

RECOMENDACIONES SOBRE ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH (Marzo 2009)

Grupo de expertos de GEAM, GESIDA y la Secretaría del Plan nacional sobre el sida

GEAM. Grupo de Estudio de Alteraciones Metabólicas en Sida
GESIDA. Grupo de Estudio de Sida
SPNS. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida



COORDINADORES DEL PANEL

Rosa Polo. Secretaría Plan Nacional sobre el Sida. Madrid

Jesús Sanz Sanz Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Enric Pedrol. Hospital de Sant Pau i Santa Tecla. Tarragona.

MIEMBROS DEL PANEL

Julia Alvarez. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá Henares, Madrid

Victor Asensi. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Dolores Cánoves Hospital General. Valencia

Rosa Castillo Rabaneda Hospital Universitario La Paz de Madrid

Julio Collazos Hospital de Gladácano-Usánsolo, Vizcaya

Pere Domingo Hospital San Pau, Barcelona

Vicente Estrada Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid

Carmina R. Fumaz. Fundació Lluita contra la Sida- Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

María José Galindo Hospital Clínico Universitario. Valencia

Illuminada García Polo. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

Carmen Gómez Candela Hospital Universitario La Paz de Madrid

Félix Gutierrez. Hospital General Universitario de Elche.

José Lopez Aldeguer. Hospital La Fé. Valencia

Jaime Locutura. Hospital General Yagüe. Burgos

Fernando Lozano. Hospital Universitario de Valme, Sevilla

Esteban Martinez. Hospital Clinic. Barcelona

Javier Pascua. Complejo hospitalario de Cáceres.

Enrique Ortega. Hospital Universitario Valencia

Joaquín Portilla Hospital San Joan. Alicante

María Vazquez. Plan Nacional sobre sida. Madrid.

Miguel Angel Von Wichmman. Hospital Donosita. San Sebastian

Este documento está avalado por el Consejo Asesor del Plan Nacional sobre el sida

Agradecimientos:

Queremos agradecer las aportaciones y opiniones de los doctores Pedro Ferrer, Marta Forn, Francisco Ledesma, Pablo Ryan y José Verdejo que han contribuido a enriquecer o matizar el documento.

Recomendaciones de GEAM, GESIDA y SPNS sobre alteraciones metabólicas en pacientes con infección por el VIH. (Marzo de 2009)

ABREVIATURAS UTILIZADAS

ABC: Abacavir	LAF Lipoatrofia facial
ADA: Asociación Americana de Diabetes	LH: Liperhipertrofia
AESAN: Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición	LOS: Lesión orgánica subclínica
AN: Inhibidores de Transcriptasa Inversa	LPV: Lopinavir
Análogos de Nucleósidos	MVC: Maraviroc
ARV: Antirretrovirales	NA: Inhibidores de Transcriptasa Inversa
ATV: Atazanavir	No Análogos de Nucleósidos
AZT: Zidovudina	NAOS: Nutrición, Actividad Física, Prevención de la Obesidad (Estrategia)
BIA: Bioimpedancia	NVP: Nevirapina
DASH: Aproximación Dietética para frenar Hipertensión (Dietary Approach to Stop Hipertensión)	OMS: Organización Mundial de la Salud
DEXA: Densitometría radiológica de doble energía	PA: Presión Arterial
DHA: ácido docosaexanoico	PREDIMED: Prevención con Dieta Mediterránea
DM: Diabetes Mellitas	RCV: Riesgo CardioVascular
DMO: densidad Mineral Osea	RGC: Redistribución de Grasa Corporal
d4T: Estavudina	RI: Resistencia Insulínica
ddl: Didanosina	RN: Recién Nacido
DRV: Darunavir	RIVAGE: Dieta Mediterránea, Riesgo Cardiovascular y Polimorfismos Genéticos
ECNT: Enfermedades Crónicas No Transmisibles	RMN: Resonancia Magnética Nuclear
ECV: Enfermedad CardioVascular	RTG: Raltegravir
*EEUU: Estados Unidos	RTV: Ritonavir
EFV: Efavirenz	SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
EHNA: Esteatosis Hepática No Alcohólica	SENC: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria
EPA: ácido eicosapentanoico	SLD: Síndrome de Lipodistrofia
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	SM: Síndrome Metabólico
ETV: Etravirina	SQV: Saquinavir
FDA: Agencia Estadounidense del Medicamento	TAC: Tomografía Axial Computerizada
FRCV: Factores de Riesgo CardioVascular	TARV: Tratamiento Antirretroviral
FTC: Emtricitabina	TARGA: Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad
GB: Glucemia Basal	TDF : Tenofovir
GBA: Glucemia Basal Alterada	TG: Triglicéridos
GIM: Grosor íntima-media carotídeo	TNF: Factor de Necrosis Tumoral
GLUT-4: Enzima transportadora de la glucosa	TSOG: Test de Sobrecarga Oral a la Glucosa
HOMA-R: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance	UAL: Liposucción Asistida por Ultrasonidos
HTA: Hipertensión Arterial	US: Estados Unidos (en inglés United States)
IAM: Infarto Agudo de Miocardio	VHB: Virus de la Hepatitis B
IMC: Índice de Masa Corporal	VHC: Virus de la Hepatitis C
IOTF: Grupo de Trabajo Internacional en Obesidad (internacional Obesity Task Force)	VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana
IP: Inhibidores de la Proteasa	WHO/FAO: Organización Mundial de la Salud/ Organización para la Agricultura y la Alimentación
IP/r: Inhibidores de la Proteasa potenciados con ritonavir	VPN: Valor Predictivo Negativo
ITB: Índice Tobillo-Brazo	VPP: Valor Predictivo Positivo
ITG: Intolerancia a la Glucosa	ZDV: Zidovudina
LA: Lipoatrofia	3TC: Lamivudina

INDICE:

0- Introducción

1.- Patogenia del Síndrome de Lipodistrofia asociado a la infección por el VIH- 1 y al tratamiento antirretroviral de gran actividad.

2.- Estilo de vida saludable.

3.- Alteraciones de la Distribución de la Grasa Corporal.

4.- Alteraciones del Metabolismo Hidrocarbonado (de la Glucosa).

5.- Alteraciones del Metabolismo Lipídico.

6.- Hipertensión Arterial.

7.- Riesgo cardiovascular.

8.- Alteraciones del Metabolismo Óseo.

9.- Alteraciones del metabolismo del lactato.

10.- Disfunción sexual y Alteraciones hormonales.

11.- Repercusión hepática de las alteraciones metabólicas. Esteatohepatitis no alcohólica.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de las alteraciones metabólicas y sus consecuencias en la población general, han permitido desarrollar los criterios de actuación para su manejo. A finales de los años 90 se comenzó a observar la presencia de alteraciones metabólicas en los pacientes con infección por el VIH. Si bien inicialmente pareció una entidad rara y poco prevalente, en poco tiempo se hizo más frecuente en aquellos pacientes que recibían tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Actualmente sigue sin existir una definición consensuada sobre el Síndrome de Lipodistrofia y aunque se ha puesto en evidencia su origen multifactorial persiste el desconocimiento sobre la etiopatogenia del mismo. Este síndrome que engloba la lipoatrofia, lipohipertrofia y cuadros mixtos, tiene una gran repercusión física y psíquica en la vida de los pacientes con infección por VIH, que conviven con cambios importantes en su fisonomía e imagen corporal y que condicionan su calidad de vida.

Desde la primera edición de las Recomendaciones sobre alteraciones metabólicas en pacientes con infección por el VIH y gracias a la investigación básica, epidemiológica y clínica se ha avanzado en la prevención y tratamiento del síndrome de lipodistrofia – particularmente en el caso de lipoatrofia - hecho de extrema utilidad habida cuenta que una vez instaurado el síndrome es irreversible, sin que se haya encontrado hasta el momento un tratamiento eficaz que revierta totalmente dicho cuadro. Sólo el tratamiento quirúrgico ha demostrado eficacia a corto plazo lo que se traduce en un incremento importante en la autoestima del paciente y en la consecuente mejora de su calidad de vida. La presencia de nuevos fármacos antirretrovirales con mejor perfil metabólico induce a pensar en una disminución de la prevalencia del Síndrome de Lipodistrofia a medio y largo plazo.

Por otro lado la importancia de las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, lipídico, óseo, y sus repercusiones en aparatos y sistemas en los pacientes con infección por VIH requiere de un estudio particularizado y actualización continua. A los factores de riesgo presentes en población general, se añaden los propios de la infección y/o del tratamiento antirretroviral que obligan a la adecuación de las pautas terapéuticas con los fármacos antirretrovirales actualmente disponibles y con un mejor perfil metabólico.

Sí es cierto que, mientras no se demuestre lo contrario, y al margen de su etiopatogenia, las alteraciones metabólicas más comunes de los pacientes con infección por el VIH (resistencia a la insulina, diabetes, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia u osteopenia), así como otros factores de riesgo vascular como la hipertensión arterial, deben tratarse según directrices similares a las de la población general y continúa siendo esencial insistir en medidas encaminadas a estilos de vida más saludables (ejercicio físico, hábitos dietéticos,...) y reducir factores añadidos como el tabaquismo o el consumo de alcohol.

Las alteraciones morfológicas y metabólicas continúan planteando retos en el manejo clínico de la infección por el VIH, no sólo por que suponen modificaciones en los esquemas terapéuticos, sino por que también ha obligado al incluir el perfil metabólicos en el diseño de nuevos fármacos.

Los capítulos de este documento contienen información práctica desde el punto de vista asistencial, relativa a las principales alteraciones metabólicas que se producen en la infección por el VIH.

Los autores del documento son médicos de reconocida experiencia y prestigio en el tema correspondiente, que han puesto sus conocimientos y experiencia clínica al servicio del conjunto de profesionales que atienden pacientes con infección por el VIH. Esta actualización tiene vocación de servir de instrumento práctico, actualizado y aplicable en la atención médica. En la medida en que la evidencia científica provea nuevos conocimientos en este campo en el futuro, se elaborarán nuevas ediciones.

Las recomendaciones contenidas en este texto siguen los **niveles de recomendación** basados en la procedencia de los datos que han sustentado las sugerencias e indicaciones de actuación del documento. Los dos primeros capítulos no incluyen recomendaciones en sentido estricto.

Se utiliza la guía IDSA cuando el nivel de evidencia lo permite. Así la fuerza de la recomendación es:

Nivel A: Buen nivel de evidencia para apoyar la recomendación de uso

Nivel B: Moderado nivel de evidencia para apoyar la recomendación de uso

Nivel C: Escasa evidencia para apoyar la recomendación

La calidad de la recomendación se sustenta en los siguientes grados:

I: Evidencia de más de 1 ensayo controlado correctamente aleatorizado

II: evidencia de más de 1 ensayo sin aleatorizar, estudios de cohortes o de casos y controles, o series temporales múltiples

III: Evidencia de opiniones de expertos, paneles basados en la experiencia clínica o estudios descriptivos

1.- PATOGENIA DEL SÍNDROME DE LIPODISTROFIA ASOCIADO A INFECCIÓN POR EL VIH

1.1 Introducción

El síndrome de lipodistrofia (SLD) asociado a la infección por VIH-1 se ha convertido en la complicación más importante de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) por su incidencia, por su relación con un mayor riesgo de aparición de acontecimientos cardiovasculares y por el malestar y estigmatización que suponen los cambios de la figura corporal. A pesar del empeño puesto en la investigación del SLD, su patogenia sigue siendo poco conocida.

A raíz de la relación temporal entre el comienzo del uso de TARGA y la aparición de los primeros casos de SLD asociado a infección por VIH, inicialmente se pensó que el tratamiento constituía la única causa del síndrome. Sin embargo, a medida que se ha ido teniendo un mayor conocimiento de la patogenia, se ha puesto de manifiesto su origen multifactorial.

Desde el punto de vista morfológico, se producen dos alteraciones importantes: la lipoatrofia (LA) y la lipohipertrofia (LH), en las que probablemente existen mecanismos patogénicos diferenciales.

Desde un punto de vista simplista, al menos son tres los factores que desempeñan un papel importante en la patogenia del SLD asociado a infección por VIH: el paciente, el virus y los fármacos antirretrovirales que recibe.

1.2 LIPOATROFIA

1.2.1. El paciente: factores intrínsecos del huésped

Desde el inicio de la descripción clínica de los síndromes de redistribución de la grasa corporal (RGC), los estudios epidemiológicos identificaron los factores intrínsecos del huésped que determinaban la probabilidad de aparición tanto de la LA como de la LH. Los factores de riesgo para la lipoatrofia identificados de forma más sistemática son la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) basal y el grupo étnico. Se han descrito al menos dos polimorfismos genéticos que influyen en la incidencia de los cambios lipodistróficos que se producen en pacientes infectados por VIH-1: uno en el gen promotor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y, otro, en el gen de la resistina.

1.2.2 El virus: factores relacionados con la infección por VIH-1

La infección por VIH-1 se encuentra muy extendida en las células del organismo. Sin embargo, existe cierta controversia en relación con la capacidad del VIH-1 para infectar los adipocitos, a pesar de que in vitro se ha realizado. En muestras obtenidas de pacientes infectados por VIH-1 no expuestos a fármacos antirretrovirales (ARV), se observó una disminución de la expresión de los componentes de la cadena respiratoria mitocondrial, tanto los codificados por el ADN mitocondrial como por el nuclear.

Las características distintivas de los cambios que experimenta el tejido adiposo en pacientes sin TARV previo son: la disminución de los factores que regulan positivamente la adipogénesis (la proteína nuclear de unión C/EBP α y el receptor y activado por el precursor peroxisómico PPAR γ), el aumento de los factores negativos (factor preadipocítico pref-1), la disminución de la expresión de genes metabólicos (de la lipoproteína lipasa y del transportador de glucosa GLUT4) y de las adipocinas “tróficas” (adiponectina y leptina).

En esta situación, la expresión de marcadores de inflamación, como el TNF- α y la β_2 -microglobulina, se encuentra muy aumentada.

En resumen, la infección por HIV-1 *per se* o por sus consecuencias, lleva a una importante disminución de la expresión de los genes que participan en la adipogénesis y a un incremento de la expresión de los genes que participan en la lipólisis, así como un aumento de los marcadores de inflamación en el tejido adiposo. Los estudios epidemiológicos señalaron sistemáticamente el estadio de la enfermedad producida por VIH-1 (o diagnóstico de sida) como un factor de riesgo para el desarrollo de la lipoatrofia y también, aunque menos sistemáticamente, el recuento inicial de células CD4 y el número de copias del ARN del VIH-1.

1.2.3 Los fármacos: factores farmacológicos

Los datos epidemiológicos, clínicos y experimentales que relacionan el uso de fármacos ARV con la aparición de los síndromes de RGC son incuestionables; sin embargo, los mecanismos esenciales que conducen a su aparición sólo se han descrito parcialmente. Se admite que cada familia de fármacos actúa por un mecanismo común, aunque existen diferencias importantes entre los componentes de una misma familia.

En relación a los *Inhibidores de la transcriptasa inversa Análogos de Nucleósidos (AN)*, muchos investigadores asumen que el principal mecanismo de toxicidad de estos compuestos tiene que ver con la capacidad de inhibir la ADN-

polimerasa gamma, lo que conlleva a una disfunción mitocondrial. Además,, se ha demostrado que los AN influyen de forma negativa sobre la adipogénesis, la sensibilidad a la insulina y la secreción de adipocinas.

En líneas generales, lo mismo ocurre con los *Inhibidores de la proteasa (IP)* aunque con algunas diferencias: su influencia es más intensa sobre la diferenciación de los adipocitos y es menos importante sobre la función mitocondrial. Además, los IP, con excepción del atazanavir y probablemente darunavir/r -para el que se dispone de información a 28 días y a dosis 800/100⁻¹, ejercen un efecto sobre la sensibilidad a la insulina en el que participa la inhibición de los canales del transportador de glucosa GLUT4.

La confluencia de los mecanismos de toxicidad de los AN y de los IP podría explicar los efectos aditivos o incluso sinérgicos observados *in vivo* al combinar ambas clases de compuestos.

Hasta hace poco, los *Inhibidores de la transcriptasa inversa No Análogos de los Nucleósidos (NA)* se consideraban seguros en relación con el tejido adiposo; sin embargo, los resultados del estudio ACTG5142 revelan el posible papel desempeñado por el efavirenz (EFV) en la patogenia de la lipoatrofia. No obstante, existen escasos datos experimentales (de hecho, se limitan sólo a 1 estudio) que demuestran los efectos antiadipogénicos de dosis elevadas de EFV mediante un mecanismo molecular similar al descrito para los IP, es decir, un efecto en el que se produce una alteración de la localización nuclear de las proteínas de unión al elemento regulador de los esteroides (SREBP por sus siglas en inglés).

No existen indicios de que los *Inhibidores de la fusión* produzcan efectos perjudiciales sobre el metabolismo en el adipocito. En lo que respecta a las nuevas familias de fármacos ARV, todavía no se han realizado los estudios correspondientes, si bien no se prevé que el uso de los inhibidores de la integrasa tenga efectos graves en las características biológicas de los adipocitos, debido a la falta de similitud de las enzimas celulares sobre las que actúan, mientras que, por otra parte, aún debe investigarse el efecto de los antagonistas del receptor de quimiocinas CCR5.

