

## Capítulo 37

### ALTERACIONES METABÓLICAS Y TOXICIDAD MITOCONDRIAL EN PACIENTES VIH CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

*Rosario Palacios Muñoz, Mercedes González Serrano y Manuel Márquez Solero*

#### INTRODUCCIÓN

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha supuesto una importante disminución de la morbimortalidad de los pacientes con infección por el VIH (1), pero se ha ensombrecido por la aparición de efectos adversos a largo plazo asociados al TARGA. En 1998 Carr y cols. (2) describieron el síndrome de lipodistrofia, que incluye trastornos de la distribución de la grasa corporal, del metabolismo lipídico y de la glucosa, en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa (IP). Otros efectos adversos, como la acidosis láctica asociada al uso de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), están adquiriendo importancia en los últimos años (3). La toxicidad mitocondrial inducida por los ITIAN parece ser el mecanismo patogénico principal causante de la hiperlactatemia (4). En cuanto a las dislipemias y disglucemia, más relacionados con los IP (5), parecen intervenir también otros factores dependientes del individuo y de la propia infección por el VIH (6,7). Estos efectos adversos pueden tener repercusiones clínicas importantes, como acidosis láctica severa, coronariopatía prematura y pancreatitis aguda (3,8,9).

#### ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

##### 1. Introducción

En la infección por el VIH se han descrito alteraciones del metabolismo lipídico caracterizadas por hipocolesterolemia e hipertrigliceridemia (10). Los niveles de CT, LDL-C y HDL-C están disminuidos en pacientes con SIDA, incluso en estadios iniciales de la infección por el VIH. También se ha observado un descenso de Apo A y Apo B y un aumento de Lp(a) en estos pacientes (10,11).

El tratamiento prolongado con TARGA se ha asociado con el síndrome de lipodistrofia (2). Aunque la mayoría de estudios asocian este síndrome a los IP (2,5,12,13), también se ha descrito en pacientes que no reciben estos antirretrovirales (12-14). Otros factores independientes del tratamiento antirretroviral (TAR) como el sexo, la edad, la práctica de riesgo para el VIH, el estado inmunológico y virológico y el IMC pueden influir en su desarrollo (6,12,13).

## 2. Etiología

En pacientes VIH con TARGA se ha publicado una incidencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que oscila entre 5 y 90% según las series, aunque la verdadera incidencia está aún por determinar (2). La literatura aporta resultados dispares en cuanto a los factores asociados a su desarrollo lo que junto al amplio rango de incidencia probablemente refleje la heterogeneidad de los estudios en lo que a tiempo de TARGA, tratamientos previos y estado inmunológico y virológico de los pacientes, entre otros, se refiere (7,15).

El tipo de tratamiento ha sido el principal foco de atención a la hora de buscar la etiología del síndrome de lipodistrofia. Las dislipemias asociadas al TARGA se han atribuido fundamentalmente a los IP (2,14,16,17), habiéndose descrito un incremento de CT, LDL-C y TG, y en algunas series, también de VLDL-C, Apo B y Lp(a) en pacientes que reciben dichos fármacos; en cuanto al HDL-C los resultados varían según las series (2,8,14,17). Se han observado también alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes no tratados con IP (12-14). Así, por ejemplo, en el estudio Atlantic (18) se describe un aumento del CT, LDL-C, HDL-C, Apo A, Apo B y Lp(a) y un descenso del índice CT/HDL-C en pacientes tratados con NVP.

La duración del tratamiento y la respuesta al mismo también se han asociado a la aparición de dislipemias (12,13).

Otros factores independientes del tratamiento como el sexo, la edad, la práctica de riesgo para el VIH, el estado inmunológico y virológico y el IMC pueden influir en su desarrollo (6,12,13).

## 3. Patogenia

La patogenia del síndrome de lipodistrofia es desconocida y no hay verificación empírica completa para ninguna de las teorías planteadas. Desde la primera hipótesis propuesta por Carr (19) sobre la analogía de la proteasa del VIH con regiones catalíticas de la proteína asociada al receptor de LDL-C y la proteína ligadora de ácido retinoico tipo 1, se han sucedido otras como la posibilidad de que la insulina sea un sustrato de la proteasa del VIH, el posible papel de las hormonas suprarrenales, del TNF- $\alpha$ , la propia infección por el VIH y la toxicidad mitocondrial inducida por los ITIAN (4).

