

Síndrome de lipodistrofia: nuevo desafío en el tratamiento de la infección por VIH

Núñez M*
González-Lahoz J*

RESUMEN

■ La terapia antirretroviral altamente activa ha mejorado notablemente el pronóstico de los sujetos infectados por el VIH. Sin embargo, estos tratamientos son indefinidos, y se asocian a efectos secundarios que dificultan el manejo de los pacientes. Entre ellos, destacan los trastornos metabólicos, por su prevalencia y por las posibles consecuencias deletéreas. El síndrome de lipodistrofia, es una entidad no bien definida que incluye hiperlipidemia, redistribución de la grasa y resistencia insulínica. Su etiopatogenia no es clara, aunque los inhibidores de la proteasa parecen jugar un papel importante. Los problemas principales que acarrea son, los cosméticos, y el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. El tratamiento de estos trastornos no está bien definido. Aunque algunas de las estrategias intentadas han conseguido mejorías parciales, no disponemos por el momento de tratamiento específico, y el manejo de los enfermos constituye un desafío.

PALABRAS CLAVE: HIV, lipodistrofia, tratamiento antirretroviral.

Inf Ter Sist Nac Salud 2000; 24: 69-72.

INTRODUCCIÓN

La introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART) ha modificado notablemente la evolución clínica de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los regímenes HAART combinan 3 ó más fármacos, que clásicamente incluyen dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (NRTI) y uno o dos inhibidores de la proteasa (IP) (1). Junto a un descenso de la morbi-mortalidad secundaria a infecciones o tumores oportunistas (2) estos tratamientos han determinado la aparición de efectos secundarios que dificultan el manejo de estos enfermos. Dentro de la toxicidad derivada de los fármacos antirretrovirales, los trastornos metabólicos, especialmente de las grasas, representan actualmente un desafío para el tratamiento del paciente VIH positivo. Aunque por el momento carecemos de una definición clara del síndrome de lipodistrofia, bajo

ABSTRACT

■ The use of highly active antiretroviral therapy for the treatment of the HIV infection has caused a significant improvement in the course of this disease. However, these therapies are associated to side effects which make difficult the management of these patients under long-term drug exposure. Among these, several metabolic abnormalities are frequent and may have important negative consequences. The lipodystrophy syndrome is a not well-defined entity which includes hyperlipidemia, fat redistribution and insulin resistance. Its etiopathology is not clear, although the protease inhibitors are thought to play a major role. Besides the distress derived from the cosmetic changes, its impact on the development of cardiovascular disease is a worrisome issue. Several therapeutic strategies tried have improved partially some of the metabolic abnormalities, but an effective and well-defined treatment is lacking. This syndrome represents a management issue that is yet to be optimally resolved.

KEY WORDS: HIV, lipodystrophy, antiretroviral therapy.

este nombre se incluyen tanto alteraciones morfológicas como analíticas.

• CAMBIOS MORFOLÓGICOS

En la tabla I se resumen las alteraciones en la composición corporal en el contexto del síndrome de lipodistrofia comunicadas hasta el momento. Estas manifestaciones se hacen obvias a los 10 -12 meses de iniciar HAART (4). Los cambios más frecuentes observados son un aumento del perímetro abdominal a expensas de aumento de la grasa visceral, y adelgazamiento de las extremidades, reconocido como prominencia de las venas en brazos y piernas. Una proporción no desdeñable de pacientes presenta también cambios en la fisionomía de la cara, fruto de la desaparición del tejido subcutáneo de las mejillas y de la región nasolabial. Otros cambios corporales objetivados con relativa frecuencia incluyen un aumento de la almohadilla grasa dorsocervical ("joroba de búfalo") y, en mujeres, un crecimiento anómalo de las mamas. Aparte de las consecuencias estéticas, estos acúmulos

(*) Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid.

de grasa pueden ocasionar síntomas por ocupación de espacio como cefaleas, pérdida del movimiento normal del cuello, insomnio y dispepsia, entre otros.

TABLA I

ALTERACIONES DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN EL SÍNDROME DE LIPODISTROFIA*

(*) Tomada de (3).