En resumen, los AN, los IP e, hipotéticamente, el EFV parecen modificar la adipogénesis, promover la lipólisis y la apoptosis de los adipocitos y afectar de forma decisiva las funciones secretoras de las células adiposas. Además, los AN y los IP también favorecen el desarrollo de la resistencia a la insulina.

El efecto global de todos estos mecanismos conducirá a una reducción del número o del tamaño de los adipocitos o la combinación de ambos , dando lugar a la aparición de lipoatrofia.

1.3 LIPOHIPERTROFIA

El conocimiento sobre su patogenia es limitado. Se han descrito distintos factores de riesgo para el desarrollo de la adiposidad visceral, en general similares, o quizá idénticos, a los implicados en la patogenia de la lipoatrofia (edad, sexo, IMC inicial, etc.). Los mecanismos exactos que conducen a la adiposidad visceral son en gran parte desconocidos, si bien se ha demostrado que los ARV ejercen efectos característicos sobre los depósitos de tejido adiposo visceral y subcutáneo.

Se ha estudiado de forma más exhaustiva la hipertrofia del tejido adiposo en la almohadilla dorsocervical y en otras zonas del cuerpo y se ha observado que los adipocitos de esas regiones presentan un fenotipo de grasa parda. El análisis de la expresión génica en muestras de tejido obtenidas de acúmulos de grasa en la parte posterior del cuello puso de manifiesto la ausencia de rasgos de inflamación, mientras que el bajo contenido en ADN mitocondrial y la presencia de marcadores de alteración de la adipogénesis fueron similares a los observados en la grasa subcutánea. Además, en el tejido adiposo de esta zona se han detectado marcadores de un estado de proliferación alto.

2.- ESTILO DE VIDA SALUDABLE

2.1 INTRODUCCIÓN

Antes, el 30% de las muertes anuales a nivel mundial se debían a enfermedades infecciosas² (OMS, Ginebra 2005), pero ahora han dejado de ser el primer factor de riesgo para la salud, pasando a ser sustituidas por estas enfermedades crónicas, de gran trascendencia por su elevada morbi-mortalidad. Por ello se impone cada vez más la necesidad de un cambio hacia una medicina más preventiva que curativa, con una adecuada intervención sociosanitaria dirigida a la prevención y protección de las prácticas de riesgo, favoreciendo la promoción y la educación sanitarias.

La Organización Mundial de la Salud (OMS)(1998) define los estilos de vida, como la forma de vida que se basa en patrones de comportamiento identificables, determinados por la interacción entre las características personales individuales, las interacciones sociales y las

condiciones de vida socioeconómicas y ambientales. Los cambios en el estilo de vida, no se deben sólo a la aplicación del consejo médico, sino a una modificación social e histórica en las condiciones ambientales, sociales y materiales que afectan a la vida cotidiana.

Las políticas sanitarias en el mundo buscan disminuir las tasas de mortalidad prematura y aumentar la esperanza y la calidad de vida, mediante la elaboración de planes nacionales adaptados al entorno y a las características de cada población, con el objetivo de concienciar sobre la influencia que la alimentación y el ejercicio físico tienen sobre la salud, promover hábitos saludables y favorecer la investigación sobre la dieta y el ejercicio.

2.2 ALIMENTACIÓN SALUDABLE

La Guía de la Alimentación Saludable, recopila el conocimiento actual sobre el papel de la alimentación en la salud a través de un conjunto de consejos básicos que, de manera educativa, intenta lograr que la población española conozca en qué consiste una alimentación equilibrada, para promocionar la salud y prevenir la enfermedad. Esta guía incluye la nueva pirámide de la alimentación (Figura 1), elaborada por la Sociedad de Nutrición Comunitaria³.

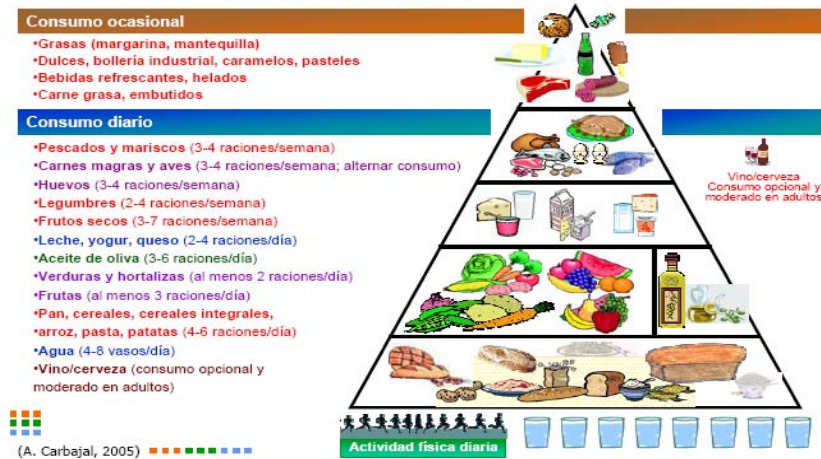
La variedad alimentaria es un elemento fundamental en estas recomendaciones, aunque si se asocia a un elevado consumo energético puede favorecer el desarrollo de obesidad. En España, cerca del 40% de la población no se ajusta mínimamente a las recomendaciones básicas y un 10% no sigue ninguna.

La alimentación, es un determinante de la salud, del crecimiento y del desarrollo de las personas y debe aportar a cada individuo todos los nutrientes necesarios para cubrir sus requerimientos nutricionales que están en función de factores como el sexo, la edad, el estado fisiológico (embarazo, lactancia, crecimiento), la composición corporal, la actividad física y las características específicas de cada individuo.

Figura 1. Pirámide de Alimentación Saludable

Dieta Mediterránea

Pirámide de la Alimentación Saludable (SENC, 2004)



2.2.1 Objetivos de una alimentación saludable:

- Suministrar suficientes nutrientes con funciones plásticas y reguladoras, capaces de mantener los procesos metabólicos necesarios.
- Mantener o alcanzar el peso dentro de rangos de normalidad.
- Mantener el equilibrio entre las cantidades de cada uno de los nutrientes. Es recomendable un aporte de hidratos de carbono del 55-60% del aporte calórico total; de grasas no superior al 25-30% de las calorías diarias, un 12-18% en forma de proteínas de alto valor biológico y la cantidad de fibra debe oscilar entre 25-30 g /día.
- Favorecer el buen estado de salud y reducir el riesgo de enfermedades crónicas relacionadas con la alimentación.

2.2.2 Características de una alimentación saludable:

- Variada:** La diversidad de alimentos se ha asociado con un mejor estado nutricional, independientemente del nivel socioeconómico, siendo un indicador de mayor calidad nutricional.
- Equilibrada y adecuada:** los alimentos deben ser ingeridos en las proporciones adecuadas y deben adaptarse para favorecer la variedad alimentaria de su consumo y así cubrir las necesidades nutricionales de cada persona
- Saludable:** para favorecer el crecimiento y desarrollo del niño, el mantenimiento de la salud del adulto y la supervivencia y calidad de vida del anciano.

La Tabla 1 refleja las intervenciones para impulsar una alimentación saludable, emitidas por el U.S. Preventive Task Force en 1995 con sus niveles de evidencia y grados de recomendación⁴

Tabla 1. Consejos para una alimentación saludable. Niveles de evidencia

Aconsejable	Bases científicas de una alimentación saludable	
	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Limitar la ingesta de grasa (especialmente saturada)	I, II	A
Limitar la ingesta de colesterol	II	B
Potenciar el consumo de frutas, verduras y granos integrales con fibra	II	B
Mantener un equilibrio calórico mediante dieta y ejercicio	II	B
Mantener un aporte adecuado de calcio en la mujer	I, II	B
Reducir el consumo de sodio	II	C
Aumentar la ingesta de hierro	II, III	C
Aumentar la ingesta de beta-caroteno y otros antioxidantes	II	C
Lactancia natural	I, II	A
Modificada de Institute of Medicine		

2.2.3 Dieta mediterránea

El término dieta mediterránea hace referencia a unos hábitos dietéticos propios de países de la cuenca mediterránea en los años sesenta.

Recientemente la Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA) ha aprobado el aceite de oliva⁵ como alimento potencialmente cardioprotector

La dieta mediterránea ha demostrado tener efectos beneficiosos en diferentes situaciones patológicas:

- a) Enfermedad cardiovascular y cardiopatía isquémica
- b) Síndrome metabólico e hipertensión
- c) Sobrepeso y obesidad: En diferentes estudios se demostró que la adherencia a la dieta mediterránea se asocia con una disminución del 39-50% en la probabilidad de tener sobrepeso u obesidad y con un 59% menos de riesgo de desarrollar obesidad central^{6,7}.
- d) Cáncer: Los enfermos con coronariopatía que siguen una dieta mediterránea podrían estar protegidos frente al desarrollo de determinados tumores, especialmente digestivos y de garganta⁸.

Se están realizando estudios clínicos sobre la dieta mediterránea. El Mediet Project (Italia), cuyo objetivo es investigar el impacto potencial de la dieta mediterránea tradicional sobre el riesgo de desarrollar cáncer de mama⁹. El estudio Medi RIVAGE (Mediterranean diet, Cardiovascular Risks and Gene Polymorphisms, Francia) con dos objetivos: (1) la

prevención de la enfermedad cardiovascular y el análisis del perfil lipídico basal y postprandial y (2) el de algunos polimorfismos genéticos que influyen en el metabolismo lipídico y energético¹⁰. El estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea). Estudio español de prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en enfermos de alto riesgo, en el que se estudia el efecto de la dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen y nueces.

Tabla 2. Beneficios de los diversos componentes de la dieta mediterránea

Componentes de la dieta mediterránea	Propiedades físicas y efectos fisiológicos
1. Ácidos Grasos: Omega-9 Omega-3	Efecto protector de Enfermedad Cardiovascular ↑ HDL ↓ LDL ↓ Colesterol ↓ TA ↓ TG ↓ actividad protrombótica Efectos antiinflamatorios Efectos antiarrítmicos Modulación de la función endotelial Mejoría de la sensibilidad a la insulina
2. Fibra	↓ colesterol ↓ respuesta glucémica e insulinémica postprandiales Cambios en la funcionalidad del intestino grueso Cambios en la disponibilidad de nutrientes ↓ colesterol ↓ LDL
3. Fitosteroles	
4. Vitaminas: C, D, E, B2, B6, B12, folatos 5. Carotenoides: beta-caroteno, alfa-caroteno y gamma-caroteno Cantaxantina y licopeno 6. Minerales: Calcio, Selenio, Cobre, Zinc 7. Fitoquímicos (Flavonoides, Isoflavonas, lignanos) 8. Coenzima Q-10	Antioxidantes

2.3 ESTILO DE VIDA Y DESARROLLO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS.

La Fundación Mundial para la Investigación sobre el Cáncer (World Cancer Research Fund) estableció una serie de criterios relacionados con las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) (Tabla 3)¹¹.

Tabla 3: Estilo de vida y desarrollo de enfermedades crónicas: Evidencia

	Obesidad	Diabetes tipo 2	Enfs. Cardiovasculares	Cáncer
Convincentes*	Consumo elevado de alimentos de alta densidad energética (grasas y azúcares) Sedentarismo	Sobrepeso y obesidad Obesidad abdominal Inactividad física Diabetes materna	Ácido mirístico y palmítico Ácidos grasos Trans Alta ingesta de sodio Sobrepeso Elevado consumo de alcohol	Sobrepeso, obesidad (esófago, colon, mama, riñón) Alcohol (cavidad bucal, faringe, laringe, esófago, mama, hígado), Aflatoxinas (hígado) Pescado salado (nasofaringe)
Probables	Comida rápida y Alimentos de alta densidad energética. Condiciones socio-económicas desfavorables. Bebidas gaseosas y zumos azucarados	Grasas saturadas Retraso de crecimiento intrauterino	Colesterol alimentario Suplementos de beta-caroteno	Conservas cárnicas (colorrectal) Alimentos en conserva con sal (estómago) Bebidas y alimentos muy calientes (cavidad bucal, faringe, esófago)
Posibles	Grandes cantidades Comer mucho fuera de casa Alternancia de rígidas restricciones y periodos descontrolados en la ingesta	Ingesta total de grasas Ácidos grasos trans	Grasas ricas en ácido láurico Se dificulta la nutrición fetal	No se dispone de información
Insuficientes	Alcohol	Alcohol		Grasas animales aminas heterocíclicas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas

Fuente: WHO-FAO, 2003.

** Convincente:* Estudios epidemiológicos con resultados concordantes (observacionales, aleatorizados, de casos y controles) de calidad suficiente. La asociación es plausible desde el punto de vista biológico.

Probable: Estudios epidemiológicos con resultados concordantes, algunos con limitaciones o aportan resultados de signo contrario. La asociación es plausible desde el punto de vista biológico.

Posible: La evidencia disponible procede sobre todo de estudios de casos y controles y estudios transversales. Son necesarios más estudios.

Insuficiente: Evidencia basada sólo en pocos estudios que sugieren que puede haber una asociación. Son necesarios más estudios bien diseñados que avalen los indicios.

2.3.1. Estilo de vida y Enfermedad Cardiovascular (ECV)

Las enfermedades cardiovasculares, constituyen la primera causa de muerte en nuestro país. En 2004, se estimaron en 123.867 las muertes, representando una tasa bruta de mortalidad de 291/100.000 habitantes y suponiendo el 33% de todas las defunciones (29% en varones y 38% en mujeres) y 196.283 años potenciales de vida perdidos.

Tabla 4. Mortalidad por enfermedad cardiovascular en España

	Hombres	Mujeres
ICTUS	9%	13%
Cardiopatía Isquémica	11%	9%
Otras ECV	8%	13%
Cáncer de Pulmón	8%	
EPOC	6%	
Cáncer de Mama		5%
Otras	58%	60%

El riesgo cardiovascular (RCV) se define como la probabilidad que tiene una persona de sufrir una enfermedad vascular en los próximos 10 años expresado en porcentaje.

Tabla 5. Principales factores de riesgo cardiovascular (Genest y Cohn, 1995)

Convencionales	
No modificables	Modificables
Edad Sexo masculino Menopausia Historia familiar de isquemia prematura (hombres < 55 años; mujeres < 65 años) Antecedentes de isquemia	Tabaquismo Hipertensión arterial Exceso de colesterol y de Colesterol-LDL Falta de Colesterol-HDL Diabetes mellitus Obesidad Sedentarismo

Se dispone de varios métodos para calcular de manera aproximada este riesgo (Framingham, Regicor, Score^{12,13,14}) que tienen en cuenta los factores de riesgo más relevantes: edad, sexo, presión arterial, cifras de colesterol, consumo o no de tabaco y diabetes.

- La primera, estima el riesgo de morbimortalidad coronaria en individuos entre 35 y 74 años de edad, diferencia a los pacientes diabéticos de los no diabéticos e incluye la valoración del colesterol y de lipoproteínas de alta densidad.

- La segunda –Regicor-, estima el riesgo de mortalidad coronaria, cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica y otros, en individuos de 40 a 65 años, pero no permite valorar a pacientes diabéticos de forma diferenciada. Esta ecuación es una calibración de la original de Framingham.

- La tercera, -función SCORE- proviene de un estudio europeo de cohortes, propuesta por la Sociedad Europea de Cardiología y dirigida principalmente a las poblaciones que no disponen de datos propios para la estimación del riesgo.

El Comité de Expertos en Prevención de la Enfermedad Coronaria de la OMS en 1982, estableció las estrategias de prevención de riesgo cardíaco en base a tres componentes:

- 1) Poblacional, para intentar modificar los estilos de vida, cambios ambientales, sociales y económicos que favorecen la instauración de la enfermedad.
- 2) Prevención secundaria, para evitar recurrencias y complicaciones de la enfermedad.
- 3) Población sana expuesta a factores de riesgo elevado para reducirlo.

2.3.1.1 Hipertensión arterial

Datos publicados en los últimos 5 años en España, reflejan el grado de control de la HTA, la dislipemia y la diabetes de pacientes que consultan en atención primaria¹⁵.

Tabla 6. Control de factores de riesgo cardiovascular en España

Factor de Riesgo	Atención Primaria	Unidades Especializadas
Hipertensión (PA < 140/90 mmHg)	33%	47%
Dislipemia (Criterios ATP III)	33%	40%
Diabetes (GB < 126 mg/dl)	27%	29%
Alto Riesgo (PA < 130/85 mmHg)	17%	21%

Fuente: Estudio Prevencat. Med Clin, 2005

La HTA está en general mal controlada, debido a la falta de adherencia al tratamiento farmacológico y a la dificultad para modificar los hábitos de vida de estos pacientes.