## 4. Repercusión clínica

Los trastornos metabólicos asociados al TARGA tienen un carácter aterogénico y se han implicado como factores de riesgo de coronariopatía prematura en pacientes tratados con IP (8). La hipertrigliceridemia supone, además, un riesgo para el desarrollo de pancreatitis, habiéndose comunicado casos en sujetos con TARGA (9). Por todo ello, es fundamental hacer controles periódicos de los lípidos plasmáticos. La asociación de otros factores de riesgo aumenta la probabilidad de que se desarrollen eventos cardiovasculares por lo que también habrá que evaluar y tratar la diabetes, hipertensión arterial, obesidad y tabaquismo.

## 5. Diagnóstico

Los trastornos del metabolismo lipídico asociados al TARGA se diagnostican según los criterios diagnósticos habituales para los mismos, tal como se presenta en la tabla 1 (20).

## 6. Tratamiento

El tratamiento de las dislipemias asociadas al TAR debe seguir las mismas directrices que en la población general, siendo el valor del LDL-C el objetivo principal de dicho tratamiento (tabla 2). Las estrategias fundamentales para el manejo de los trastornos lipídicos incluyen:

a) **Medidas higiénico-dietéticas: dieta y ejercicio físico**

b) **Medidas farmacológicas.**

Aunque la patogenia de la hiperlipidemia en los pacientes VIH es desconocida y podría hacer que no hubiera una respuesta completa a la terapia tradicional, se recomienda seguir las mismas indicaciones que en la población general (20,21). Las estatinas y los fibratos son los fármacos de elección. Casi todas las estatinas se metabolizan por el citocromo P-450 por lo que pueden tener interacciones con los IP; aunque se ha recomendado como primera elección la pravastatina (22), la atorvastatina es una buena alternativa, habiéndose demostrado su eficacia y seguridad (23). Entre los fibratos, una buena opción puede ser el fenofibrato (24)

Los aceites de pescado o los suplementos de ácidos grasos omega-3 inhiben la síntesis de TG y pueden utilizarse en la hipertrigliceridemia severa (20,21).

c) **Cambio en la pauta de tratamiento antirretroviral (25).**

Varios estudios han evaluado los efectos del cambio de TAR en pacientes con trastornos metabólicos y/o del hábito corporal.

- *Cambio de una pauta con IP a una pauta sin IP*

Los cambios terapéuticos que más se han estudiado se basan en pasar de un régimen con IP a un régimen sin IP, utilizando como alternativa un ITINAN - NVP, fundamentalmente- o bien el ITIAN ABC. Pueden producir una reducción significativa en los niveles de CT y TG.

- *Suspensión del d4T*

Dado que el d4T parece intervenir en el desarrollo del síndrome de lipoatrofia (6,14), el cambio de d4T a otro ITIAN podría mejorar, al menos parcialmente, los trastornos metabólicos y de la composición corporal de los pacientes con dicho síndrome.

Una serie de limitaciones metodológicas como son la escasez de estudios randomizados y controlados, la variabilidad en los criterios de inclusión de los estudios, el pequeño tamaño de las muestras, la falta de criterios para el diagnóstico de la lipodistrofia y el tiempo de seguimiento, obligan a interpretar con cautela los resultados.

En resumen, los trastornos del metabolismo lipídico asociados al TAR suponen un importante problema por su elevada prevalencia, riesgo cardiovascular y de pancreati-

tis en una población joven. A pesar de la gran producción científica a que ha dado lugar este síndrome, con generación de muchos datos en un período de tiempo relativamente corto, aún quedan muchas cuestiones por aclarar en cuanto a su etiología, patogenia y manejo.

## ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

### 1. Introducción

En los escasos estudios publicados antes de la utilización del TARGA, los pacientes con infección por el VIH tenían niveles normales o bajos de glucemia, con aumento de la sensibilidad periférica a la insulina y de su aclaramiento (26). Con la introducción de los IP comenzaron a describirse trastornos del metabolismo hidrocarbonado con diferentes formas de presentación: agravamiento de diabetes mellitus (DM) previa, DM "de novo", intolerancia a la glucosa y normoglicemia con resistencia insulínica (2,27). La resistencia periférica a la insulina asociada al TARGA suele acompañarse de dislipemias y de redistribución grasa (2,5). La prevalencia de DM en pacientes recibiendo TARGA varía entre 1 y 7% (5,17,28), mientras que el porcentaje con intolerancia a la glucosa se sitúa entre 5 y 46% (5,17,27). En un estudio reciente de nuestra Unidad (29), de 745 pacientes recibiendo TARGA, 34 (4,5%) tenían DM y 71 (9,5%) intolerancia a la glucosa.

### 2. Etiología

La relación entre los trastornos del metabolismo de la glucosa y el tratamiento con IP es casi constante, más frecuente a mayor duración del tratamiento y sin diferencia entre los IP disponibles hasta la fecha (2,5,27,28). El papel de los ITIAN es menos claro y hay datos contradictorios sobre la prevalencia de resistencia insulínica en pacientes que sólo recibieron esta clase de fármacos (16). Es probable que IP e ITIAN tengan efectos metabólicos sinérgicos o aditivos.

Además del TAR, otros factores pueden influir en la disregulación de la glucosa: edad, sexo, sobrepeso, historia familiar de DM, la infección VIH, la situación inmunoviológica y la coinfección por VHC (6,7,29).

En resumen, el desajuste metabólico hidrocarbonado resultaría de la interacción entre factores individuales (genéticos, dieta, ejercicio), la infección por el VIH y el TAR (Fig. 1).

### 3. Patogenia

La patogenia del trastorno glucídico inducido por los IP es similar a la de la DM tipo 2, es decir, la resistencia periférica a la insulina sin lesión estructural de los islotes pancreáticos, aunque puede coexistir una alteración funcional de los mismos (16,17,27,28). La insulina inhibe la producción hepática de glucosa y aumenta su captación por el músculo y los adipocitos. La resistencia a la insulina provoca un aumento de la relación insulina/glucosa en ayunas, indicativa de que hacen falta niveles mayores de insulina para mantener la homeostasis de la glucosa. El mecanismo de producción

de la resistencia insulínica asociada al TARGA no está aclarado. Se han sugerido diversas hipótesis, tales como que los IP pueden inhibir al transportador de la glucosa Glut4, impidiendo así la captación de la misma por el músculo y los adipocitos a pesar del estímulo insulínico y la posible influencia de la activación de citoquinas proinflamatorias producidas durante la reconstitución inmunológica resultante del TARGA (28). Existe una asociación entre resistencia insulínica y lipodistrofia, pero queda por aclarar la interrelación patogénica entre ambos procesos. Si bien los cambios metabólicos son precoces y preceden a los morfológicos (16), la redistribución grasa podría contribuir a las anomalías metabólicas, incluida la hiperinsulinemia.

Aunque algunos autores atribuyen la lipodistrofia a la toxicidad mitocondrial causada por los ITIAN (30), no hay datos que sugieran un efecto directo de estos fármacos sobre el metabolismo de la glucosa.

#### 4. Repercusión clínica

La importancia de la DM tipo 2, de la intolerancia a la glucosa y de la resistencia insulínica radica en su riesgo de enfermedad cardiovascular (31).

#### 5. Diagnóstico (Figura 2)

Pueden aplicarse los mismos parámetros diagnósticos del trastorno hidrocarbonado que en la población general (31):

**Glucemia basal (GB):**  $\geq 126$  mg/dl es diagnóstica de DM;  $\geq 110 < 126$  mg/dl expresa un trastorno intermedio del metabolismo glucídico, al igual que la intolerancia a la glucosa (glucemia 140-200 mg/dl a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa -SOG-).

**Hemoglobina glucosilada (HbA1c):** no recomendada como herramienta diagnóstica.

**Insulinemia:** su determinación aislada en ayunas tiene baja sensibilidad diagnóstica.

**Parámetros clínicos útiles para sospechar resistencia insulínica:** IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; cintura/cadera: mujeres  $\geq 0,80$ , varones  $\geq 0,94$ ; dislipemia (hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo); tensión arterial  $\geq 140/90$ .

