecuencia, la clase de medicamentos de los NRTI pueden bloquear la producción de nuevas mitocondrias, reduciendo así su cantidad e interfiriendo con sus funciones normales.

Los resultados iniciales de un estudio a pequeña escala mostró que las personas que tomaban NRTI tenían una menor cantidad de mitocondrias en las células que las personas seropositivas que no los tomaban o las seronegativas al VIH. La menor cantidad de mitocondrias solo se observó entre las personas que tomaban d4T y no entre las que tomaban cualquier otro NRTI. La cantidad promedio de mitocondrias disminuyó en un 44%. Una observación interesante pero inexplicable

es que las personas con pérdida de grasa en la cara, los brazos o las piernas (lipoatrofia) tenían menos mitocondrias, mientras los que desarrollaron joroba de búfalo, tenían una mayor cantidad (19).

Otro estudio observó la cantidad de mitocondrias en las células. Participaron 40 personas, 10 con pérdida de grasa (grupo A), 10 sin señales de redistribución de la grasa (grupo B), 10 que nunca habían tomado terapia contra el VIH (grupo C) y 10 personas seronegativas (grupo D). Se prestó atención en la cantidad de mitocondria en muestras de tejido de la nuca, el abdomen y de la parte media de los muslos (20).

El estudio encontró que las personas en el grupo A tenían menor cantidad de mitocondrias que los del grupo B, quienes a su vez, tenían menos que los de los grupos C o D. No se encontró diferencia en la cantidad de estas en las células de los grupos C o D. Este estudio sugiere que la menor cantidad de mitocondrias es resultado de la terapia contra el VIH y no de la enfermedad del VIH.

Efectos secundarios asociados con la toxicidad mitocondrial:

- 1 La miopatía (destrucción y debilidad en las células musculares).
- 2 La neuropatía periférica.
- 3 Pancreatitis.
- 4 Se cree que muchas de las anomalías comunes de la sangre también estén asociadas con este problema. Entre ellas se encuentran:
 - O la trombocitopenia.
 - O la anemia.
 - O la neutropenia.

Todos estos problemas existen desde que se empezó a usar los medicamentos nucleósidos análogos para el tratamiento del VIH.

Todos los problemas mencionados anteriormente son reversibles si se diagnostican a tiempo y se suspende la terapia que los está causando o se reduciendo, si esto es lo apropiado. Sin embargo, en algunos casos, especialmente cuando el problema no es diagnosticado correctamente o no se maneja bien, puede volverse irreversible.

La toxicidad mitocondrial y la acidosis láctica.

Las células sanas producen normalmente lactato. El organismo rutinariamente desecha el lactato transformándolo en glucosa o en energía mediante rutas metabólicas que utilizan reacciones mitocondriales. Sin embargo, la toxicidad mitocondrial puede crear niveles anormalmente altos de lactato en las células. Esto a su vez, puede llevar a una acidosis láctica, que es una condición que pone en peligro la vida por el exceso de lactato.

Unos de los problemas más serios vinculados al daño mitocondrial es el "hígado graso", o esteatosis hepática. Esta acumulación de grasa alrededor del hígado puede afectar la forma en la que se procesan las grasas. La esteatosis hepática por lo general lleva a la acidosis láctica, según se describió anteriormente (21).

La toxicidad mitocondrial y la lipodistrofia.

Contrario a los reportes iniciales de que sólo los inhibidores de proteasa estaban asociados con los cambios en la composición corporal, existen muchos informes que

demuestran que las personas que toman solamente nucleósidos análogos pueden también desarrollar lipodistrofia. Hasta hace poco, las investigaciones pudieron haber pasado por alto el hecho de que el uso de inhibidores de proteasa, por lo general, conlleva el uso de medicamentos nucleósidos análogos.

Se han observado diferentes pautas de redistribución de la grasa corporal, que son consistentes con los síntomas de daño mitocondrial entre las personas que solamente toman nucleósidos análogos, y en comparación con las que toman inhibidores de proteasa junto con nucleósidos análogos. Existe muy poca información disponible sobre las personas que utilizan inhibidores de proteasa sin nucleósidos análogos (19)

Deberán probarse otras tácticas para corregir la toxicidad mitocondrial. Por lo menos un investigador ha sugerido se prueben los suplementos de coenzyma Q10, L-carnitina y riboflavina. Los estudios de laboratorio sugieren que algunos de los nucleósidos análogos en desarrollo, son menos probables causen toxicidad mitocondrial. Podrían de hecho hasta evitar se desarrolle cuando son utilizados con otros medicamentos nucleósidos análogos.