Tabla 7. Cambios en el estilo de vida y efectos sobre la PA

Cambio	Recomendaciones	Reducción estimada de la PA sistólica
Reducción de peso	Mantener el peso ideal (IMC 20-25 Kg/m ²)	Entre 5 y 20 mmHg por una reducción de 10 Kg de peso
Restricción del consumo de sal	Reducir las cifras por debajo de 6 g/día	2-8 mmHg
Moderación en el consumo de alcohol	Limitar el consumo de 210 g/semanales en hombres y 140 g/semanales en mujeres	2-4 mmHg
Adopción de la dieta DASH*	Dieta rica en frutas, verduras y productos lácteos desnatados con reducción de la grasa total y especialmente la saturada	8-14 mmHg
Ejercicio físico	Práctica habitual (al menos 5 días/semana) de ejercicio	4-9 mmHg

	aeróbico (caminar deprisa durante al menos 30 minutos)	
--	--	--

*DASH: Dietary Approaches to stop Hypertensión. Guía Clínica de la SHE-LELHA 2005

2.3.1.2 Tabaquismo

Según la OMS, el tabaco es la primera causa evitable de enfermedad, invalidez y muerte prematura en el mundo. En Europa, el tabaquismo provoca cada año 1,2 millones de muertes. Está directamente relacionado con la aparición de numerosas enfermedades (incluidos diferentes tipos de cáncer) y es la principal causa de buena parte de muertes por cáncer de pulmón y de más del 50% de las enfermedades cardiovasculares. En España, el consumo de tabaco causó en torno a 37.000 muertes en adultos en 1978, y 54.000 en 2001. Aunque desde entonces la mortalidad en hombres está disminuyendo, continúa incrementándose en mujeres¹⁶.

En España, según el Centro de Investigaciones Sociológicas (2005), un 25,8% de la población adulta era fumadora; un año después, esta cifra se reducía al 23,7% tras la entrada en vigor de la Ley antitabaco.

El consumo de tabaco varía en función de la edad, sexo y época del año. La mayor prevalencia de consumo se da en personas entre 25 y 44 años, seguida de jóvenes entre 16 y 24 años. Sin embargo, en este último grupo se ha observado una tendencia a la reducción entre 1987 y 2003. Entre los adolescentes, el tabaco adquiere singular importancia, es la segunda droga más consumida y la de inicio más temprano - edad media de inicio a los 13 años-. Aunque el consumo es mayor en hombres, tiende a equipararse entre sexos, principalmente, entre los más jóvenes, según datos del año 2001^{17,18}.

El consumo de tabaco es uno de los principales factores de riesgo individual relacionado con la enfermedad y con riesgo de mortalidad e incluso el consumo pasivo aumenta el riesgo de ECV, respiratoria y neoplásica. El consumo de tabaco incrementa en un 70% el riesgo de morir prematuramente por enfermedades derivadas y es directamente proporcional al tiempo que se lleva fumando, la cantidad de cigarrillos que se fuman a diario, la profundidad de la inhalación y el contenido en nicotina y alquitrán. El tabaco es una droga estimulante del sistema nervioso central. La nicotina, posee una enorme capacidad adictiva, generando síntomas cognitivos, fisiológicos y conductuales, tiene actividad adrenérgica, con elevación de la tasa metabólica basal, estimula la secreción de sustancias como la dopamina y la serotonina que actúan en el centro regulador del apetito disminuyendo la ingesta y, favorece

la peroxidación lipídica en el tejido adiposo. Todos estos mecanismos se asocian a la pérdida de peso. La ganancia de peso media al dejar de fumar es de 5-6 Kg atribuible a la falta de nicotina.

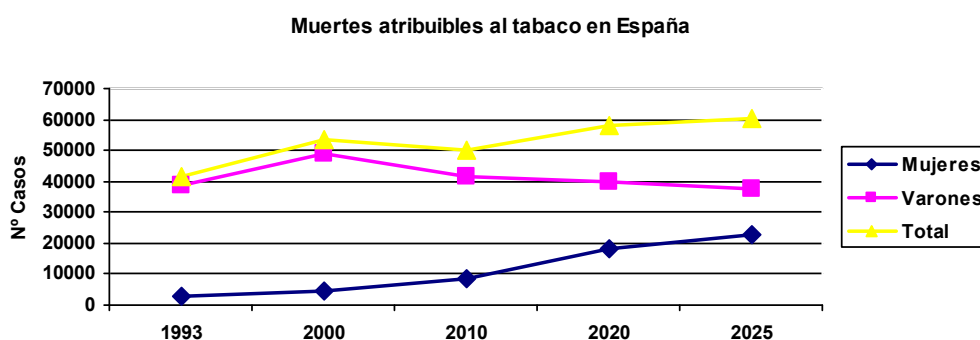
Tabla 8. Enfermedades relacionadas con el tabaco

Enfermedades Cardiovasculares	Cardiopatía coronaria Angina de pecho Embolismo Venoso Profundo Aneurisma de aorta Muerte súbita
Enfermedades Respiratorias	Bronquitis, Enfisema Infecciones del tracto superior
Enfermedades Cerebrovasculares	Ictus cerebral
Enfermedades Gastrointestinales	Úlceras gástricas y duodenales
Complicaciones durante el embarazo y parto	Aborto espontáneo, Prematuridad Bajo peso al nacer y mortalidad perinatal
Enfermedades oncológicas	Cáncer de Pulmón, Cavidad oral, Laringe Esófago, Páncreas, Riñón y Vejiga

Riesgos adicionales en las mujeres:

- La probabilidad de padecer un infarto se multiplica por 10 en mujeres que fuman y utilizan anticonceptivos orales.
- Entre las fumadoras, la menopausia se adelanta una media de entre 2 y 3 años con respecto a las mujeres que nunca han fumado.
- Aumenta el riesgo de sufrir osteoporosis.

Figura 2. Epidemiología del tabaquismo. Morbimortalidad.



Una adecuada intervención terapéutica, conductual y/o farmacológica, implica diagnosticar de la forma más individual posible y conocer las circunstancias de la conducta adictiva, los estímulos a los que se asocia, los beneficios que aporta o los déficits que cubre, los

obstáculos que se oponen al cambio y los recursos disponibles, para que los pacientes sean capaces de afrontar con un mínimo de garantía el éxito del tratamiento.

El Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, en su Estrategia en Cardiopatía Isquémica¹⁹ incluye las siguientes recomendaciones para reducir el consumo de tabaco:

- Aumentar la información de la población sobre los efectos del consumo, tanto de fumadores como personas expuestas al humo ambiental, promoviendo campañas informativas adaptadas a grupos específicos de población según la edad, sexo y profesión.
- Mejorar la formación de profesionales sanitarios en prevención y tratamiento del tabaquismo, fomentando la práctica del consejo sanitario antitabaco a todos los pacientes.
- Mejorar la formación de los docentes sobre los efectos del tabaco y prevención del tabaquismo en el ámbito escolar.
- Incluir el tabaquismo en los contenidos de educación para la salud en la escuela, implicando a toda la comunidad educativa (padres, profesores y alumnos).
- Concienciar a padres, docentes, sanitarios y líderes sociales del papel modélico que representan en la adquisición del hábito para la población infantil y juvenil.
- Asegurar el cumplimiento de la normativa vigente en materia de publicidad, venta y consumo de tabaco.

2.3.1.3 Actividad Física

El sedentarismo es un factor de riesgo asociado a enfermedades cardiovasculares y cáncer, favoreciendo el desarrollo de atrofia progresiva y debilidad generalizada, acusándose más según avanza la edad. El efecto beneficioso del ejercicio físico regular no sólo se ha demostrado en sujetos sanos sino también en pacientes con enfermedad coronaria, HTA, hipercolesterolemia, obesidad, osteoporosis, cáncer, enfermedades respiratorias e incluso alteraciones psicológicas.

Existe evidencia científica sobre los efectos negativos inducidos por la ausencia o escasez de ejercicio físico, un inadecuado perfil lipídico o un mal control metabólico o de la presión arterial, relacionados con un estilo de vida sedentario^{20,21,22}

Existe una relación evidente entre la actividad física y la mejora de la salud psicológica (Tabla 9), con un mayor nivel de autoestima y reducción de la ansiedad.

La inactividad física se asocia a la obesidad que se origina cuando el aporte calórico es superior a las necesidades energéticas del individuo. Al incrementar el gasto energético con la actividad física y mantener o disminuir el aporte calórico, el organismo utilizará las reservas endógenas originando pérdida de peso corporal a expensas del componente graso, mientras que la masa libre de grasa se mantendrá o incluso aumentará.

El Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular recomienda aumentar la actividad física²³ y su promoción en todos los grupos de edad e incluso los pacientes de alto riesgo deben recibir consejo profesional para realizar actividad física de forma segura y controlada. La prescripción de actividad física, es el proceso por el que un programa de ejercicio es aplicado de forma sistemática e individualizada.

Recomendaciones para la prescripción del ejercicio físico:

- Establecer la frecuencia, intensidad y duración adaptadas al estado físico, situación clínica y tiempo disponible del individuo.
- Definir el tipo de ejercicio más adecuado: de resistencia cardiorrespiratoria, de fuerza/resistencia muscular o de flexibilidad, o una combinación de varios.
- Establecer objetivos realistas que determinen la velocidad de progresión.
- Tener en cuenta el equipamiento más apropiado y el horario de realización de la actividad.
- En los pacientes con ECV hay que adaptar la prescripción y realizar una evaluación médica previa.

Tabla 9. Beneficios psicológicos del ejercicio físico

Aumenta	Disminuye
Rendimiento académico	Absentismo laboral
Asertividad	Consumo de alcohol
Confianza	Ansiedad
Estabilidad emocional	Depresión
Percepción	Fobias
Memoria	Conductas Psicóticas
Imagen corporal positiva	Tensión
Autocontrol	Hostilidad
Bienestar	Errores en el trabajo
Eficacia laboral	Cefaleas

2.3 ESTILO DE VIDA Y OBESIDAD

La obesidad es considerada por la OMS como la epidemia del siglo XXI. Entre los factores ambientales que son determinantes en el inicio y posterior desarrollo de la obesidad se encuentran el sedentarismo y los hábitos dietéticos inadecuados²⁴. Un factor que influye claramente en los hábitos alimentarios de niños y jóvenes son los mensajes de publicidad, que pueden, incluso, llegar a modelar sus preferencias alimentarias.

La obesidad es una enfermedad con un gran porcentaje de fracasos terapéuticos y un elevado índice de recidivas. La dificultad en el éxito terapéutico, se puede relacionar con una

imagen personal deficiente, elevado nivel de ansiedad, dificultad para la modificación de hábitos de vida y con una mala relación con el entorno.

Se define la obesidad como el aumento del compartimento graso, relacionado a su vez con el incremento de peso corporal. Existen diferentes métodos para evaluar la grasa corporal. La valoración de los parámetros antropométricos es el método utilizado habitualmente, asequible y de bajo coste. Se establece el grado de obesidad según el IMC. La OMS y diversas Sociedades Científicas recomiendan utilizar la medida de datos antropométricos. (peso, talla y perímetro de cintura) para el diagnóstico y la clasificación de la obesidad.

La tabla 10 recoge la tipificación de la obesidad establecida en el Consenso SEEDO 2000.

Tabla 10. Criterios de Consenso SEEDO 2000 para la tipificación de la obesidad en función del IMC

Valor del IMC	Tipificación
< 18,5 kg/m ²	Delgadez
18,25 – 24,9 kg/m ²	Normopeso
25 – 26,9 kg/m ²	Sobrepeso
27- 29,9 kg/m ²	Pre-obesidad
30 – 34,9 kg/m ²	Obesidad grado I
35- 39,9 kg/m ²	Obesidad grado II
40 – 49,9 kg/m ²	Obesidad grado III (obesidad mórbida)
≥ 50 kg/m ²	Obesidad gado IV (obesidad extrema)

La medición de la circunferencia de la cintura presenta una buena correlación con la acumulación de grasa perivisceral y es el indicador más empleado para valorar el riesgo de complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad. Este riesgo está muy aumentado para los hombres a partir de valores ≥ 102 cm y en las mujeres de 88 cm.

La obesidad se asocia a un aumento de la enfermedad cardiaca, diabetes, ciertos cánceres, osteoartritis, enfermedades endocrinas y otras condiciones patológicas y muchas de ellas mejoran o curan con una pérdida sustancial de peso, destacando la enfermedad coronaria, la hiperlipemia, la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, los trastornos del sueño y la osteoartropatía de extremidades de carga.

2.3.2 Prevalencia de obesidad

En España, las enfermedades crónicas asociadas a obesidad representan la segunda causa de muerte prematura y evitable. La prevalencia de obesidad en población adulta en los últimos 14 años va en aumento coincidiendo en paralelo con el aumento de la incidencia de diferentes enfermedades cardiovasculares.

La prevalencia de obesidad en población entre 6 y 12 años ha aumentado del 4,9% en 1984 al 16,2% en el año 2000, según datos de los estudios Paidos 84 y EnKid 2001²⁵.

Los datos actuales estiman la prevalencia de obesidad en población adulta española entre 25 y 60 años en el 15,5%. En este grupo la prevalencia aumenta con la edad, es significativamente superior en mujeres (17,5%) que en hombres (13,2%) y es mayor en población con menor nivel educativo y situación económica menos favorecida. En la población mayor de 60 años, la prevalencia de obesidad se estima en un 35% (30,9% en hombres y 39,8% en mujeres).

2.3.3 Prevención de la sobrecarga ponderal

En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), ha puesto en marcha la Estrategia NAOS (sobre Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad²⁶), cuyo objetivo es lograr que la población y especialmente la infantil, adopten estilos de vida saludables:

- Comenzar la prevención de la obesidad desde etapas tempranas de la vida
- Garantizar un buen estado nutricional durante el embarazo
- Cuidar especialmente la alimentación en el primer año de vida

Los profesionales sanitarios, deben aconsejar y promover una alimentación saludable, que favorezca la restricción en el consumo de alimentos de alto contenido energético, controlando la ingesta de grasa total ($\leq 35\%$ ración energética) disminuyendo el consumo de grasas saturadas ($\leq 8\%$), limitando el aporte de sal, destacando la ingesta de frutas, verduras, cereales, legumbres, además de consumos adecuados de carnes, pescados, huevos y lácteos.

2.4 ESTILO DE VIDA Y DIABETES

La frecuencia de diabetes en los últimos años está aumentando paralelamente al incremento de obesidad

El tratamiento nutricional es una de las herramientas fundamentales para la prevención y el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones, a través de tres niveles de intervención:

- Prevención primaria, indicada en pacientes con pre-diabetes u obesidad. La promoción de hábitos de alimentación saludables y la práctica regular de ejercicio físico moderado,

favorecerán la disminución de riesgo de desarrollar diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular

- Prevención secundaria, indicada para prevenir las complicaciones de la diabetes a través de control metabólico. Incluye el mantenimiento en rango normal o lo más cercano a la normalidad de los niveles de glucemia, perfil lipídico y tensión arterial, como factores de RCV, así como el mantenimiento de una adecuada ingesta dietética y estilo de vida saludable.

- Prevención terciaria para prevenir la morbi-mortalidad asociada a las complicaciones de la diabetes.

Existe evidencia científica de que aquellos pacientes con Diabetes Mellitas (DM) que reciben tratamiento nutricional disminuyen sus niveles de HBA1C (1% en DM 1 y entre 1-2% en DM 2), y que el cumplimiento del tratamiento nutricional reduce los niveles de LDL colesterol entre 15 y 25 mg/dl en un período 3 a 6 meses de tratamiento.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda programas de intervención dirigidos a promocionar el cambio en los hábitos de vida de personas con alto riesgo de desarrollar DM tipo 2, que incluyan una pérdida de peso aproximada del 5-7%, una actividad física regular (150 min/ semana) y un consumo de fibra de 14 g/día por 1000 Kcalorías.

En resumen, existen suficientes evidencias que fundamentan la importancia de la modificación de los hábitos de vida en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, mediante el control de factores de riesgo como los errores en la alimentación, el sedentarismo y la exposición a sustancias tóxicas.

La modificación de estilos de vida no es un factor aislado, sino que la incorporación de nuevas prácticas positivas se acompaña o induce la mejora en el perfil de conductas vitales en conjunto.

Cada vez disponemos de mayores medios, procedimientos y métodos de investigación, para analizar desde el punto de vista genético, molecular, farmacológico, epidemiológico y poblacional, los mecanismos de acción de los factores implicados, que permiten un mayor conocimiento y una mejor intervención.

En la infección por el VIH se ha observado una asociación con determinados cambios metabólicos y de la composición corporal que se suelen relacionar con cambios psicológicos que en ocasiones deterioran su vida personal, familiar y profesional. Sería necesario aplicar todas las estrategias planteadas de forma específica e individualizada en los pacientes con

infección por VIH. El RCV asociado al síndrome metabólico relacionado con el tratamiento antirretroviral, ha adquirido gran relevancia, por lo que es necesario el adecuado diagnóstico e intervención, así como el control de sus factores de riesgo.