#### 6. Tratamiento (Tabla 3)

Debe ser similar al de la población general con DM tipo 2 (21) e incluye:

- **Medidas higiénico-dietéticas:** dieta, ejercicio físico y abandono de hábitos tóxicos.
- **Tratamiento farmacológico:** el objetivo terapéutico es mantener la GB  $< 120$  mg/dl (31). Son escasas las publicaciones sobre tratamiento con ADO en pacientes VIH (32,33). Los inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarboza y miglitol) reducen la glucemia postprandial enlenteciendo la absorción intestinal de glucosa. La acarboza puede mejorar la resistencia insulínica. La metformina, una biguanida que reduce la producción hepática de glucosa, está especialmente indicada en DM tipo 2 con obesidad central y dislipemia, pues mejora el control glucémico y el peso, y disminuye los TG y el LDL-C. En un estudio de 19 pacientes VIH con lipodistrofia, la

metformina (500-850 mg/12 horas) redujo la resistencia insulínica y la adiposidad central, sin efectos adversos graves (32). La acidosis láctica es un efecto secundario de este ADO, sobre todo si hay disfunción renal, por lo que no debe utilizarse si existe insuficiencia renal o lactato sérico basal > 2 mmol/l. En pacientes VIH con resistencia insulínica y lipoatrofia periférica predominante serían de elección las tiazolidinedionas o glitazonas (pioglitazona y rosiglitazona), que aumentan la captación periférica de glucosa y favorecen la adipogénesis subcutánea. Están contraindicadas si hay hepatopatía de base y se recomienda vigilancia periódica de enzimas hepáticas. La rosiglitazona fue efectiva y segura (8 mg/día) en un reducido y breve estudio piloto con pacientes VIH (33). Queda por establecer la eficacia, seguridad y posibles interacciones de estos ADO con el TAR en los pacientes infectados por VIH.

- **Sustitución del IP por NVP ó ABC:** si la situación viroinmunológica lo permite, esta estrategia mejora la resistencia insulínica y el perfil lipídico (25).

## SÍNDROME DE TOXICIDAD MITOCONDRIAL

### 1. Introducción

Desde el inicio del TAR con los ITIAN se han descrito efectos adversos comunes y específicos de fármaco, con una amplia expresión clínica. Con la introducción y generalización del TARGA estos aspectos toxicológicos están emergiendo en la práctica clínica diaria. Desde un principio hay datos biológicos (hiperproducción de ácido láctico, disminución del DNAm<sub>t</sub>) y morfológicos (alteraciones ultraestructurales de la mitocondria, acúmulo de vacuolas grasas) *in vitro* e *in vivo* que apoyan la toxicidad mitocondrial de los ITIAN como la vía patogénica común a todos sus efectos adversos (4,30).

### 2. Patogenia (4,30)

La célula obtiene energía en forma de ATP a partir de sustratos (glucosa y ácidos grasos) por dos vías:

**Glicolisis anaerobia:** forma poco eficiente de producir ATP a partir de la glucosa, se produce en el citoplasma y sus metabolitos finales son el ácido láctico e iones H<sup>+</sup> de eliminación hepática y renal.

**Fosforilización oxidativa:** mecanismo fundamental y más eficiente de obtener energía. La oxidación de glucosa y ácidos grasos libera una energía que se acumula en forma de ATP y sus metabolitos finales son H<sub>2</sub>O y CO<sub>2</sub>. El proceso se realiza en la mitocondria a través de un complejo enzimático que es codificado por el DNA nuclear y un DNA mitocondrial (DNAm<sub>t</sub>). La síntesis de DNA a partir de una cadena de DNA que sirve de molde es catalizada por las DNA polimerasas (DNAP), que utilizan dinucleótidos (dNTP) como sustratos los cuales, al mismo tiempo, son inhibidores de dichas enzimas; los ITIAN son desoxinucleósidos, que son fosforilados dentro de la célula y transformados en dNTP por lo que podrían actuar como inhibidores o sustratos de las DNAP humanas. La DNAP  $\gamma$  es la única implicada en la replicación del DNAm<sub>t</sub> por lo que la acción inhibitoria de los ITIAN sobre esta enzima puede afectar a la replicación y función mitocondrial, interfiriendo con la síntesis de las proteínas de la cadena respi-

ratoria y desviando la producción de energía a la vía alternativa con hiperproducción de ácido láctico y acúmulo de ácidos grasos. No todos los ITIAN tienen la misma potencia para inhibir la síntesis de DNAm (ddC>ddl≥d4T>3TC>AZT>ABC). La severidad de la toxicidad en los diferentes tejidos depende de las necesidades energéticas, proliferación celular, producción de DNAm de cada tejido y de la concentración tisular de cada ITIAN (tabla 4).