• **ALTERACIONES ANALÍTICAS**

La propia infección por VIH se asocia a trastornos del metabolismo lipídico, que fueron reconocidos mucho antes de la introducción de tratamientos antirretrovirales. Sin embargo, el patrón de alteraciones en los lípidos plasmáticos observado en los pacientes que toman IP es completamente distinto, como queda reflejado en la tabla II. Los cambios que se producen con HAART incluyen elevación de los triglicéridos (TG), del colesterol total y de las fracciones VLDL y LDL y descenso de la fracción HDL (3). Por otra parte, algunos pacientes presentan además resistencia a la insulina, con intolerancia a la glucosa o no (más frecuentemente).

TABLA II

ALTERACIONES EN LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS*

	INFECCIÓN VIH	SÍNDROME DE LIPODISTROFIA
Triglicéridos (TG)	Aumento	Aumento
Colesterol total	Disminución	Aumento
Colesterol VLDL	Disminución	Aumento
Colesterol LDL	Disminución	Aumento
Colesterol HDL	Disminución	Disminución

(*) Tomada de (3).

DEFINICIÓN DEL SÍNDROME Y ETIOPATOGENIA

La falta de definición de caso es un obstáculo importante para comprender este síndrome. Si bien las alteraciones en la distribución de la grasa corporal, hiperlipidemia y resistencia a la insulina se han considerado los componentes fundamentales del problema, estas anomalías no coexisten en todos los pacientes, y se observan diversas combinaciones de trastornos. No hay criterios cuantitativos objetivos para el diagnóstico de lipodistrofia. De hecho, la mayoría de los investigadores han utilizado el *reconocimiento subjetivo* de los *cambios morfológicos* como criterio principal para el diagnóstico. Las obvias variaciones en los criterios diagnósticos utilizados por distintos autores pueden explicar en parte, la disparidad en las cifras de prevalencia comunicadas (5%-75%) (3). Otro factor de confusión sea probablemente la influencia del factor tiempo para el desarrollo del síndrome. Así, la prevalencia es más alta en estudios con períodos de seguimiento más largos (4).

La causa de estos trastornos metabólicos y morfológicos es desconocida por el momento. Hay dos hipótesis principales para explicar dichos cambios:

- 1) representan un efecto secundario de los IP, ó
- 2) se relacionan indirectamente con el tratamiento, y de alguna forma son desenmascarados por algún efecto de los IP, tal como la supresión de replicación viral o la reconstitución inmune.

Hay datos a favor y en contra de ambas hipótesis, que de hecho pueden no ser excluyentes.

Respecto al papel de los IP, estudios in vitro han objetivado un efecto inhibidor del crecimiento o promotor de la lisis de los adipocitos (lenhard666), e interferencias con las vías de señal del ácido retinoico, elemento fundamental para la normal diferenciación, crecimiento, captación de grasa y supervivencia de los adipocitos (lenhard665). Por otra parte, se ha visto que la actividad de la lipoproteinlipasa, enzima que libera ácidos grasos libres a partir de TG circulantes permitiendo su ulterior captación por los adipocitos para almacenamiento graso, estaba reducida casi en un 50% en un pequeño número de sujetos en tratamiento con IP (Baril).

Aparte de la observación de que algunos individuos en tratamiento con regímenes que no contienen IP pueden presentar también cambios en la distribución grasa, a favor de la segunda hipótesis está la correlación observada en algunos estudios entre los

niveles plasmáticos de RNA del HIV y la grasa corporal medida por antropometría (Engelson).

En cuanto al papel que puedan tener los inhibidores de la transcriptasa inversa en el desarrollo del síndrome de lipodistrofia, no está claro por el momento. El mecanismo por el que pudieran estar implicados sería el de toxicidad mitocondrial (5,6). Por otra parte, el síndrome puede representar un espectro de anomalías más que una entidad única (3,6).

IMPLICACIONES CLÍNICAS

Aparte de los efectos negativos de tipo cosmético, las consecuencias de las alteraciones metabólicas propias del síndrome de lipodistrofia son inciertas. La mayor preocupación es el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, asociada a trastornos metabólicos y de obesidad troncal en otros contextos (7). Se han comunicado varios casos de pacientes con enfermedad coronaria sintomática avanzada, (algunos de los cuales sufrió infarto de miocardio) en varones menores de 40 años HIV(+) en tratamiento con IP (8,9). Dos de los pacientes habían presentado un notable incremento de colesterol total y TG (uno con fracción HDL muy baja) tras iniciar tratamiento con IP (8).