Se ha observado que los infectados por el VIH tienen niveles bajos de carnitina, riboflavina y glutatión, que son aún menores cuanto más avanzada está la infección. La suplementación con riboflavina y carnitina produce una mejoría muy importante.

¿Hay alguna forma de prevenir lipodistrofia?

Actualmente no se sabe cómo prevenir la lipodistrofia. Cambiar o evitar ciertos medicamentos anti-VIH ha demostrado tener algún éxito en los cambios metabólicos, pero menos éxito en los cambios en la forma del cuerpo.

Los medicamentos para el tratamiento de VIH no se deben rechazar si resultan beneficiosos y necesarios para el tratamiento del VIH. Se recomienda una dieta baja en colesterol y grasa, limitada en azúcares... Ejercicios aeróbicos 3 veces o más a la semana durante 20 ó 30 minutos pueden también ayudar a mantener el control de los niveles de azúcar y grasa. Ejercicio y levantamiento de pesas moderado puede aumentar la capacidad muscular del cuerpo y mejorar su figura (20).

¿Hay algún tratamiento para la lipodistrofia?

Existen maneras de controlar los cambios metabólicos que pueden acompañar a los cambios en la forma del cuerpo.

- 1 El uso de medicamentos que reducen el colesterol y triglicérido han ayudado tremendamente. Sin embargo, varios tienen interacción con los medicamentos anti-VIH, por lo tanto, los médicos deben tener cuidado al recetarlos. Estos medicamentos pueden ayudar a reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero lo más probable es que no ayuden con los cambios de la figura en el cuerpo.

- 2 Ciertas investigaciones se han llevado a cabo para averiguar si esteroides anabólicos (como testosterona) o la hormona del crecimiento humano pueden ayudar con cambios en la forma del cuerpo. Incluso, los estudios que reportan éxito con esta hormona han demostrado un retorno a los síntomas una vez que el tratamiento se interrumpe (22)
- 3 Cirugía (como liposucción) no es una opción para la acumulación de grasa en el abdomen, debido a que esta grasa está situada bajo tejido muscular y alrededor de órganos internos delicados. La cirugía puede ser una opción para la acumulación de grasa en los senos o en la parte trasera del cuello, aunque en algunas personas más de un tratamiento puede que sea necesario si la grasa regresa.
- 4 Dieta y ejercicios han ayudado a algunas personas a perder grasa abdominal.
- 5 Algunas personas han recibido implantes faciales o inyecciones de ácido poliláctico para ayudar con la pérdida en el área de la cara. Es probable que la pérdida de grasa en los brazos y las piernas sea irreversible.

CONCLUSIONES

Los antirretrovirales de uso actual actúan solo en dos sitios del ciclo de vida del VIH, inhibiendo la transformación del ARN viral en ADN y en la fragmentación de la proteína viral, sin embargo, en un futuro cercano podrán ser utilizados nuevos fármacos que impidan el acoplamiento o la fusión del VIH a la célula, bloqueando la integración del material genético del virus al ADN celular.

La lipodistrofia es la principal alteración del metabolismo lipídico que aparece con más intensidad a consecuencia de la terapia antirretroviral y en sus tres tipos de cambios: lipoatrofia, lipohipertrofia e hiperlipemia.

La toxicidad o daño mitocondrial puede aparecer como consecuencia del tratamiento antirretroviral y específicamente de los inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de nucleósidos como el D4T, teniendo por tanto estos fármacos un papel importante en el desarrollo de la lipodistrofia.

No se conoce con exactitud las medidas preventivas para evitar la aparición de la lipodistrofia, sin embargo, existen varias propuestas para el tratamiento y control de los cambios metabólicos y de composición corporal provocados por la terapia antirretroviral.