### 3. Síndromes clínicos (tabla 5)

#### Hiperlactatemia

- **Hiperlactatemia asintomática (HLA):** leves elevaciones del lactato sérico (2-5 mmol/l), sin síntomas. Es frecuente en pacientes en tratamiento con ITIAN (10-21%) y su presencia no implica una evolución a formas más graves (34). No requiere tratamiento.
- **Hiperlactatemia sintomática (HLS):** en Andalucía, Lozano y cols (35) publican una incidencia de 1,19 casos/1000 pacientes/año. Los síntomas suelen desarrollarse en un periodo de días o semanas y ser muy inespecíficos. Si se mantiene el tratamiento con ITIAN puede progresar a formas graves. La actitud terapéutica varía desde la vigilancia de signos de gravedad a cambios a ITIAN con menor toxicidad mitocondrial o a ITIAN e IP (figura 3).
- **Hiperlactatemia sintomática grave (HLSG) (3,36):** se intensifican los síntomas con disnea, ictericia y cuadro confusional. Los estudios de imagen ponen de manifiesto hepatomegalia con infiltración grasa y, en algún caso, aumento y edema pancreático. Los estudios anatomopatológicos evidencian una esteatosis hepática aguda micro-macrovesicular con o sin necrosis y escaso infiltrado inflamatorio. Cualquier ITIAN puede estar implicado, pero los más relacionados son d4T y ddl y su asociación en las formas más graves, con un tiempo de tratamiento de 1 a 29 meses. Requiere la suspensión del TAR, tratamiento de soporte y la asociación de complejos polivitamínicos (riboflavina 20 mg, tiamina 100 mg, nicotinamida 200 mg, piridoxina 20 mg, panthenol 20 mg y L-carnitina 1000 mg cada 12 horas iv u oral) (figura 3). A pesar de ello, la mortalidad en las formas graves es muy elevada (33-57%), siendo el valor del lactato > 10 mmol/l el factor pronóstico más importante asociado a mortalidad (3).

**Neuropatía periférica (4,30).** Es el mayor efecto limitante de dosis del d4T y ddl, con una incidencia estimada en monoterapia del 25-17%. Suele afectar a miembros inferiores. En la exploración hay una disminución de la sensibilidad y de los reflejos aquileos. El tratamiento consiste en el cambio a ITIAN no neurotóxicos y se recomienda añadir L-carnitina (1500 mg/12h). En ocasiones se requiere el uso de antidepressivos tricíclicos y analgésicos. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la neuropatía por el VIH y otras drogas neurotóxicas.

**Pancreatitis (4,30).** Se asocia al uso de ddl y d4T. Incluye desde elevaciones asintomáticas de la amilasa hasta la pancreatitis aguda grave y la prevalencia en los pacientes tratados es del 5-23%. Suele revertir tras la interrupción del tratamiento aunque se ha comunicado una mortalidad del 6-17%.

**Miopatía (4,30).** Desde el inicio del TAR la miopatía asociada al AZT ha ocupado un lugar preferente. La incidencia varía del 18 al 40%, suele aparecer tras más de 9 meses de tratamiento y mejora tras la suspensión del AZT. La miocardiopatía es un evento excepcional asociado a AZT, ddC y ddl.

**Citopenias (4,30).** La leucopenia y, sobre todo, la anemia se asocian al AZT. La anemia puede llegar a ser severa y sintomática, requiriendo transfusión de concentrado de hematíes y suspensión de la zidovudina.