Por otra parte, el aumento de los TG plasmáticos asociado a HAART se ha visto que puede ocasionar pancreatitis severa (10,11).

MANEJO DEL SÍNDROME DE LIPODISTROFIA

A falta de un tratamiento específico para el síndrome de lipodistrofia, son muchas las preguntas planteadas en torno al manejo de los pacientes afectados. La primera cuestiona la idoneidad del uso de IP. Si son estos los mayores determinantes de la aparición de este síndrome, el balance riesgo-beneficio no sería tan claro para pacientes en estadios tempranos de la infección por VIH con buena función inmune.

Otra cuestión es la reversibilidad de las alteraciones. Varios estudios han evaluado el impacto de la suspensión de los IP y cambio a regímenes que no contienen estos fármacos, fundamentalmente sustitución por inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos. Aunque los autores objetivaron mejoría de los niveles de lípidos plasmáticos en algunos pacientes (12-14), normalización de los mismos no es la norma, y una modificación de los cambios morfológicos no se ha documentado de forma clara por el momento.

En cuanto a tratamientos específicos, se han ensayado dieta, ejercicio, gemfibrozilo (para hipertriglicéridemia), atorvastatina (para hipercolesterolemia),

metformina, troglitazona (un sensibilizador de insulina y promotor de la adipogénesis) y hormona de crecimiento (un agente lipolítico) (15-18). Los resultados han sido variables, y hay que enfatizar que todos estos estudios han sido pequeños y no controlados.

La instauración de dieta pobre en grasas y el ejercicio físico se mostraron ineficaces en el tratamiento de las hiperlipidemias en un estudio realizado por Henry y colaboradores. La combinación de gemfibrozilo y atorvastatina, por el contrario, lograron reducir los niveles plasmáticos de lípidos a valores normales en un 50% de los pacientes (15). El gemfibrozilo está indicado sobre todo cuando hay hipertriglicéridemia aislada. Cuando también hay una elevación de los niveles de colesterol, el uso de estatinas como hipolipemiantes puede ser más apropiado. Puesto que comparten sistema enzimático de metabolización en el hígado, las interacciones farmacológicas con los IPs y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos son frecuentes. La pravastatina es la estatina que tiene menos interacciones con los fármacos antirretrovirales.

La hormona de crecimiento recombinante humana, incrementó la masa muscular y mejoró los trastornos de redistribución grasa, en un estudio de tres meses de duración que incluyó 10 pacientes (19). Sin embargo, el efecto beneficioso de la hormona de crecimiento parece ser solo transitorio, reapareciendo los cambios grasos una vez se interrumpe su administración (20).

Pacientes tratados con metformina experimentaron una reducción de la resistencia insulínica y del acúmulo de grasa central pero a expensas de una pérdida de peso de 2 Kg (16). Del mismo modo, el uso de 400 mg/día de troglitazona mejoró la hiperglucemia en seis pacientes en tratamiento con IP pero no modificó los niveles lipídicos plasmáticos. Los efectos sobre la grasa corporal y resistencia insulínica fueron variables en dicho estudio (17).

Por último, la cirugía plástica es otro recurso que se está utilizando para el tratamiento de los cambios morfológicos de la lipodistrofia en casos seleccionados. La resección quirúrgica de acúmulos de grasa antiestéticos es la intervención más frecuente, siendo menos comunes los implantes de grasa y silicona en las mejillas.

En suma, el tratamiento de los trastornos que aparecen en el síndrome de lipodistrofia asociada a los tratamientos antirretrovirales es problemático. A pesar de que se han ensayado numerosas opciones terapéuticas, los resultados obtenidos hasta ahora distan de ser satisfactorios. A falta de pautas terapéuticas bien definidas, el manejo de estos enfermos depende en gran medida del criterio del especialista en VIH. Actualmente hay varios estudios en marcha que