RECOMENDACIONES

- 1 Realizar un diagnóstico temprano del daño mitocondrial, de las alteraciones metabólicas y los cambios en la composición corporal, de manera de poder suspender el fármaco responsable o reducir su dosificación (siempre que sea apropiado) y que dichas alteraciones puedan ser reversibles.
- 2 La elección de los fármacos y su retirada debe ser de manera individualizada, para ello será prioritario tener en cuenta el estado

metabólico del individuo que vive con el VIH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antunes M, Carneiro S, De Abreu M, Lima M, Barreto P, Elias ML. AIDS metabolic changes. *J. Bras. Med.* 1993; 65 (2): 177-182.
2. Coodley GO, Loxeless MD, Merrill TM. The HIV wasting syndrome: A review. *J- Acquired- Immune- Defic* 1994; 7: 681-694.
3. Linares Guerra EM et al. Influencia de la infección por VIH/SIDA sobre algunos indicadores bioquímicos del estado nutricional. *Revista Cubana Aliment Nutr* 2002; 16(2):119-26.
4. Umeh OC and Currier JS. Lipids, Metabolic Syndrome, and Risk Factors for Future Cardiovascular Disease among HIV-infected Patients. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2005; 2(3):132-9.
5. Kalkut G. Antiretroviral therapy: an update for the non-AIDS specialist. *Curr Opin Oncol.* 2005; 17(5):479-84.
6. 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.* 2005 May 31; [Epub ahead of print].
7. Nájara Morrondo R and González Lahoz JM. 1997. Reuniones de consenso sobre la infección por VIH. *Terapia Antirretroviral. Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA.* Madrid, España, 88pp.
8. Grossman H, 2004. El Ciclo vital del VIH... Copyright@aidsmeds.com. http://www.projectinform.org/spanish/fs/mito_sp.html.
9. <http://www.vihsida.cl/paginas/tratamiento/013.html> obtenida el 16 Jun 2005
10. Strawford A, Hellerstein M. The etiology of wasting in the human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome. *Semin-Oncol* 1998; 25: 76-81.
11. Bergersen BM, Sandvik L, Ellingsen I, Bruun JN. Lipoatrophic men 44 months after the diagnosis of lipoatrophy are less lipoatrophic but more hypertensive. *HIV Med.* 2005 Jul;6(4):260-7.
12. Tomazic J, Silic A, Karner P, Vidmar L, Maticic M, Poljak M, Ihan A, Janez Lipodystrophy and metabolic abnormalities in Slovenian HIV-infected patients. *Lipids.* 2004 ;39(8):753-61.
13. Pirich C, Efthimiou Y, O'Grady J, Zielinski C, Sinzinger H. Apolipoprotein A and biological half-life of prostaglandin I2 in HIV-1 infection. *Thromb Res.* 1996, 15;81(2):213-18
14. Ducobu J, Payen MC. [Lipids and AIDS]. *Rev Med Brux.* 2000;21(1):11-7.
15. Levy AR, McCandless L, Harrigan PR, Hogg RS, Bondy G, Iloeje UH, Mukherjee J, Montaner JS. Changes in lipids over twelve months after initiating protease inhibitor therapy among persons treated for HIV/AIDS. *Lipids Health Dis.* 2005, 10;4(1):4.
16. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, Gibert C, Rappoport C, Visnegarwala F,

- Grunfeld C, Raghavan SS. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort. HIV Med. 2005 Mar;6(2):114-21.
17. Gerrior J, Kantaros J, Coakley E, Albrecht M, Wanke C. The fat redistribution syndrome in patients infected with HIV: measurements of body shape abnormalities. J Am Diet Assoc. 2001 Oct;101(10):1175-80.
18. Parker RA, Flint OP, Mulvey R, Elosua C, Wang F, Fenderson W, Wang S, Yang WP, Noor MA. Endoplasmic reticulum stress links dyslipidemia to inhibition of proteasome activity and glucose transport by HIV protease inhibitors. Mol Pharmacol. 2005, 67(6):1909-19.
19. Merino L.2201. El síndrome de lipodistrofia. Las mitocondrias y la terapia contra el VIH.www.projectinform.org.
20. The Center for AIDS Information & Advocacy. Hoja informativa sobre la lipodistrofia.2002. www.centerforaids.org
21. Bonnet F, Balestre E, Bernardin E, Pellegrin JL, Neau D, Dabis F. Risk factors for hyperlactataemia in HIV-infected patients, Aquitaine Cohort, 1999--2003. Antivir Chem Chemother. 2005,16(1):63-7.
22. Kotler DP, Muurahainen N, Grunfeld C, Wanke C, Thompson M, Saag M, Bock D, Simons G, Gertner JM. Effects of growth hormone on abnormal visceral adipose tissue accumulation and dyslipidemia in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004, 1; 35(3):239-52.

Dirección:

Antonio Tarafa No. 372, e/ D y E, Rpto. Jacinto, Pinar del Río.