Tabla 1. **Criterios diagnósticos de dislipemias\*.**

Lípidos	Óptimo	Deseable	Límite alto	Alto	Muy alto
<b>LDL-C</b>	< 100	100-129	130-159	160-189	≥ 190
<b>CT</b>		< 200	200-239	≥ 240	
<b>HDL-C</b>		≥ 60		< 40**	
<b>TG</b>		< 150	150-199	200-499	> 500

\* Adaptado del NCEP (20). \*\*Bajo

Tabla 2. **Objetivos de LDL-C y cifras umbral para la aplicación de modificaciones terapéuticas\***

Categoría de riesgo	Objetivo LDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl) para iniciar cambios en el estilo de vida	LDL-C (mg/dl) para considerar terapia farmacológica
Coronariopatía o equivalentes riesgo coronario (riesgo a los 10 años > 20%)	< 100	≥ 100	≥130 (100-129: terapia farmacológica opcional)
≥ 2 factores de riesgo (riesgo a los 10 años ≤ 20%)	< 130	≥ 130	Riesgo a los 10 años 10-20%: ≥ 130 Riesgo a los 10 años < 10%: ≥ 160
0-1 factor de riesgo	< 160	≥ 160	≥ 190 160-190: terapia farmacológica opcional

\*Tomado del NCEP (20)

Tabla 3. Tratamiento de la DM tipo 2 / intolerancia a la glucosa en pacientes VIH.

1. Medidas generales: dieta, ejercicio, tabaco, alcohol.
2. TAR: valorar cambio de IP por abacavir o nevirapina.
3. Fármacos:
  - a) Antidiabéticos orales (ADO):
    - sin lipodistrofia: moduladores de absorción de la glucosa (acarbose, miglitol) o estimulantes de la secreción de insulina (sulfonilureas, repaglinida, nateglinida)
    - con lipodistrofia: sensibilizantes a la insulina
    - obesidad central predominante: metformina
    - lipoatrofia periférica predominante: glitazonas (rosiglitazona, pioglitazona)\*
  - b) Insulina: si no control glucémico con ADO

\*ver texto

Tabla 4. Efectos adversos de los ITIAN en relación con toxicidad mitocondrial\*.

<b>Todos los ITIAN</b>	Esteatosis hepática	+++
	Acidosis láctica	+++
	Encefalopatía	+
	Lipodistrofia	±
<b>ddl</b>	Neuropatía periférica	++
	Pancreatitis	+
	Diabetes	±
<b>d4T</b>	Neuropatía periférica	++
	Pancreatitis	±
<b>3TC</b>	Pancreatitis	±
<b>ddC</b>	Neuropatía periférica	++
	Ototoxicidad	±
<b>AZT</b>	Miopatía	+++
	Anemia	+

\* tomada de Kakuda (30)

±: Posible relación con toxicidad mitocondrial

+: datos limitados

++: datos in vitro y algunos in vivo

+++ : datos in vitro e in vivo

Tabla 5. **Síndromes clínicos.**

HLA	HLS	HLSG	HLSG + Hígado graso	± Miopatía	± Pancreatitis	± Neuropatía
Lactato* 2-5	Lactato > 5 ± HCO <sub>3</sub> *>20	Lactato > 5 ± HCO <sub>3</sub> < 20	Lactato >10 ± HCO <sub>3</sub> < 20			
No Síntomas	Debilidad Mialgia Anorexia ↓ Peso	Debilidad Mialgia Anorexia ↓ Peso Taquicardia Taquipnea	Debilidad Mialgia Anorexia ↓ Peso Taquicardia Taquipnea Dolor abdominal Náuseas Vómitos Diarrea ± Fiebre Ictericia Hepatomegalia Encefalopatía ↑ Enzimas hepáticas Alt. coagulación P.diagnósticas: Ecografía TAC  Biopsia hepática	Debilidad Mialgia + ↑ CPK  P. diagnósticas: Biopsia muscular	Dolor + Lipasa ↑ Amilasa  P. diagnósticas: Ecografía TAC	Parestesias Disestesias

**HLA:** hiperlactatemia asintomática. **HLS:** hiperlactatemia sintomática. **HLSG:** hiperlactatemia sintomática grave. \*mmol/l

Figura 1. Factores que participan en el trastorno de la glucosa en pacientes VIH con tratamiento ARV