2.5.- RECOMENDACIONES:

- **Se recomienda modificar los hábitos de conducta para obtener un estilo de vida saludable (Nivel B-II)**
- **Se recomienda realizar un control de los factores de riesgo cardiovascular asociados al síndrome metabólico con el fin de realizar un diagnóstico e intervención terapéutica de forma precoz. (Nivel B-II)**

3.1 INTRODUCCIÓN:

Desde la introducción del TARGA a finales de los años 90, se han descrito distintas alteraciones de la distribución de la grasa corporal que se han agrupado bajo la denominación genérica de lipodistrofia (LD). Estos cambios incluyen la lipoatrofia (pérdida de grasa en cara, glúteos y extremidades), la lipohipertrofia (acumulación de grasa visceral en las regiones abdominal, dorso-cervical y mamaria) y cuadros mixtos. Habitualmente se asocian a alteraciones metabólicas que son tratadas en otros capítulos de esta guía^{27,28,29}.

3.2 DEFINICIÓN:

Uno de los grandes problemas para conocer mejor la prevalencia de las alteraciones morfológicas es la falta de una definición consensuada de LD, que impide homogeneizar los distintos estudios y conocer su prevalencia real.

Aunque globalmente la idea de lo que constituyen las principales alteraciones de la distribución de grasa corporal está clara (tabla 11), se dificulta la generalización y extrapolación de los resultados de los estudios debido a la interpretación subjetiva de las alteraciones por parte del médico y del paciente, y a la falta de métodos objetivos de medición estandarizados utilizados de forma habitual. Se ha realizado incluso un ensayo clínico multinacional multicéntrico³⁰ para intentar establecer una definición de caso con resultados poco satisfactorios tanto por la complejidad de la recogida de datos como por su escasa sensibilidad (79%) y especificidad (80%). Recientemente se ha utilizado como criterio de lipoatrofia en un ensayo clínico una pérdida de grasa periférica superior a un 20%³¹.

Tabla 11. Formas clínicas de presentación de la lipodistrofia

Acumulación de grasa corporal o lipohipertrofia
Obesidad abdominal
Aumento del perímetro torácico
Hipertrofia mamaria
Región cérvico-dorsal:
- aumento de la grasa lateral del cuello
-acúmulo de grasa dorsal del cuello
Lipomas localizados o generalizados
Pérdida de grasa o lipoatrofia
Cara
Nalgas
Extremidades
Formas mixtas
<i>Distintas localizaciones simultáneamente y con distinta gravedad</i>

A todo esto, se añaden los cambios corporales que se producen en el proceso de envejecimiento de la población normal, con una redistribución de la grasa que disminuye en las extremidades inferiores y aumenta en la región del tronco, que remedan lo que sucede en la LD. De ahí la necesidad de realizar estudios como el FRAM, en el que se comparan las características antropométricas de pacientes con infección por el VIH con las de la población no infectada para conocer mejor la composición corporal de los pacientes con esta infección^{32,33}.

Si existen dificultades para definir la lipodistrofia, también sucede lo mismo con su clasificación. Una de las más sencillas y claras se presentó en Marrakech en marzo de 2000 y sigue vigente (tabla 12):

Tabla 12: Clasificación de las alteraciones morfológicas

Tipos de lipodistrofia	Principales características morfológicas	Subclasificación
I	Pérdida de grasa	a) sin reducción de la bola adiposa de Bichat b) con reducción de la bola adiposa de Bichat
II	Acúmulo de grasa	c) en una localización (excluye lipoma) d) en >1 localización e) lipomatosis sin otros cambios
III	Combinado	a/b + c/d/e

3.3 CLÍNICA:

Los cambios de imagen corporal se presentan progresivamente, habitualmente sin modificaciones en el estado general ni sintomatología acompañante que indique o sugiera afectación de algún órgano o aparato fuera del tejido adiposo. El tiempo de aparición de las modificaciones es variable. Lo habitual es que el paciente vaya notando cambios progresivos en la figura corporal o que los cambios llamen la atención de las personas de su entorno, pero puede ser también un hallazgo del médico durante una exploración física. Esto suele ocurrir en las formas precoces o en las que no están muy evolucionadas. No suele acompañarse de pérdida de peso a diferencia de lo que sucede en el wasting syndrome^{27,28,29}. Podemos observar:

a) *Lipoatrofia (LA)*: pérdida progresiva de grasa del tejido celular subcutáneo en piernas, en brazos, en regiones glúteas y cara. La afectación de la pérdida de grasa en las extremidades se pone de manifiesto cuando el paciente o el médico detectan un aparente engrosamiento de las venas periféricas, por resalte del árbol venoso al perderse la grasa subcutánea y perivascular. La lipoatrofia facial comienza por la pérdida de la grasa de los pómulos. El avance del proceso puede llevar a casos más extremos de atrofia grasa facial con resalte marcado de los pómulos y hundimiento de los globos oculares.

b) *Lipohipertrofia (LH)*: Depósito y acúmulo de grasa en el tejido celular subcutáneo y en la grasa central perivisceral. Va desde formas menores apenas perceptibles y cuantificables que se detectan por técnicas de imagen, hasta un aumento evidente del perímetro abdominal.

c) *Formas mixtas*: en un número determinado de pacientes se producen ambos fenómenos de forma simultánea o aditiva-secuencial, con distintas repercusiones desde el punto de vista estético, funcional y psicológico.

3.4 DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico es complejo, sobre todo en sus fases iniciales.

Los métodos utilizados son muy variados. Van desde la autovaloración del paciente, ya sea mediante cuestionarios complejos como el SALSA u otros más sencillos en proceso de validación, o la información del paciente que refiere que “su cuerpo ha cambiado”, a la valoración por parte del médico, ya sea subjetiva u objetiva por distintos medios. Las características del método ideal³⁴ aparecen en la tabla 13.

En la práctica diaria se hace necesaria la valoración periódica de la grasa corporal con realización de una autovaloración por el paciente, si es posible con una encuesta sencilla y validada, y por parte del médico, tanto subjetiva como con determinaciones antropométricas y/o métodos más sofisticados^{35,36,37}.

Tabla 13. Diagnóstico de lipodistrofia. Características del método ideal

Características del método ideal	Preciso
	Fácilmente reproducible
	Sencillo de realizar
	Inocuo
	Rápido
	Barato

En la práctica clínica se debería realizar una valoración de la composición corporal a todos los pacientes en el momento del diagnóstico de la infección por VIH o al inicio del seguimiento, antes del inicio del TARGA y anualmente después. Los métodos de elección, en permanente revisión, tienen ventajas e inconvenientes³⁵. Los métodos diagnósticos y sus diferencias aparecen en las tablas 14 y 15. Los más sencillos y asequibles en todos los centros son:

- Índice de masa corporal (IMC= peso/talla²)
- Medida de la cintura
- Índice cintura-cadera

- Valoración clínica subjetiva de la LD

En cuanto a los métodos de medida más complejos, el de elección en estos momentos sería la DEXA, con todas sus limitaciones, y sobre todo por la falta de disponibilidad en muchos centros. En este caso, la realización de las determinaciones, sería la ya mencionada.

Tabla 14: Métodos diagnósticos

- Cuestionarios
- Medidas antropométricas
- Ecografía
- Bioimpedancia (BIA)
- Tomografía axial computerizada (TAC)
- Resonancia magnética nuclear (RMN)
- Densitometría radiológica de doble energía (DEXA)
- Láser scan

Tabla 15: Ventajas e inconvenientes de los distintos métodos de medida

Métodos	Ventajas	Inconvenientes
Valoración antropométrica	Sencilla Rápida Barata	Variabilidad en las técnicas de medición Subjetiva Depende de las características físicas Necesita entrenamiento del personal que lo realiza (gran variabilidad según el observador)
BIA	Fácil Barata Bien estandarizada	No detecta la distribución regional de la grasa
DEXA	Poca radiación ionizante	No determina tejidos blandos por encima del hueso No en pacientes obesos o muy delgados No es válida para grasa intraabdominal Es cara
TAC	Preciso Fiable Reproducibile Sencillo	Cara La realización de un solo corte lo abarata
RMN	No utiliza radiaciones ionizantes Excelente resolución de contraste	Costosa Lenta No se puede emplear en pacientes con marcapasos, cuerpos extraños, claustrofóbicos (sin sedación), no colaboradores o inestables Los tejidos pueden presentar diferentes rangos de intensidad de señal Coste muy elevado La realización de un solo corte a nivel de L4-L5 lo abarata
Ecografía	Rápida Simple Barata No utiliza radiaciones ionizantes	Depende de la experiencia del operador No demasiado útil en obesos Dificultades para determinar la grasa abdominal

3.5 ASPECTOS PSICOLÓGICOS RELATIVOS AL SÍNDROME DE LIPODISTROFIA

La aparición del síndrome de lipodistrofia ha provocado numerosos interrogantes sobre su impacto en el estado psicológico de los pacientes con alteraciones en su apariencia física.

Inicialmente, se consideró que las personas que tuvieran un importante deterioro físico presentarían un estado emocional disfuncional, acompañado de otros problemas como una adherencia al tratamiento antirretroviral inadecuada o un empeoramiento en su calidad de vida. Sin embargo, los estudios realizados muestran resultados no sólo contradictorios, sino opuestos a lo que en un principio se llegó a suponer. No puede generalizarse el impacto que los cambios físicos provocan en el estado emocional de los pacientes ya que dependerá de la presencia o ausencia de variables que actúan como protectoras frente a dicho impacto.

En primer lugar, la LD por sí sola no parece desencadenar la aparición de un cuadro de depresión³⁸. Se ha comprobado que la importancia subjetiva que el sujeto da a su apariencia física y el concepto de imagen corporal que tiene y tenía anteriormente respecto a sí mismo determina enormemente la afectación en áreas como la vida social y familiar. Pacientes con una peor imagen corporal de base o que dan a su apariencia física una gran importancia refieren un estado emocional con mayor tendencia a la depresión y un empeoramiento en su interacción social. La severidad de los cambios físicos no correlaciona de forma directa con la afectación que éstos provocan en el paciente, sino que tiene que ver con la interpretación e importancia subjetiva que el paciente otorga a estos cambios³⁹.

Se ha observado que algunos factores pueden actuar de forma protectora respecto al impacto psicológico. Por ejemplo, las personas con pareja refieren una menor afectación en áreas como las relaciones personales y la sexualidad⁴⁰. Por otra parte, aquellos que dicen haberse sentido "enfermos" (p.ej. desarrollo de una enfermedad oportunista, diagnóstico de infección sin posibilidad de los recursos terapéuticos existentes en la actualidad, etc.) aceptan mejor la LD y la viven como una consecuencia desafortunada asociada a la longevidad y a la medicación antirretroviral⁴⁰.

Respecto a la adherencia, existen datos contradictorios. Mientras algunas investigaciones apuntan que los pacientes con LD presentan niveles más bajos de adherencia al tratamiento⁴¹, la mayoría refiere que ésta se mantiene intacta a pesar de haber afectación en áreas como la vida laboral o social⁴². Sin embargo, los pacientes con

lipodistrofia y con un empeoramiento en su calidad de vida sí muestran niveles más bajos de adherencia⁴³.

En resumen, se recomienda tratar cada caso de forma individual y no extraer conclusiones previas basadas en la severidad de los síntomas. Una entrevista abierta con el clínico, en la que el paciente pueda expresar sin temor sus preocupaciones, permitirá valorar si los cambios físicos están afectando al sujeto de forma importante o no. Si los cambios físicos producen sufrimiento emocional o limitaciones importantes en la vida del paciente, se recomienda la derivación a un profesional de la psicología para trabajar estos temas.

3.6 PREVENCIÓN DE LAS ANOMALÍAS DE LA GRASA CORPORAL

3.6.1 Prevención de la lipoatrofia

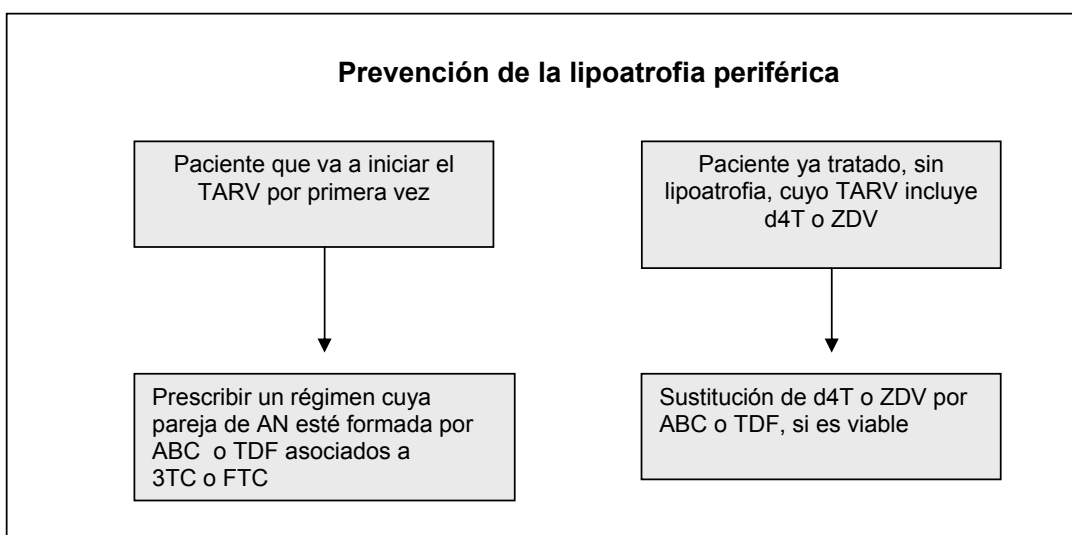
Tiene gran relevancia en los pacientes que van a iniciar el TARV, pues, una vez que se hace evidente, esta anomalía es irreversible. Actualmente, la única estrategia eficaz para prevenir la LA consiste en usar ciertos AN que, como abacavir (ABC) y tenofovir (TDF), resultan más inocuos para el tejido adiposo subcutáneo que los análogos de la timidina. Dicha estrategia, que en los últimos años ha logrado reducir considerablemente la incidencia de nuevos casos de LA, se basa en múltiples evidencias de que los regímenes de TARV que contienen estavudina (d4T) o zidovudina (ZDV) se asocian mucho más frecuentemente con la aparición de LA que aquellos que incluyen TDF o ABC. El beneficio de usar TDF en vez de análogos de la timidina ha sido demostrado en dos ensayos clínicos en los que los pacientes tratados con dicho fármaco, presentaron una proporción significativamente menor de LA y un mayor contenido de grasa subcutánea en los miembros, evaluado por DEXA, que los que recibían d4T o ZDV^{44,45}. Asimismo, en el subgrupo de pacientes a quienes se había realizado 2 determinaciones de DEXA, ambos estudios mostraron que quienes tomaban d4T o ZDV perdieron una considerable cantidad de grasa periférica mientras que los tratados con TDF experimentaron una ganancia neta de la misma^{44,45}. Estos resultados han sido ulteriormente refrendados por otro estudio en el que la prevalencia de LA fue significativamente mayor entre los pacientes que recibieron d4T o ZDV que en aquellos tratados con TDF, en los cuales dicha prevalencia fue muy similar a la de los pacientes cuyo TARV no incluía ningún AN³⁰. Los ensayos clínicos comparativos entre ABC y análogos de la timidina han deparado resultados muy similares a los antedichos. Así, el estudio ABCDE demostró que, a los dos años de terapia, la proporción de pacientes con LA evaluada por antropometría era muy inferior en los pacientes tratados con ABC que en los que recibían d4T⁴⁶. Más aún, en el subgrupo a los que se realizó DEXA al inicio y al final del estudio, los primeros ganaron una

notable cantidad de grasa en los miembros mientras que en los últimos ocurrió justamente lo contrario⁴⁶.

Existen pocos datos acerca de la sustitución de los análogos de la timidina por ABC o TDF en los pacientes que toman d4T o ZDV sin haber desarrollado LA. A este respecto, el análisis preliminar a las 48 semanas de un ensayo clínico abierto en el que los pacientes que recibían ZDV/3TC más un NA o un IP/r y mantenían suprimida la replicación viral fueron aleatorizados a continuar con ZDV/3TC o a cambiar esta pareja de AN por TDF/FTC, después del cambio se objetivó que la ganancia de grasa era estadísticamente significativa en el grupo global así como en los subgrupos de pacientes que tenían basalmente menos grasa (<7,2Kg) o más tiempo de exposición al AZT (>5años).⁴⁷

No obstante, diversas guías de práctica clínica consideran realizar dicho cambio con fines preventivos³⁵⁻³⁷. En el siguiente algoritmo (Figura 3) se resumen las recomendaciones actuales sobre prevención de la LA en los dos escenarios clínicos anteriormente mencionados.

Figura 3.



Aunque los resultados del estudio ACTG5142 sugieren que en pacientes *naïve* el tratamiento con efavirenz (EFV) puede asociarse a una pérdida $\geq 20\%$ de la grasa subcutánea de las extremidades³¹, el hecho de que factores no relacionados con los antirretrovirales hayan podido influir significativamente en los mismos, tal y como ha revelado un análisis ulterior⁴⁸, así como que no se haya objetivado LA en los múltiples ensayos en los que EFV se usó sin análogos de timidina, han determinado que las guías anteriormente referidas sigan considerando a EFV como uno de los fármacos preferidos para el TARV de inicio³⁵⁻³⁷. No se

ha observado ninguna asociación entre los IP y la LA, por lo que en la prevención de dicha anomalía no se incluye ninguna estrategia relacionada con éstos.