podrían aclarar algunas de las cuestiones etiopatogénicas y terapéuticas que este síndrome plantea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anon. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *Ann Intern Med* 1998; 128:1079-1100.
2. Palella FJ Jr, 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.
3. Kotler D. Update on lipid abnormalities and cardiovascular complications in HIV infection. Medscape HIV/AIDS Treatment Updates 1998. En: <http://www.medscape.com>
4. Carr A, Samaras K, Burton S, *et al.* A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:F51-F58.
5. Lenhard J, Weiel J, Paulik M, *et al.* HIV protease inhibitors block adipogenesis and increase lipolysis in vitro. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January-February 1999 [abstract 666].
6. Lenhard J, Weiel J, Paulik M, *et al.* Indinavir enhances retinoic acid signaling; nelfinavir, saquinavir and ritonavir inhibit retinoid effects in vitro. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January-February 1999 [abstract 665].
7. Baril L, Idhammou A, Beucler I *et al.* Are the decreased lipolytic enzyme activities responsible for the hypertriglyceridemia in PI-treated patients?. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January-February 1999 [abstract 664].
8. Engelson E, Kotler D, Tan Y *et al.* Altered body fat distribution in HIV infected men and women. 12th world AIDS Conference. Geneva, Switzerland 1998 [abstract 32181].
9. Lo J, Mulligan K, Tai V, Algren H, Schambelan M. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351:867-870.
10. Wanke C. Epidemiological and clinical aspects of the metabolic complications of HIV infection. The fat redistribution syndrome. *AIDS* 1999; 13:1287-1293.
11. Spiegelman D, Israel R, Bouchard C, Willett W. Abdominal fat mass, percent body fat, and body fat distribution: which is the real determinant of blood pressure and glucose. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:1033-1044.
12. Henry K, Melroe H, Huebsch J, *et al.* Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351:1328.
13. Henry K, Melroe H, Huebsch J, *et al.* Lipid abnormalities associated with use of protease inhibitors: prevalence, clinical sequelae, and treatment. 12th World AIDS Conference. Geneva, June 1998 [abstract 12319].
14. Stricker R, Man K, Bouvier D, Goldberg D, Mendiola A. Pancreatorenal syndrome associated with combination antiretroviral therapy in HIV infection. *Lancet* 1997; 349:1745-1746.
15. Perry R, Cushing H, Deeg M, Price M. Ritonavir, triglycerides and pancreatitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28:161-162.
16. Carr A, Thorisdottir A, Samaras K *et al.* Reversibility of protease inhibitor (PI) lipodystrophy syndrome on stopping PIs or switching to nelfinavir. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January-February 1999 [abstract 668].
17. Moyle G, Baldwin C, Dent N, *et al.* Management of indinavir-associated metabolic changes by substitution with efavirenz in virologically controlled HIV(+) persons. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January-February 1999 [abstract 669].
18. Martínez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, and Gatell J. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999;13:805-810.
19. Henry K, Melroe H, Huebsch J *et al.* Experience with the National Cholesterol Education Program (NCEP) guidelines for the identification and treatment of protease inhibitor lipid abnormalities: results of a prospective study. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January-February 1999 [abstract 671].
20. Saint-Marc T, Touraine J. Effects of metformin on insulin resistance and central adiposity in patients receiving effective protease inhibitor (PI). 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January-February 1999 [abstract 672].
21. Walli R, Michl G, Bogner J *et al.* Effects of the PPAR-Activator troglitazone on protease inhibitor associated peripheral insulin resistance. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January-February 1999 [abstract 673].
22. Torres R, Unger K. The effect of recombinant human growth hormone on protease inhibitor-associated fat maldistribution syndrome. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January-February 1999 [abstract 675].
23. Wanke C, Gerrior jul, Kantaros J, Coakley E and Albrecht M. Recombinant human growth hormone improves the fat redistribution syndrome (lipodystrophy) in patients with HIV. *AIDS* 1999;13:2099-2103.
24. Mauss S, Wolf E, Jaeger H. Reversal of protease inhibitor-related visceral abdominal fat accumulation with recombinant human growth hormone. *Ann Intern Med* 1999;131:81-87.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA RECOMENDADA EN CASTELLANO:

- Hanna L. Anormalidades de la grasa corporal: Más que lipodistrofia. Boletín de Tratamientos Experimentales Contra el SIDA. Febrero 1999. En: <http://www.sfaf.org/tratamiento/betaespañol/s299>.