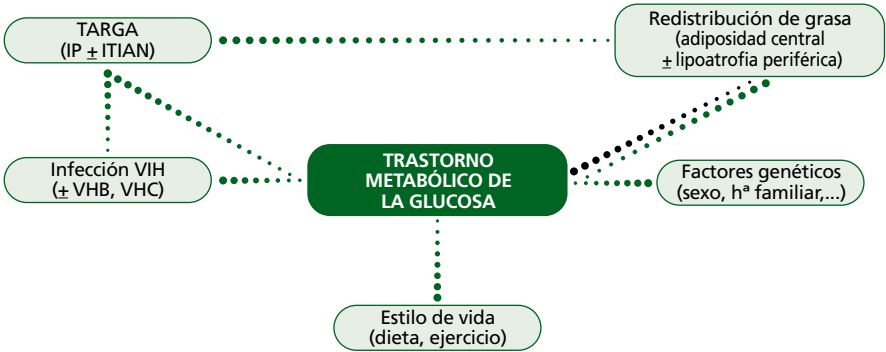
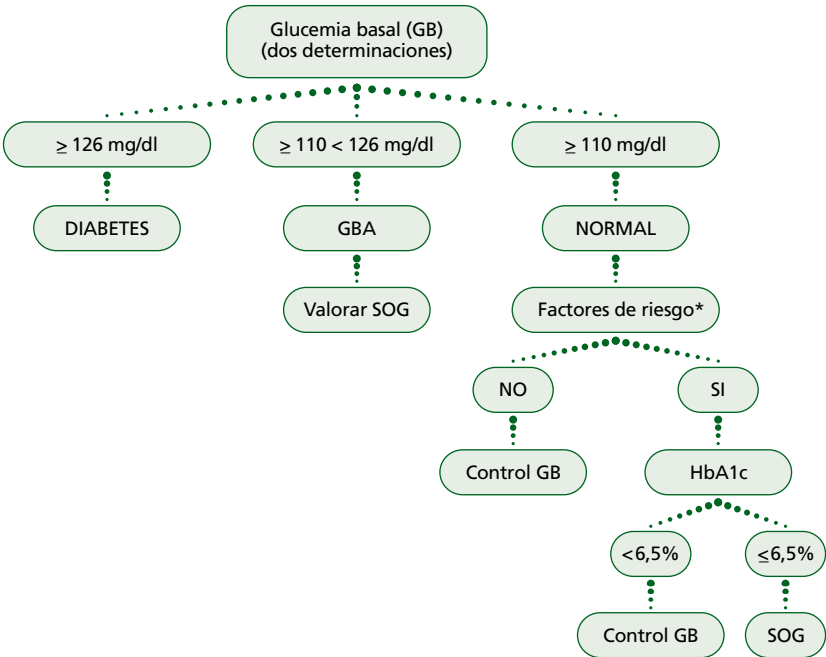
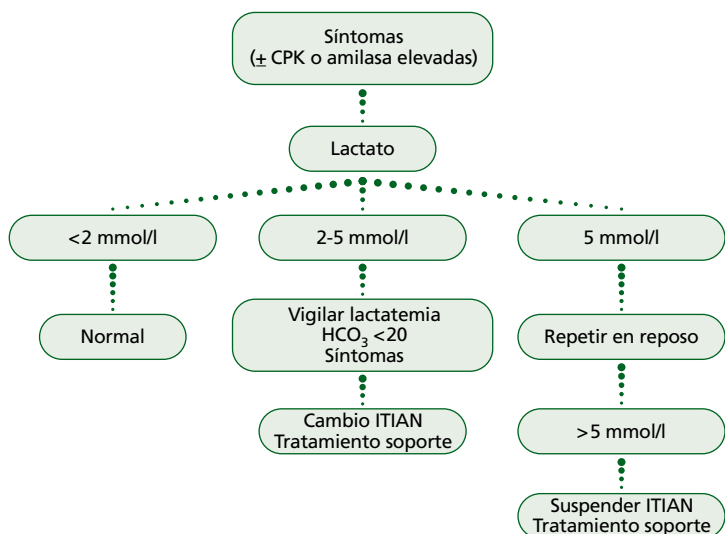


Figura 2. Algoritmo diagnóstico del trastorno de la glucosa en pacientes VIH con tratamiento ARV



GBA: Glucemia basal alterada. SOG: Sobrecarga oral de glucosa. \*Factores de riesgo: dos o más de los siguientes: uso prolongado de IP, redistribución grasa (lipodistrofia), IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, dislipemia, HTA, antecedente de diabetes (gestacional, familiar primer grado).