Por último, la prevención de la LA puede ser aún más necesaria en presencia de coinfección por VHC o hipertrigliceridemia, pues ambas se han asociado en algún estudio con un mayor riesgo de desarrollo de LA.

3.6.2 Prevención de la lipohipertrofia

Puesto que el desarrollo de lipohipertrofia no se relaciona con ningún antirretroviral específico, dicha anomalía no puede prevenirse, como en el caso de la lipoatrofia, mediante la utilización selectiva de ciertos fármacos. Asimismo, tampoco se ha demostrado que las medidas higiénico-dietéticas -que en pacientes con LH establecida pueden reducir moderadamente la acumulación de grasa abdominal y la hipertrigliceridemia- sirvan para prevenirla.

3.7.- RECOMENDACIONES:

- **Se recomienda realizar una valoración de la composición corporal a todos los pacientes en el momento del diagnóstico de la infección por el VIH o al inicio del seguimiento, antes del inicio del TARGA y anualmente con posterioridad. (Nivel C)**
- **El método de medida de elección entre los más complejos es el DEXA (Nivel C). Para la determinación de la existencia de acúmulo de grasa intraabdominal se recomienda la tomografía (Nivel B)**
- **Se recomienda como modo de prevención de la lipoatrofia periférica el uso de abacavir o tenofovir en lugar de los análogos de la timidina (estavudina y zidovudina). (Nivel A-I)**

3.8. TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL

Actualmente existen pocas recomendaciones consensuadas para el tratamiento de la lipodistrofia y las disponibles están incluidas en otras guías de práctica clínica más amplias⁴⁹.

Sabemos que la lipoatrofia (LA) es difícilmente reversible por lo que las intervenciones médicas deben dirigirse fundamentalmente a su prevención, evitando los fármacos que se relacionan claramente con ella como los análogos de timidina. No obstante se ha visto que,

desde el punto de vista del tratamiento de la LA, se puede revertir parcialmente sustituyendo los derivados de timidina, pero la ganancia de grasa es escasa y apenas perceptible. La eficacia de otros fármacos tanto en el tratamiento de la lipoatrofia o lipohipertrofia es más discutible. La cirugía se ha convertido en el momento actual en una técnica rápida para solucionar los estigmas relacionados con las alteraciones morfológicas tanto para la lipoatrofia como para la hipertrofia. Sin embargo, no debemos olvidar que la lipodistrofia es un efecto secundario de la propia infección por el VIH y del TARV con una patogénesis desconocida y multifactorial y que la cirugía es sólo una de las técnicas que sirven para mejorar el aspecto físico del paciente. Pero la lipodistrofia es mucho más, siendo necesario un tratamiento amplio que abarque cambios en el TARV, asociación de otros fármacos y otras medidas que conjuntamente mejoren desde todos los puntos de vista la situación del paciente.

Lipoatrofia

La forma más llamativa de las alteraciones morfológicas -para el enfermo, para su entorno familiar, social y laboral y para los propios cuidadores del sistema de salud- es la pérdida de la grasa subcutánea (lipoatrofia) que suele afectar a la cara (lipoatrofia facial o LAF), brazos, región glútea y piernas, bien como forma única de expresión o combinada con diferentes grados de acumulación grasa (lipohipertrofia o lipoacumulación) en diversas partes de la anatomía: la región cervicodorsal, mamas y abdomen. El resultado final es un cambio indeseable de la imagen corporal del paciente.

Modificaciones del tratamiento antirretroviral:

Varios estudios han demostrado que la sustitución de estavudina o zidovudina por abacavir o tenofovir se acompaña de una ganancia de grasa demostrada por métodos cuantitativos (DEXA). En el estudio MITOX la sustitución de estavudina o zidovudina por abacavir condujo a aumentos significativos de la grasa en extremidades a las 24 semanas, pero este aumento -del 11%- apenas era perceptible clínicamente⁵⁰. En el estudio RAVE se sustituyeron los análogos de timidina por abacavir o tenofovir observando también ganancia neta de grasa. El dato curioso era que la cantidad de grasa recuperada fue mayor en pacientes que habían recibido estavudina. La ganancia se cuantificó en 400-500 gr el primer año y era menor en el grupo que recibió zidovudina⁵¹.

Otras posibilidades terapéuticas son los tratamientos sin AN que permiten recuperar grasa subcutánea, pero a cambio de mayor dislipemia⁵².

Otros fármacos

La pravastatina, uridina en dosis altas y otras moléculas han demostrado cierta ganancia de grasa subcutánea, pero sus resultados no son homogéneos y se acompañan de otras alteraciones^{53, 54, 55, 56} (Tabla 16).

Tabla 16. Eficacia y riesgos de las intervenciones medicamentosas sobre alteraciones distribución de la grasa

Intervención	Efecto sobre			
	Lipoatrofia	Lipohipertrofia	Lípidos	R. insulínica
Estilo de vida (dieta, ejercicio)	Desconocido	Mejora	Mejora	Mejora
Cambiar ZDV ó d4T por ABC o TDF	Mejora	Sin cambios	Mejora	Sin cambios
Pravastatina	Mejora	Sin cambios	↓ colesterol	Sin cambios
Metformina	Peor	Mejora	Mejora	Mejora
Glitazonas	Algo mejor	Sin cambios	Peor	Mejora
rGH	Peor	Mejora	Peor	Peor
Uridina	Mejora	Peor	↓colesterol HDL	Sin cambios

Tratamiento quirúrgico

Dado que la manifestación más preocupante para el paciente es la pérdida de grasa en la cara, se han utilizado diferentes técnicas quirúrgicas que han puesto de manifiesto su efectividad y excelentes resultados con lo que significa para el paciente y su calidad de vida. Sin embargo, debemos tener en cuenta una serie de premisas antes de recomendar cualquier técnica quirúrgica:

- No existe en la actualidad una técnica definitiva
- La respuesta no es igual en todos los pacientes
- Coste variable

Para realizar una técnica de relleno facial hay que tener en cuenta que los resultados variarán dependiendo del grado de severidad de la atrofia. Por el momento no se han establecido de forma unánime una escala con grados de severidad y, mientras que unos autores definen 3 grados: leve, moderado y severo⁵⁷, otros establecen 5 diferentes grados de severidad en los que especifican tanto la afectación como la localización y apariencia externa⁵⁸ (Tabla 17).

Tabla 17.- Grados de afectación de la lipoatrofia facial

Grados	Afectación	Localización	Apariencia
Grado 1	Discreta atrofia tisular	Región malar	Mantenimiento de la apariencia
Grado 2	Atrofia tisular	Extensión más amplia y profunda en mitad de la cara	Apreciación de emaciación facial
Grado 3	Atrofia tisular y exposición subyacente de estructura muscular	Extensión amplia de la cara y región temporal	Inicio de marcación de estructura ósea y apreciación clara de pérdida de grasa
Grado 4	Atrofia tisular y exposición subyacente de estructura muscular severa	Extensión amplia de la cara, mejilla superior e inferior, región temporal y mandíbular	Estructura ósea marcada y marcada apreciación de pérdida de grasa
Grado 5	Atrofia tisular y exposición subyacente de estructura muscular extrema	Extensión amplia de la cara, mejilla superior e inferior, región temporal, mandíbula, barbilla, áreas orbitales ahuecadas, venas pronunciadas	Estructura ósea muy marcada con hundimiento de mejillas y región temporal. Cambio completo de la fisonomía.

A la hora de decidir sobre el momento de iniciar una técnica quirúrgica, cuanto más definidos y acotados estén los grados de severidad mucho mejor. De ahí que la gradación en 5 grados que han realizado Casavantes et al, responda a las necesidades planteadas por todos los profesionales a la hora de decidir cuando iniciar una técnica reconstructiva.

Otro de los puntos fundamentales que debemos tener en cuenta a la hora de elegir una técnica de relleno es que se acerque lo más posible a las características ideales que vienen recogidas en la tabla 18.

Tabla 18. Características ideales de una sustancia de relleno

No tóxica (no carcinogénica y no teratogénica).
• Que no induzca reacciones de hipersensibilidad o alergia.
• Persistencia en el área tratada durante un tiempo prolongado sin desplazamientos y con mínima absorción a pesar de que sea una zona móvil.
• No degenera con el tiempo ni induce a la calcificación.
• Que aporte naturalidad y consistencia similar al tejido tratado.
• Corrección del defecto en 1 o 2 sesiones.
• Fácilmente implantable.
• Esterilizable y fácilmente almacenable a temperatura ambiente.
• Químicamente inerte y no modificable por el organismo.
• Que no desarrolle reacciones inflamatorias o reacción a cuerpo extraño.
• Obtención química sencilla a un coste razonable.

Tomado de JM Arévalo y V del Pino. En Manual de Nutrición y SIDA . Ed Rosa Polo. 2002

Una vez considerados los grados de severidad y las condiciones ideales de una sustancia de relleno, estaremos en condiciones de valorar mejor cuál de las disponibles en el mercado es la más adecuada para el paciente.

A la hora de aplicar una técnica de relleno se deberá tener en cuenta lo siguiente:

- Tener una primera entrevista con el paciente en el que se le informe detalladamente de las ventajas y desventajas de cada técnica y todos y cada uno de los pasos del procedimiento.
- Toda esta información así como los consejos postoperatorios, deben estar plasmados en la hoja de consentimiento informado que deberá ser firmada por cada paciente.
- Ante cualquier sintomatología clínica como fatiga, pérdida de peso reciente o alteración analítica, se deberá posponer la técnica quirúrgica hasta valorar al paciente.
- Se deberá solicitar una fotografía previa a la aparición de los primeros síntomas de lipoatrofia. Posteriormente se obtendrán proyecciones actuales frontales y laterales y se marcarán las zonas a tratar con un lápiz dermográfico, consensuándolas con el paciente.

Es muy importante informar al paciente de las diferentes técnicas, su duración y la posibilidad de que, a pesar de que la respuesta en pacientes sin infección por el VIH sea buena, los pacientes con el VIH pueden tener una respuesta diferente tanto en resultados como en duración. En la tabla 19 vienen recogidas las técnicas más utilizadas en el momento actual y en la tabla 20 el tratamiento de la atrofia grasa en otras localizaciones.

Tabla 19

Técnica	Definición	Características	Duración	Efectos secundarios
Rellenos semipermanentes o permanentes				
Derivados poliacrilamídicos (49,59.) Aquamid®	Material aloplástico, biocompatible Homologado por la CE	97,5% de agua y 2,5% Poliacrilamida reticulada, Hidrogel no reabsorbible, no migra, no alergénico. No precisa ingreso hospitalario	> 5 años	Hiperemia. Eritema
Derivados polialquilamídicos ⁽⁶⁰⁾ Bio-Alcamid®	Polímero reticulado sintético. Homologado por la CE	97% de agua y 3% Polímero reticulado tridimensional No precisa ingreso hospitalario	> 5 años	Equimosis Pigmentaciones o manchas sideróticas. Hematoma Infección inmediata o diferida, incluso meses o años después de la implantación. ^(61,62) Movilización o desplazamiento del producto Gravitatoria: efecto bolsa en grandes volúmenes Irregularidades cutáneas
Rellenos temporales				
Acido poliláctico ⁽⁶³⁾ Sculptra®	Polímero sintético biocompatible y reabsorbible.	microesferas de ácido Poli-Láctico y que se reconstituye disuelto en agua estéril para preparación inyectable. Inmunológicamente inactivo, atóxico	12-18 meses	Hiperemia. Eritema
Implantes de grasa	Infiltraciones de grasa por medio de unas cánulas de unos 3-4 mm de diámetro	* Lipofilling: usa una suspensión de tejido graso obtenido de la región abdominal. * Lipoinyección por medio de cánulas de	2 a 4 años	Hiperemia. Eritema Síndrome de embolismo graso

	en diferentes planos.	punta redonda en diferentes planos. Precisa cirugía mayor ambulatoria y la apertura de 2 puntos quirúrgicos		Síndrome del hámster, (hipertrofia de la zona implantada después de unos meses de la intervención)
Hidroxiapatita Radiesse®	Microesferas de hidroxiapatita de calcio suspendidas en un gel de polisacáridos. No causa inflamación crónica ni respuesta inmune.	Gel en el que van suspendidas partículas de hidroxiapatita cálcica	2 a 5 años	Formación de nódulos

Tabla 20 Tratamiento de la atrofia según las diferentes localizaciones

Lipoatrofia de nalgas	Lipoatrofia de miembros
Requiere ingreso hospitalario Anestesia: Raquídea o general Implantes de gel de silicona anatómicos Posición del implante: debajo del músculo glúteo mayor Precisa drenajes aspirativos durante 5 días Presoterapia en el primer mes de postoperatorio Resultado inmediato, homogéneo y armónico Es imprescindible el tratamiento antibiótico Son necesarios masajes postoperatorios durante dos meses Las complicaciones más frecuentes son: hematoma e infección Contraindicaciones: infecciones locales, alteraciones psicológicas	Requiere ingreso hospitalario Anestesia general si son los 4 miembros Anestesia raquídea si son los miembros inferiores Técnica de elección: infiltraciones subdérmicas Relleno permanente: poliacrilamida, No aumenta el diámetro de la extremidad Indicado en localizaciones concretas: rodillas, tobillos Se pueden inyectar hasta 50 cc por localización Riesgo: lesiones vasculares y/o nerviosa Precisa masajes periódicos de las zonas tratadas Pueden ser necesarias 3 - 4 sesiones Resultado natural a partir del segundo mes

El implante de prótesis glútea mejora el aspecto y la autoestima de los afectados; sin embargo requiere una intervención con cirugía mayor.

Lipoacumulación

Tratamiento medicamentoso

No se ha demostrado que la modificación del TARV revierta la lipoacumulación periférica o central. Se está pendiente de los resultados de un estudio de cambio de IP por atazanavir en enfermos con obesidad truncal. La metformina reduce la resistencia a insulina y la adiposidad central. La hormona de crecimiento o sus análogos han demostrado igualmente cierta reducción de la adiposidad central, pero introduciendo otras alteraciones que dificultan su empleo⁵⁴ (Tabla 14). El ejercicio físico y una dieta hipocalórica ayuda en la pérdida de grasa, pero debe tenerse especial cuidado en pacientes con lipoatrofia que puede empeorar⁶⁴.

Tratamiento quirúrgico:

La lipohipertrofia es un acúmulo de grasa que puede ser localizado y accesible o no. Dependiendo de ello, actuaremos con técnicas quirúrgicas, como es el caso de la parte posterior del cuello, mamas o laterales del abdomen, o bien dejarlo limitado a otras actuaciones menos efectivas (ejercicio y dieta) como en el caso de la grasa visceral abdominal. Clínicamente estas acumulaciones se presentan como tumoraciones de consistencia semidura, poco móviles, y a veces dolorosas a la palpación. Pueden

provocar problemas de funcionalidad y producen una deformación física evidente. La localización más frecuente es la abdominal y en parte posterior del cuello.

La técnica más utilizada en el momento actual es la liposucción asistida por ultrasonidos (UAL). Esta técnica se basa en una infiltración anestésica de la zona hasta lograr un alto grado de tumescencia. La grasa es licuada mediante ultrasonidos, rompiendo fácilmente los tractos fibrosos, que facilita la extracción al cirujano⁶⁵.

Las características más importantes de esta técnica vienen reflejadas en la tabla 21.

Tabla 21.- Características de la lipohipertrofia y su tratamiento por UAL
Son de localización central: cuello, tronco Cuello: anterior, posterior, a veces 1/3 inferior de cara Tronco: ginecomastia, abdomen y espalda (flancos, "michelines") Técnica de elección : liposucción asistida por ultrasonidos Recidivan un 15% de los casos (¿irritación, edema crónico?) Contraindicado en localizaciones intrabdominales Precisa ingreso hospitalario: anestesia general o sedación Postoperatorio: ciclo de drenajes linfáticos (entre 15 y 20) Recomendado el uso de prenda de presoterapia (2 meses) El resultado final puede tardar un año en conseguirse En la zona anterior del cuello es más difícil de resolver por flaccidez

Consideraciones finales:

- Todos los pacientes con síndrome lipodistrófico pueden beneficiarse de tratamiento quirúrgico, pero hay que tener presente siempre que se trata de técnicas paliativas, cuyo resultado no se puede garantizar, a día de hoy, como definitivo.
- Los procedimientos a realizar pueden ser aislados o combinados.
- Únicamente los especialistas en Cirugía Plástica están capacitados para realizar cualquiera de los tratamientos mencionados.
- En un mismo acto quirúrgico se puede realizar un tratamiento integral.
- El relleno facial y de miembros debe realizarse con una sustancia de carácter permanente.
- La liposucción asistida por ultrasonidos se perfila como la técnica de elección para tratar las lipohipertrofias localizadas ya que licua de forma eficaz este tipo de grasa dura y trabeculada.
- Todas las intervenciones se deben realizar en un hospital de segundo o tercer nivel, respetando siempre las normas de asepsia así como una correcta protección del cirujano y su equipo.