Figura 3. Manejo diagnóstico-terapéutico de la hiperlactatemia (34)



## Bibliografía

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
2. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving PI. *AIDS* 1998; 12: F51-F58.
3. Falcó V, Rodríguez D, Ribera E, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 838-846.
4. Brinkman K, ter Hofstede H, Burger D, Smeitink J, Koopmans P. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998; 12: 1735-1744.
5. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 PI-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2093-2099.
6. Savès M, Raffi F, Capeau J, et al, and the Antiprotéases Cohorte (APROCO) Study Group. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1396-1405.

## Capítulo 37. Alteraciones metabólicas y toxicidad en pacientes VH con tratamiento antirretroviral

7. Shevitz A, Wanke CA, Falutz J, Kotler P. Clinical perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome: an update [Editorial]. *AIDS* 2001; 15: 1917-1930.
8. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 257-262.
9. Palacios R, Santos J, Ruiz J, Márquez M. Pancreatitis, triglicéridos y TARGA. *Med Clin* 2002; 118: 77.
10. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1045-1052.
11. Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E, et al. Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 416-420.
12. Heath KV, Hogg RS, Singer J, Chan KJ, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG. Antiretroviral treatment patterns and incident HIV-associated morphologic and lipid abnormalities in a population-based cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30: 440-447.
13. Thiébaud R, Daucourt V, Mercié P, et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1482-1487.
14. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. Syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14: F25-F32.
15. Smith KY. Selected metabolic and morphologic complications associated with highly active antiretroviral therapy. *Journal Infect Dis* 2002; 185 (Suppl 2): S123-S127.
16. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 35-43.
17. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: F63-F70.
18. Van der Valk M, Kastelein JJP, Murphy RL, et al, on behalf of the Atlantic Study team. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001; 15: 2407-2414.
19. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 352: 1881-1883.
20. National Cholesterol Education Program. Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 10: 299-313.
21. Actitud ante las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral. Documento de Consenso de Gesida y del Plan Nacional del Sida. <http://www.gesida-seimc.com>
22. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV-seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002; 16: 569-577.

23. Palacios R, Santos J, González M, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the treatment of hypercholesterolemia associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30: 536-537.
24. Palacios R, Santos J, González M, et al. Efficacy and safety of fenofibrate in the treatment of hypertriglyceridemia associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 251-253.
25. Murphy RL, Smith WJ. Switch studies: a review. *HIV Med* 2002; 3: 146-155.
26. Hommes MJ, Romijn JA, Endert E, Eeftinck-Schattenkerk JK, Sauerwein HP. Insulin sensitivity and insulin clearance in human immunodeficiency virus infected men. *Metabolism* 1991; 40:651-6.
27. Walli R, Herfort O, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1 infected patients. *AIDS* 1998; 12: F167-73.
28. Dubé MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000, 31: 1467-1475.
29. Palacios R, Santos J, Ruiz J, González M, Márquez M. Factors associated with the development of diabetes mellitus in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. A case-control study. *AIDS* 2003 (en prensa).
30. Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000; 22:685-708.
31. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (suplemento 1): 5S-19S.
32. Hadigan C, Rabe J, Grinspoon S. Sustained benefits of metformin therapy on markers of cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4611-5.
33. Gelato MC, Mynarcik DC, Quick JL, et al. Improved insulin sensitivity and body fat distribution in HIV-infected patients treated with rosiglitazone: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:163-70.
34. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. *AIDS* 2001; 15: 795-797.
35. Lozano F, Ramayo E, Corzo JE, Gómez-Mateos J. Hiperlactatemia sintomática en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tratados con análogos de nucleósidos. *Med Clin* 2002; 117: 36.
36. Santos J, Palacios R, González M, Ruiz J, Márquez M. Severe lactic acidosis associated with the treatment of HIV-infected patients using nucleoside analogues. *Nutrition and Metabolic Disorders in HIV infection* 2002; 1: 19-24.