Las **contraindicaciones** para la realización de una técnica de relleno son las siguientes:

- Tratamiento previo con cualquier material sintético permanente.

- Incompatibilidad para el tratamiento con algunos de los productos (alergias, intolerancias).
- Edad avanzada ya que conlleva signos faciales propios de la edad no relacionados con la LAF y que pueden hacer que los resultados no sean los esperados.
- Fiebre de origen desconocido
- Pérdida de peso reciente
- Inestabilidad psicológica
 - Infección concomitante
 - Alteraciones de la coagulación
 - Plaquetas < 50000
 - Presencia de cualquier otro factor que pueda influir en el empeoramiento de la atrofia (pacientes con bajo peso, pacientes con alteraciones esqueléticas faciales, hipoplasia malar, falta de piezas dentarias, etc).

3.9.- RECOMENDACIONES

- Se recomienda elegir la técnica a utilizar en función de la zona a tratar y del grado de lipoatrofia. (Nivel C, II).
- La liposucción asistida por ultrasonidos (UAL), es por el momento la técnica mas recomendada para los lipoacúmulos dorsales del cuello.(Nivel B, II).
- Las prótesis de nalgas pueden ser una buena opción quirúrgica pero se necesitan un mayor número de estudios que garanticen su eficacia y seguridad. (Nivel B, II).
- Se recomienda dar una explicación clara al paciente de la posible variabilidad de los resultados y de que no son técnicas permanentes en el tiempo. (Nivel B).

4. ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO

4.1 INTRODUCCIÓN

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) en población general es elevada y se estima en 0,5% para DM tipo 1 y aproximadamente 8% para DM tipo 2 en los países desarrollados⁶⁶.

Los análisis de cohortes de pacientes con infección por VIH que reciben TARV señalan un aumento en la incidencia de resistencia insulínica (RI) y de DM tipo 2. Estos estudios sugieren una asociación entre el TARV, la lipodistrofia y la aparición de RI o DM. Estudios posteriores han demostrado un aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) en las personas con VIH, superior a la población general. Entre los factores relacionados se han comunicado además de factores de riesgo cardiovascular clásicos, el propio papel inflamatorio del VIH sobre el endotelio vascular, la lipodistrofia y las alteraciones metabólicas inducidas por el TARV. La RI estaría relacionada directamente con la lipodistrofia y sería la responsable de la disfunción endotelial y de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado observadas en los pacientes con infección por VIH.

4.2 DEFINICIONES:

La diabetes mellitus cursa con concentraciones elevadas de glucemia plasmática. La DM se clasifica en tipo 1 y tipo 2, ambas con mecanismos etiopatogénicos completamente diferentes. La que aparece con mayor frecuencia en pacientes con infección por VIH es la DM tipo 2 y es a la que nos referiremos en este capítulo.

El establecimiento de una DM tipo 2 requiere la progresión desde la tolerancia normal a la glucosa a las concentraciones elevadas y persistentes de la glucemia. El fenómeno inicial es la resistencia insulínica definida por la presencia de hiperinsulinemia con la que el organismo intenta compensar la resistencia periférica a la acción de la insulina. Posteriormente conforme la RI aumenta se produce una agotamiento progresivo de las células β pancreáticas que conlleva una elevación en las concentraciones de glucemia que explican la glucemia basal alterada y la intolerancia a la glucosa. Finalmente el fallo de las células β en el control glucémico conduce a la DM tipo 2.

La definición de DM y de las alteraciones del metabolismo de la glucosa varía según las diferentes sociedades científicas. Los criterios diagnósticos más utilizados son los de la ADA (*American Diabetes Association*) establecidos en 1997⁶⁷, modificados en 2003⁶⁸ y que continúan hasta el momento actual⁶⁹. (Tabla 22).

La glucemia basal alterada (GBA) y la intolerancia a la glucosa (ITG) son situaciones intermedias, indican la presencia de RI y predicen la aparición de DM. La GBA, la ITG y la DM inducen un daño progresivo vascular y, al asociarse a hipertensión arterial (HTA), concentraciones de colesterol-LDL superiores a 130

mg/dL, sobrepeso o tabaquismo aumentan considerablemente el RCV de estos pacientes.

Tabla 22 Criterios diagnósticos de alteraciones del metabolismo de la glucosa

	Glucemia plasmática en ayunas	Glucemia al azar	Glucemia a las 2h de TSOG**
Normal	< 100mg/dL (< 5,6 mmol/L)	-	< 140 mg/dL (7,8 mmol/L)
Glucemia basal alterada	100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/l)	-	
Intolerancia a la glucosa		-	140-199 mg/dL (7,8-11,1 mmol/l)
Diabetes mellitus*	≥ 126mg/dL (≥7,0 mmol/L)	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) más síntomas	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

*Diagnóstico de DM exige confirmar el resultado en una segunda determinación y por cualquiera de los tres métodos.

** TSOG: test de sobrecarga oral de 75 gr. de glucosa.

4.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE RESISTENCIA INSULÍNICA

Uno de los mayores problemas para evaluar la RI es la carencia de criterios diagnósticos bien definidos y homogéneos. Las pruebas utilizadas para diagnosticar la RI son las siguientes:

- Pinzamiento (*clamp*) euglucémico hiperinsulinémico. Es el método de referencia. Su complejidad impide utilizarla como prueba diagnóstica en la práctica clínica.
- Índice HOMA-R (*homeostasis model assessment of insulin resistance*). Es un índice indirecto de resistencia insulínica y obtenido a partir de glucemia e insulinemia basales. El índice HOMA-R es la prueba más utilizada para determinar indirectamente la RI. Su limitación es la gran variabilidad observada en la práctica clínica y que explica los resultados dispares al estudiar la prevalencia de RI en diferentes poblaciones. La fórmula es la siguiente:
HOMA-R: $\text{Insulina basal (microU/mL)} \times \text{Glucemia basal (mg/dL)} \times 0.055 / 22.5$
Se define resistencia insulínica cuando $\text{HOMA-R} \geq 3.8$
- Concentraciones de insulina basal elevadas: ≥ 16.7 microU /mL

- Índice de verificación cuantitativa de la sensibilidad a la insulina (QUICKI). Este índice disminuye cuando empeora la RI y se correlaciona mejor con la prueba del *clamp* euglucémico que con el índice HOMA-R o la determinación de insulina en ayunas. La fórmula utilizada es:

$$\text{Índice QUICKI: } 1/[\log. \text{ Glucosa(mg/dL)} + \log. \text{ Insulina } (\mu\text{U/mL})]$$

- Prueba de sobrecarga intravenosa de glucosa. La determinación del índice de insulínresistencia HOMA-R de forma basal en el contexto de una sobrecarga intravenosa de glucosa (CIGMA) presenta una gran correlación con la sensibilidad a la insulina determinada con el *clamp euglucémico*, tanto en población diabética como en pacientes sanos. La prueba consiste en la colocación de un acceso intravenoso para extraer tres determinaciones basales de insulina y glucosa, en intervalos de 5 min. Se utiliza la media de estas determinaciones para el cálculo del HOMA-R. A continuación, se inicia el test 2h CIGMA, que consiste en una infusión de glucosa intravenosa a un ritmo constante de 180 mg/min durante 120 min. Se extraen tres muestras a los 120, 125 y 130 min. para la determinación de glucosa e insulina plasmática. De nuevo, la media aritmética de estas variables se emplea para estimar el grado de sensibilidad a la insulina mediante HOMA-R. Un mayor CIGMA-HOMA-R denota una menor sensibilidad a la insulina.

4.4 ETIOPATOGENIA DE LA DM Y DE LA RI EN LA INFECCIÓN POR VIH

El paciente con infección VIH comparte los mismos factores de riesgo que la población general para el desarrollo de RI y DM. Pero además, existen factores de riesgo específicos en estos pacientes que podrían explicar la mayor incidencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado observadas en pacientes con infección VIH (Tabla 23).

Tabla 23. Factores de riesgo asociados a desarrollo de RI y DM en población general y específicos de pacientes con infección por VIH.

<i>Población general</i>	<i>Específicos población VIH</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Edad \geq 45 años - Índice de masa corporal \geq 25 kg/m² - H^º familiar en primer grado de DM - Falta de actividad física - Pertenecer a un grupo étnico con elevado riesgo de 	<ul style="list-style-type: none"> - Lipodistrofia - Fármacos antirretrovirales: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores proteasa • Análogos timidínicos - Efecto directo VIH

DM (afro-americanos o hispanos) - Historia de RN con peso > 4,1 Kg - Diabetes mellitus gestacional - Hipertensión arterial (TA ≥ 140/90 mg/dL) - Dislipemia: <ul style="list-style-type: none"> • Colesterol-HDL ≤ 35mg/dL (0,9 mmol/L) o • Triglicéridos ≥ 250 mg/dL (2,8 mmol/L) - Diagnóstico previo de GBA o de ITG	- Co-infección por virus hepatitis C - Uso de pentamidina parenteral - Hipogonadismo - Hiposecreción de adiponectinas
---	--

Los ARV pueden contribuir directamente al desarrollo de RI y DM^{70,71} (Tabla 24). Los mecanismos patogénicos por los que estos fármacos pueden desarrollar RI son complejos y no suficientemente conocidos.

Establecer una asociación directa de un ARV concreto con la RI es difícil, ya que existen muchas variables que pueden provocar resultados discordantes como por ejemplo, el resto de fármacos acompañantes, la exposición previa a otros ARV, la presencia de lipodistrofia, los factores de riesgo intrínsecos de los propios pacientes, etc. Con frecuencia, cuando se suspende la administración del ARV presumiblemente implicado, no mejora la sensibilidad a la insulina y ello impide establecer un efecto directo del propio fármaco.

4.4.1 Inhibidores de la proteasa (IP).

Son los fármacos más estudiados en relación con la RI y la DM. Existen datos suficientes que relacionan directamente el uso de IP con la aparición de RI y DM en pacientes VIH⁷². Estudios en voluntarios sanos sin infección VIH han demostrado que la exposición a indinavir o lopinavir/ritonavir puede inducir la aparición de RI^{73,74}. El mecanismo por el que estos fármacos pueden producir RI no se conoce con exactitud y probablemente existen varios mecanismos implicados.

Los IP inhiben la función de la enzima transportadora de la glucosa (GLUT-4) en el músculo esquelético y en tejido adiposo. La insulina y otros estímulos como el ejercicio físico activan la translocación del GLUT-4 desde las vesículas intracelulares hasta la membrana celular donde esta enzima ejerce su papel transportador de la glucosa al interior de la célula.

Los IP afectan también la diferenciación del adipocito *in vitro*, alterando la síntesis de SREBP-1 (*sterol regulatory element-binding protein-1*) y produciendo una expresión defectiva del PPAR-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) alterando con ello el metabolismo de la glucosa.

Otros mecanismos patogénicos propuestos son la disfunción de las células β del páncreas por los IP y la propia lipodistrofia. La redistribución de grasa alterada observada, puede provocar en algunos casos hiperacúmulo de grasa visceral, especialmente abdominal. Los adipocitos viscerales muestran una mayor actividad lipolítica que los localizados en la grasa subcutánea. El rápido recambio de triglicéridos del tejido graso visceral aumenta los ácidos grasos libres en la vena porta que sería la causa de la aparición de RI y de los trastornos lipídicos que presentan estos pacientes.

No todos los IP tendrían la misma capacidad de producir RI. La administración de nelfinavir, amprenavir⁷⁵ o atazanavir⁷⁶ potenciados o no con ritonavir no ha demostrado alterar la sensibilidad a la insulina, incluso en estudios realizados mediante *clamp euglucémico*. En un estudio reciente con voluntarios sanos los resultados preliminares obtenidos con darunavir/r a dosis de 800/100,(aunque aprobado por la EMEA, aún no disponibles en España) apuntan en la misma dirección¹.

Tabla 24. Fármacos antiretrovirales y resistencia insulínica.

Fármacos	Resistencia Insulínica	Comentarios
Inhibidores proteasa		
Indinavir/r	Si	Demostrado en voluntarios sanos
Ritonavir (dosis plenas)	Si	IP con peor perfil metabólico
Lopinavir/ritonavir	Si	Observada en voluntarios sanos que reciben LPV/r. Algunos estudios no han demostrado desarrollo de RI
Nelfinavir	No	No demostrado en pacientes <i>naïve</i>
Amprenavir/Fosamprenavir	No	No se ha demostrado
Atazanavir	No	No demostrado mediante estudios utilizando <i>clamp euglucémico</i>
Atazanavir/r	No	Pocos datos sobre el efecto de ritonavir a dosis potenciadoras
Darunavir/r	No	Curva insulínica favorable en voluntarios sanos con dosis 800/100 aún no disponibles en España
Tripranavir/r	¿?	Sin datos
Análogos nucleósidos		
Estavudina	Si	RI, toxicidad mitocondrial y lipoatrofia
Zidovudina	Si	RI, toxicidad mitocondrial y lipoatrofia
Didanosina	Si	Toxicidad mitocondrial potenciada en combinación con d4T. lipoatrofia
Lamivudina/emtricitabina	No	Escasa toxicidad mitocondrial y metabólica
Abacavir	No	Escasa toxicidad mitocondrial y metabólica
Tenofovir	No	Escasa toxicidad mitocondrial y metabólica
No nucleósidos		
Efavirenz	No	Dislipemia. Posibilidad de lipoatrofia dependiendo AN acompañantes
Nevirapina	No	Buen perfil lipídico. No relacionado con lipoatrofia
Etravirina	No	

4.4.2. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos.

Los análogos timidínicos, estavudina y zidovudina⁷⁷ se han relacionado con el desarrollo de lipoatrofia y RI. Estudios recientes señalan que la toxicidad mitocondrial inducida por los análogos de los nucleósidos podría facilitar el desarrollo de diabetes^{78,79}.

4.4.3 Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

No se ha demostrado que estos ARV incluida la etravirina, se asocien al desarrollo de RI. Efavirenz (EFV) puede alterar el perfil lipídico y recientemente se ha asociado en un único estudio con un mayor riesgo de lipodistrofia (ACTG 5142 Study)⁸⁰. Hasta el momento actual no se ha relacionado con la RI, pero se conoce que la sustitución de EFV por un IP no mejora el perfil lipídico ni la RI inducidas por este fármaco⁸¹.

Por el momento no existen datos ni estudios suficientes que sugieran que los inhibidores de la entrada (enfuvirtida o maraviroc) o los inhibidores de la integrasa (raltegravir) produzcan RI u otras alteraciones metabólicas.

4.5 EPIDEMIOLOGÍA DE LA RI Y DM EN POBLACIÓN CON INFECCIÓN VIH

La frecuencia de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado observada en pacientes con infección VIH varía según los estudios realizados. Las diferencias observadas pueden obedecer a diferentes factores: criterios utilizados para la definición de RI o DM, características diferenciales de las poblaciones estudiadas, factores de confusión no suficientemente analizados, las propias limitaciones de los estudios observacionales y sobretodo los ARV utilizados mayoritariamente en el momento en el que se han realizado los estudios.

En las tablas 28 y 29 se muestran los principales estudios que han analizado la prevalencia o incidencia de IR (tabla 25) y DM (tabla 26) en población con infección VIH y factores asociados.

Tabla 25. Incidencia y prevalencia de RI en pacientes con infección VIH.

Autor	Diseño estudio	N pacientes/ tiempo seguimiento	Resultados (Prueba diagnóstica)	Factores asociados
Palacios ⁸²	Observacional de cohortes	n= 137/ 48 sem.	Incidencia:13% (HOMA-R)	Indinavir Hepatitis C IMC elevado Lipodistrofia
Jones ⁸³	Transversal	n= 378	Prevalencia: -17% (HOMA-R) -21% (insulina ayunas) -51% (QUICKI)	TARGA (IP) TARGA (NN)
Brown ⁸⁴	Transversal	533 VIH + 755 VIH – (varones)/ 4 años	Prevalencia: - VIH (+): 36% - VIH (-): 22% (Insulina en ayunas)	Infección VIH IP Indinavir AN Estavudina ↑Edad ↑IMC

				Nadir CD4 No caucásico
--	--	--	--	---------------------------

Tabla 26. Incidencia y prevalencia de DM en pacientes con infección VIH

Autor	Diseño estudio	N pacientes / seguimiento	Resultados	Factores asociados
Butt ⁸⁵	Transversal	26.988 (varones)	Prevalencia: 9,5%	Edad (↑10a.) Raza negra TARGA Hepatitis C
Ledergerber ⁸⁶	Observacional de cohortes	6.513/ > 1 año	Incidencia: 4,4/1000 PYFU	Varones Edad: (>60a) Raza negra Estadio C Obesidad AN AN +IP AN+IP+NN
Brown ⁸⁷	Observacional de cohortes	568 VIH + 710 VIH – (varones)/ 2,3 años	Prevalencia: - 14% VIH (+) - 5 % VIH (-) Incidencia: - 4,7/100 VIH (+) año - 1,4/100 VIH (-) año	TARGA Ritonavir Edad
Samaras ⁸⁸	Transversal	n= 788	Prevalencia DM -18% con Sd metabólico -2% sin Sd metabólico	Edad IMC Años VIH IP
Howard ⁸⁹		Mujeres 332 VIH (+) 288 VIH (-)	Prevalencia DM - 12% - 13% Incidencia ITG - 26% (+IP) - 9%	IP ↑IMC Hª Fam DM
Yoon ⁹⁰	Estudios casos/control	49DM VIH + 98DM VIH -		ALT ↑IMC Hª Fam DM
De Wit ⁹¹	Observacional de cohortes	130.151 personas-año	Incidencia DM: 5,72 por 1000 personas-año	D4T ZDV
Brar ⁹²	Transversal	2.565 VIH (+)	Prevalencia: 3,3%	Edad Raza (negra) >>IMC

Con formato: Danés

4.6 RESISTENCIA INSULÍNICA, DIABETES MELLITUS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La insulina además del control de la glucemia plasmática tiene múltiples acciones metabólicas, incluyendo efectos sobre el sistema vascular y el sistema fibrinolítico. La

insulina potencia la vasodilatación dependiente de la función endotelial mediante la producción de óxido nítrico. Por otra parte, las moléculas LDL de pequeño tamaño, que son consecuencia de la resistencia insulínica y la hipertrigliceridemia asociada, son factores independientes de disfunción endotelial. La RI además de disfunción endotelial y alteraciones en el metabolismo lipídico, produce un estado protrombótico⁹³ que favorece la aparición de ECV⁹⁴. La RI con la hiperinsulinemia consiguiente, los estados pre-diabetes y la DM propiamente dicha incrementan el RCV de los sujetos que la padecen⁹⁵. (Tabla 27)

Por otra parte, la RI estaría en la génesis de la DM tipo 2 y del llamado Síndrome Metabólico que abarca la presencia en un mismo sujeto de anomalías en metabolismo hidrocarbonado, obesidad, HTA y alteraciones lipídicas con perfil aterogénico. Los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo muy elevado de desarrollar DM tipo 2 y ECV ya que se acompaña de niveles elevados de biomarcadores como la proteína C reactiva, la interleukina-6 y el PAI-1 que inducen un estado protrombótico y proinflamatorio que favorecen la aterogénesis.

Tabla 27: Resistencia clínica, DM y riesgo cardiovascular

	Riesgo de DM y enfermedad cardiovascular
Resistencia insulínica (HOMA-R \geq 3,8)	<ul style="list-style-type: none"> • Multiplica x 8 la probabilidad de desarrollar DM tipo 2
Síndrome metabólico	<ul style="list-style-type: none"> • Multiplica x 2-4 veces la probabilidad de desarrollar DM tipo 2 • Multiplica x 2-3 la incidencia de cualquier enfermedad cardiovascular • Multiplica x 1.5 veces la probabilidad de presentar un evento coronario mayor
Diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> • Equivalente a enfermedad coronaria (NCEP <i>Adult Treatment Panel III</i>) • RCV > 20% en 10 años

4.7 DIAGNÓSTICO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

La ADA recomienda la realización de una determinación de glucemia en ayunas cada 3 años a partir de 45 años de edad, especialmente en aquellas personas con un índice de masa corporal (IMC) \geq 25 kg/m² o con otros factores de riesgo para DM (Tabla 23). A pacientes con infección VIH en seguimiento, se les realiza una analítica sanguínea cada 4-6 meses y ésta suele incluir la determinación de glucemia, habitualmente en ayunas.

Cuando en una analítica rutinaria se objetiva glucemia ≥ 126 mg./dL, debe asegurarse que la determinación se ha realizado en ayunas. Una segunda glucemia en ayunas \geq a este valor, implica el diagnóstico definitivo de DM (Tabla 25).

En los pacientes con GBA, se recomienda realizar determinaciones seriadas de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y establecer medidas que disminuyan el riesgo de desarrollar DM y RCV. En general, no suelen realizarse pruebas de tolerancia oral a la glucosa ya que las medidas preventivas y terapéuticas a aplicar son las mismas. Algunos autores recomiendan la realización de una prueba de sobrecarga oral a la glucosa en pacientes obesos o con GBA para descartar la presencia de DM.

Las pruebas de resistencia insulínica sólo deben realizarse en el contexto de estudios clínicos.

4.8 PREVENCIÓN

La prevención de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes VIH deberá tener en cuenta la elección o modificación del TARV, la prevención de la DM y el tratamiento de otros factores de RCV.

La elección o modificación del TARV debe considerarse en todos los pacientes con factores de riesgo de desarrollar DM, especialmente aquellos con lipodistrofia, historia familiar de DM e IMC elevado. En estos pacientes deberían evitarse los ARV claramente relacionados con RI o DM.

En los pacientes con GBA debe elegirse una combinación de ARV segura. Si están recibiendo una combinación de ARV que incluye un fármaco relacionado con RI o DM, debe cambiarse rápidamente asegurando el mantenimiento de la supresión viral. Debe considerarse sustituir la zidovudina (ZDV) o estavudina (d4T) por tenofovir (TFV) o abacavir (ABC). Si reciben un IP potenciado debe considerarse la simplificación a atazanavir o nevirapina (NVP) si los estudios de sensibilidad o la historia terapéutica lo permiten.

Aunque existe poca experiencia y escasos ensayos con maraviroc, darunavir, etravirina o raltegravir, la poca presencia de alteraciones lipídicas producidas por estos nuevos ARV sugieren un buen perfil metabólico y pocas alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado.

En pacientes con DM establecida, el cambio del TARV no ha demostrado revertir la diabetes ni mejorar el control glucémico.

En todos los pacientes con infección VIH y GBA o DM debe recomendarse modificar estilos de vida, dejar de fumar, incrementar la actividad física diaria y dieta hipocalórica en caso de sobrepeso. Las intervenciones precoces sobre la dieta y la actividad física (evitar la obesidad y el sedentarismo) pueden evitar o retrasar la aparición de DM. Deben controlarse otros factores de RCV, con mediciones de la presión arterial y de lípidos en sangre. Estos pacientes pueden necesitar fármacos antihipertensivos, estatinas (pravastatina o atorvastatina) y uso de aspirina en el caso de DM. Hay ensayos clínicos que demuestran beneficios con el tratamiento con metformina o acarbosa en los estados pre-diabéticos, aunque de momento esta recomendación aún no está incluida en las guías, ni reconocida entre las indicaciones autorizadas de estos fármacos.

En pacientes con DM, debe realizarse un diagnóstico precoz de retinopatía mediante la realización anual de un fondo de ojo o cada dos años en aquellos con buen control metabólico, fondo de ojo previo normal y pocos años de evolución de DM. Se recomienda el cribado anual de microalbuminuria en pacientes con DM tipo 2, como marcador de RCV. Los pacientes con DM tipo 2 se tratarán con IECA o ARA-2 cuando existe hipertensión arterial o microalbuminuria. La prevención de la neuropatía se basa en el buen control glucémico y la prevención de úlceras se basa en la educación sanitaria y revisión periódica de los pies.

En DM tipo 2 se recomienda la administración de aspirina a la dosis habitual de 100 mg/día, tanto en prevención cardiovascular primaria si existieran otros factores de RCV como secundaria (pacientes que han sufrido algún evento cardiovascular).

4.9 TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la DM y de los estados pre-diabetes consiste en conseguir el mejor control posible, tanto de la glucemia como de los factores de RCV, para evitar la aparición de síntomas, prevenir la aparición de complicaciones que condicionan la mortalidad prematura y procurar una buena calidad de vida.

Los objetivos de control de la DM señalados por la ADA en 2007 son los siguientes:

1. Control glucémico:
 - HBA1C: <7.0%
 - Glucemia preprandial: 90–130 mg/dl (5.0–7.2 mmol/l)
 - Glucosa en plasma postprandial <180 mg/dl (<10.0 mmol/l)

2. Control tensión arterial: <130/80 mmHg
3. Control dislipemia:
 - Colesterol- LDL: <100 mg/dl (<2.6 mmol/l)
 - Triglicéridos: <150 mg/dl (<1.7 mmol/l)
 - Colesterol-HDL: >40 mg/dl (>1.1 mmol/l).

El tratamiento consiste en medidas no farmacológicas como una dieta adecuada según las necesidades calóricas del individuo y ejercicio físico.

El objetivo del ejercicio es evitar el sedentarismo y contribuir a la reducción de peso. Debe ser periódico (al menos 3-4 veces/semana) y mantenido en el tiempo. Un ejemplo puede ser 30-45 min. caminando a paso rápido 3-4 veces/semana.

Debe recomendarse al paciente el abandono de hábitos nocivos como el tabaquismo.

En la DM tipo 2 sólo se iniciará tratamiento farmacológico ante el fracaso primario o secundario de las intervenciones sobre los estilos de vida. Los fármacos antidiabéticos se clasifican en fármacos sensibilizadores de la insulina como la metformina y las glitazonas, fármacos que retrasan la absorción de la glucosa como la acarbosa, fármacos que estimulan la secreción pancreática de la insulina como las sulfonilureas y repaglinida, y la insulina exógena.

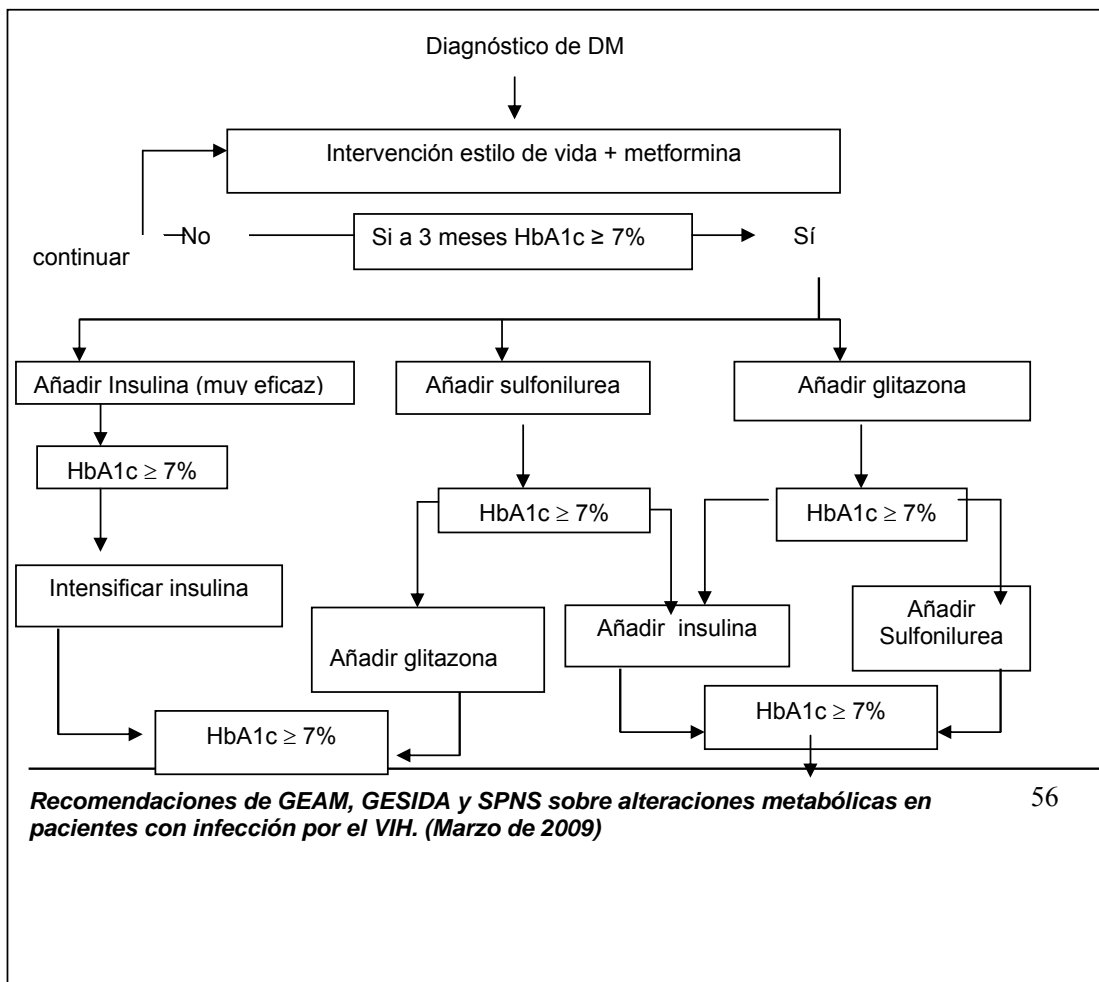
En los pacientes con infección por el VIH, con los fármacos con los que existe una mayor experiencia son con los fármacos sensibilizadores de la insulina. La metformina mejora la RI y disminuye la grasa visceral en los pacientes con lipodistrofia⁹⁶. Las glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona) han sido evaluadas en población con infección por el VIH no sólo como fármacos sensibilizadores de la insulina sino también por la posibilidad de revertir la lipoatrofia con resultados discordantes⁹⁷.

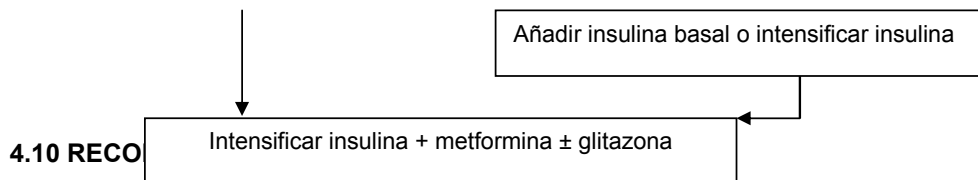
En la Tabla 28 se exponen las intervenciones terapéuticas realizadas en pacientes con DM e infección por el VIH. En la Figura 4 se muestra un algoritmo de tratamiento de la DM.

Tabla 28. Experiencia del tratamiento de la Diabetes tipo 2 en pacientes con infección por VIH. (modificado de GEAM-2006 y EACS- 2007).

Intervención	Dosis	Descenso (%) HbA1c	Efectos adversos	Comentarios
Intervención estilos de vida (dieta y ejercicio)	-	1-2	-	Disminuye grasa abdominal. Empeora la lipoatrofia.
Metformina	Inicio: 850 mg qd. Incrementar hasta un máximo de 2,5 gr./día en 4-6 semanas.	1,5	Síntomas digestivos, acidosis láctica. Contraindicada en la l. renal.	Empeora la lipoatrofia
Glitazonas - Rosiglitazona - Pioglitazona	4-8 mg/día 15-45 mg/día	0,5-1,4	Edemas, insuficiencia cardiaca, ganancia de peso, hepatotoxicidad, elevación TGC y colesterol.	Posible beneficio sobre lipoatrofia. Sensibilizan a la acción de la insulina. Determinar ALT/AST de forma periódica
Insulina	-	Sin límite	Hipoglicemia, Ganancia de peso	Indicada cuando la hiperglucemia no se controla o en pacientes con sida desnutridos.

Figura 4. Algoritmo de tratamiento en la DM tipo 2 (adaptado del Consenso de ADA/EASD 2006)⁹⁸





4.10 RECO

- Diagnóstico:**
- Se recomienda realizar al menos una determinación anual de glucemia en ayunas a todos los pacientes con infección por el VIH que reciben TARV, con sobrepeso (IMC \geq 25Kg/m²) o con uno o más factores de riesgo para desarrollar DM (Tabla 26). (Nivel B, II).
 - Las pruebas de sobrecarga oral de glucosa sólo deben realizarse en los pacientes con GBA o con sobrepeso para establecer el diagnóstico de DM. (Nivel C). Las pruebas para analizar la resistencia insulínica sólo están indicadas en el contexto de estudios clínicos.
 - En los pacientes con DM, GBA o ITG deben identificarse otros factores de RCV y tratarlos adecuadamente. (Nivel B, II)

Prevención:

- En los pacientes con GBA o ITG se recomendará dieta para perder peso y ejercicio físico periódico. (Nivel B, II)
- Se recomienda considerar el tratamiento con metformina en pacientes con infección VIH con GBA o ITG, especialmente si presentan obesidad (Nivel C, III). Si se administra metformina se vigilará la aparición de acidosis láctica sobretodo si reciben estavudina, didanosina o zidovudina como componentes de su TARV.

TARV en pacientes con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

- Se considerará la elección o modificación del TARV en todos los pacientes con factores de riesgo de desarrollar DM, especialmente aquellos con lipodistrofia, historia familiar de DM e IMC elevado. En estos pacientes deberían evitarse los ARV claramente relacionados con RI o DM. (Nivel C-III)
- En los pacientes con GBA o ITG debe elegirse una combinación de ARV segura. Si están recibiendo una combinación de ARV que incluye un

fármaco relacionado con RI o DM, debe cambiarse rápidamente asegurando el mantenimiento de la supresión viral. (Nivel C-III)

Tratamiento de la DM en pacientes con infección por el VIH.

- Se recomienda que el objetivo terapéutico de cualquiera de las medidas que apliquemos sea conseguir niveles de HbA1c < 7% (Nivel A-I).
- En pacientes con infección VIH se recomienda seguir las mismas recomendaciones de tratamiento de la DM tipo 2 que en la población general, con especial atención a la acidosis láctica o agravamiento de la lipoatrofia producida por la metformina o la hepatotoxicidad producida por las glitazonas. (Nivel C-III)

Seguimiento de los pacientes con infección por el VIH y DM

- El seguimiento de los pacientes con infección por VIH y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado debe incluir la determinación de HbA1c., albuminuria, función renal y parámetros lipídicos. (Nivel A-I),
- Se recomienda realizar de forma periódica estudios de fondo de ojo por oftalmólogo experto, valoración de factores de RCV y educación sanitaria sobre cuidados del pie en el seguimiento de pacientes con infección VIH y DM (Nivel A-I). En los pacientes con polineuropatía, debe valorarse la posibilidad de que sea secundaria a la propia DM, a la infección VIH o a alguno de los ARV que recibe.

Tratamiento de otros factores de RCV en pacientes con DM

- Se recomienda el control rutinario de todos los factores asociados al RCV y tratarlos en caso necesario. (Nivel A, I)
- Se recomienda utilizar aspirina (75-162 mg/día) en pacientes con DM con edad superior a 30 años y especialmente si han sufrido o tienen un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular. (Nivel C).
- Recomendar dejar de fumar e incluir estrategias para abandonar el tabaco en pacientes con infección VIH y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (Nivel A, I).

5.- ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO

5.1 INTRODUCCIÓN

Las alteraciones del metabolismo de los lípidos en pacientes con infección VIH han sido descritas antes de la era de TARGA. En concreto, la elevación de los niveles de triglicéridos y el descenso de los valores de colesterol plasmático total, LDL y HDL se relacionaron con la progresión de la infección desde los primeros años. Poco después de la introducción del TARGA se comenzaron a registrar cambios en la composición corporal de los pacientes, caracterizados por una distribución anormal de la grasa (lipodistrofia), que a menudo coexistían con alteraciones metabólicas en la esfera de los hidratos de carbono y de los lípidos.

El perfil lipídico más frecuentemente observado en pacientes en tratamiento se caracteriza por elevación de los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol total, especialmente del colesterol LDL y descenso de colesterol HDL⁹⁹. En su génesis intervienen múltiples factores, entre los que destacan los directamente relacionados con el uso de ARV, en especial ritonavir, factores inmunológicos, hormonales y otros de base genética no bien identificados.

Los diferentes estudios epidemiológicos registran prevalencias de desarrollo de hipertrigliceridemia entre el 60%-100% de pacientes con TARGA y, entre 10%-70% de hipercolesterolemia. Esta dispersión de valores responde a la falta de uniformidad en los criterios utilizados para la definición de dislipemia y a los diferentes fármacos implicados en cada estudio. En la actualidad definimos la hipercolesterolemia cuando los valores de colesterol son >200 mg/dl, la hipertrigliceridemia con valores de triglicéridos (TG) >200 mg/dl e hiperlipemia mixta cuando los valores de colesterol y TG son >200 mg/dl.

5.2 JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES LIPÍDICAS

La verdadera importancia de la dislipemia estriba en la capacidad aterogénica y ser un factor de RCV junto a la obesidad visceral, resistencia insulínica, diabetes, tabaquismo e hipertensión que presentan un elevado porcentaje de pacientes en TARGA¹⁰⁰. De ahí la necesidad de establecer pautas terapéuticas con las evidencias existentes y similares a las recomendadas en población general tales como tratamiento hipolipemiente con estatinas, que disminuye el número de eventos

cardiovasculares y reduce la mortalidad CV tanto en prevención primaria como secundaria.

En general, la reducción del riesgo es mayor cuanto más bajo sea el valor de LDL y más alto el valor de HDL, estimándose que una reducción de 1 mg/dL de LDL podría reducir el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y que el aumento de 1 mg de HDL se asociaría con una reducción del riesgo del 30%¹⁰¹. La prevalencia en nuestro medio del síndrome metabólico en pacientes con infección VIH en tratamiento, no difiere significativamente con el observado en la población general¹⁰², si bien en pacientes que presentan lipoatrofia su prevalencia es ligeramente superior¹⁰³.

El estudio DAD ha mostrado que la duración del TARV es un factor de riesgo independiente para sufrir infarto de miocardio. En concreto demuestra que recibir TARV durante más de 3 años se asocia a un incremento del 26% del riesgo¹⁰⁴. Los factores de riesgo tradicionales ejercen una influencia muy significativa en su aparición, particularmente el tabaquismo muy prevalente en esta población. Existe un incremento significativo del riesgo de IAM relacionado con el uso prolongado de inhibidores de la proteasa (IP) en comparación con el relacionado con inhibidores de la transcriptasa no análogos de nucleósidos (NA)¹⁰⁵. En cualquier caso es fundamental identificar los pacientes que por su RCV son candidatos a tratamiento.

5.3 VALORACIÓN DE LOS PACIENTES CANDIDATOS A TRATAMIENTO

Al igual que en población general, la dislipemia en los pacientes con infección VIH debe enfocarse como un aspecto más de la valoración global del RCV. Del análisis de este riesgo individual se debe deducir el valor ideal de colesterol LDL, que en general es considerado el parámetro lipídico más importante.

Los criterios de intervención farmacológica para la hiperlipemia con este parámetro se exponen en la Tabla 29. En el caso de que el paciente tenga una cifra de triglicéridos >400 mg/dL, no es posible obtener el valor de LDL de la forma habitual ya que éste se deduce normalmente a partir de la fórmula de Friedwald:

$$LDL = \text{Col Total} - \text{Col HDL} - \text{Triglicéridos} / 5.$$

En esos casos es aconsejable utilizar como objetivo el Colesterol no-HDL, que se establece en 30 mg/dL más que el de LDL. Independientemente del valor ideal de LDL de cada paciente siempre se debe considerar en el análisis el valor de HDL colesterol por su efecto protector para el desarrollo de ECV. En general, los

Con formato: Italiano (Italia)

triglicéridos poseen un peso menor en el RCV, y debe considerarse el tratamiento en el caso de que exista riesgo de pancreatitis.

Tabla 29

FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR (FRCV)		CRITERIO DIAGNÓSTICO	
Obesidad abdominal varón		Perímetro abdominal > 102 m	
Obesidad abdominal mujer		Perímetro abdominal > 88 cm	
Triglicéridos		≥ 150 mg /dl	
Col – HDL en varón		< 40 mg/dl	
Col – HDL en mujeres		< 50 mg/dl	
Presión arterial		≥ 130 / 85 mmHg	
Glucemia basal		≥ 110 mg/dl	
PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR	Categorización del riesgo	Objetivo de Tto Col – LDL	Objetivo del Tto Col no HDL
PRIMARIA	< 2 FRCV	< 160	< 190
	≥ 2 FRCV	< 130	< 160
SECUNDARIA	Enfermedad coronaria y equivalentes	< 100	< 130

En la evaluación clínica de los pacientes siempre deben considerarse las posibles causas de hiperlipemia secundaria, algunas de las cuales se enumeran en la Tabla 30, ya que su corrección o mejoría podría restaurar los valores lipídicos anormales.

Tabla 30. Causas de Dislipemias Secundarias

Hipertrigliceridemia
Diabetes Mellitus
Insuficiencia renal crónica.
Transplante renal.
Diálisis crónica.
Síndrome nefrótico
Anticonceptivos hormonales.
Abuso de alcohol
Gammapatías monoclonales.
Hipercolesterolemia
Síndrome nefrótico
Hipotiroidismo
Cirrosis Biliar Primaria
Glucocorticoides
Síndrome de Cushing
Porfiria Aguda Intermitente
Anorexia nerviosa
Gammapatías monoclonales

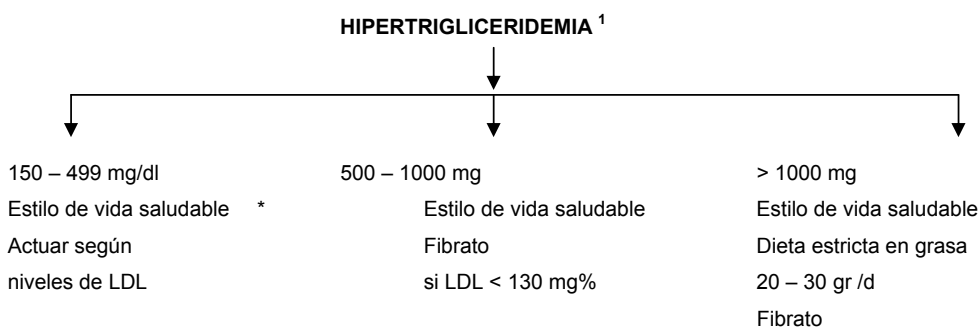
Con formato: Portugués
(Brasil)

5.4 ABORDAJE TERAPÉUTICO

Las medidas terapéuticas eficaces en prevención primaria incluyen el mantenimiento de un estilo de vida saludable, con una alimentación equilibrada que permite el control de las dislipemias¹⁰⁶, una actividad física regular y controlada (caminar al menos 40-60min. durante 4-5días/semana) y el tratamiento farmacológico en caso necesario.

Los algoritmos de manejo de las diferentes situaciones clínicas quedan expuestos en las Figuras 5 y 6

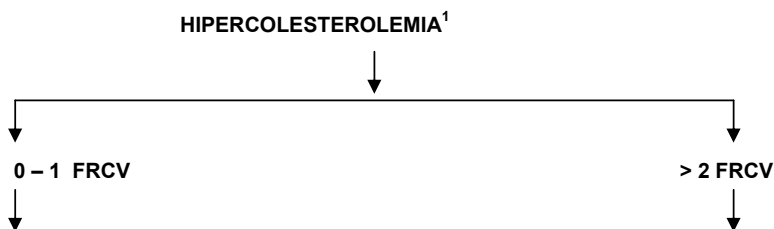
Figura 5.- ALGORITMO DEL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN PACIENTES CON INFECCION VIH CON TARGA EN PREVENCIÓN PRIMARIA

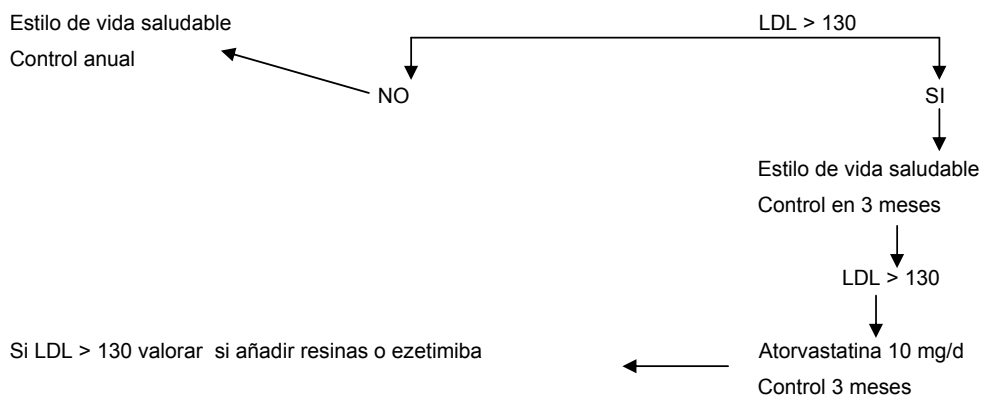


*Estilo e vida saludable: Aumento de ejercicio físico y alimentación sin azúcares soluble ni alcohol. Ver recomendaciones específicas.

¹ En algunos casos se puede plantear la sustitución de algunos de los componentes del TAR en lugar de tratar la hipertrigliceridemia. Esto es especialmente importante en el caso de regímenes compuestos por dosis superiores a 100 mg/d de ritonavir

Figura 6





¹ Valorar individualmente la posibilidad de sustituir algunos de los componentes del TAR por otros fármacos con un menor efecto sobre los lípidos plasmáticos, como atazanavir o nevirapina.

5.4.1 Fitosteroles

Compuestos no nutritivos, derivados del ciclopentano perhidro fenantreno, integrantes esenciales de las membranas celulares de las plantas. Tienen una estructura química similar a la del colesterol, con modificación de la cadena lateral en el C24 (grupo etilo o metilo). No se sintetizan en el organismo. Podemos distinguir esteroides y estanoles, siendo éstos esteroides saturados. Las fuentes naturales de estanoles/esteroides son las semillas, los frutos secos, los vegetales y las frutas. Estas sustancias a dosis de 2 gr/d han demostrado ser eficaces para reducir las cifras de colesterol LDL hasta en un 25% y siendo recomendado su uso terapéutico por el NCEP ATP III. A largo plazo y a la vista de los estudios realizados, la utilización de estanoles parece más eficaz y segura que la de esteroides. La administración en dosis única consigue los mismos resultados que la fraccionada y su eficacia es similar independientemente del tipo de alimento al que se incorporen. Aún no existen suficientes datos para recomendar el consumo rutinario en población general. Su uso en pacientes con infección VIH ha estado orientado a evaluar su hipotético papel inmunomodulador¹⁰⁷, sin existir evidencias sobre su efecto hipolipemiante en los pacientes que reciben TARV.

5.4.2 Resinas.

Fármacos que se unen a los ácidos biliares a nivel intestinal evitando su reabsorción y provocando su eliminación por vía fecal. Destacan colestiramina, colestipol y filicol (tabla 31). No se recomienda su uso en pacientes con TARV por la capacidad de interferir con la absorción de otros fármacos.

Tabla 31.

RESINA	Dosis eficaz / día	Efecto en TG	Efecto en Col Total	Efecto en Col- LDL	Efecto en Col – HDL
Colestiramina	12 g	+ 10%	- 15 – 25%	- 20 – 30%	+ 3 – 5%
Colestipol	12 g	+ 10%	- 15 – 25%	- 20 – 30%	+ 3 – 5%
Filicol	15 g	+ 10%	- 15 – 25%	- 20 – 30%	+ 3 – 5%

5.4.3 Estatinas

Como hemos visto en los cuadros anteriores, el objetivo terapéutico es el descenso del colesterol LDL para lo que las estatinas han demostrado ser los fármacos más eficaces. Actúan inhibiendo de forma competitiva la síntesis endógena de colesterol mediante la inhibición de la 3-hidroxi, 3-metilglutaril, Co-A reductasa, reduciendo el pool intracelular de colesterol en el hepatocito y estimulando así la síntesis de receptores de LDL.

Todas las estatinas son metabolizadas a nivel del citocromo P450 excepto la pravastatina que utiliza otras vías, por lo que evita las interferencias con los ARV. Aunque existe el riesgo potencial de interacción con el TARV, la experiencia clínica con el uso de dosis bajas de atorvastatina (10-20 mg/d) asegura su utilización en muchos casos¹⁰⁸.

A efectos prácticos se aconseja utilizar atorvastatina, pravastatina y la fluvastatina podría ser otra alternativa.

La rosuvastatina, -estatina aún no comercializada en España-, posee escaso metabolismo hepático y metaboliza sólo el 10% a través del citocromo P450C9. Sin embargo, interacciona por un mecanismo no bien conocido con Lopinavir/Ritonavir, por lo que en la actualidad no existen recomendaciones claras sobre su utilización potencial en casos de hiperlipemia refractaria.

Aunque hasta hace relativamente poco se aconsejaba la pravastatina como estatina de primera elección, por la ausencia de interacciones clínicamente significativas con los ARV¹⁰⁹. Sin embargo, en el momento actual la estatina de preferencia es la atorvastatina debido a su seguridad y mayor efecto con menor dosis¹⁰⁹

Son fármacos en general bien tolerados, si bien pueden aparecer efectos adversos entre los que destacan los trastornos gastrointestinales, cefaleas, insomnio, elevación de transaminasas y molestias musculares. La elevación de transaminasas

en 3 veces su valor o elevación de niveles de CPK obliga a suspender el tratamiento.

Se han descrito casos raros de rhabdomiolisis en combinación con gemfibrozilo. En la tabla 32 se exponen las características más importantes de las estatinas de uso clínico en pacientes en TARV.

Tabla 32. Características de las estatinas

ESTATINA	Dosis eficaz /día	Citocromo P 450 Isoformas	Efecto en TG	Efecto en Col Total	Efecto en Col- LDL	Efecto en Col - HDL
Lovastatina	20 mg	CYP3A4	- 10%	- 17%	- 21 %	+ 3,7 %
Fluvastatina	40 mg	CYP2C9	- 10%	- 15%	- 20%	+ 3,7%
Simvastatina	20 mg	CYP3A4	- 12 %	- 25%	- 35%	+ 3,7 %
Atorvastatina	10 mg *	CYP3A4	- 16 %	- 34%	- 42%	+ 3,7 %
Pravastatina	40 mg	-----	- 12%	- 20%	- 30%	+ 3,7 %

5.4.4. Fibratos.

Compuestos derivados del ácido cloro-fenoxi-isobutírico. Sus efectos están mediados por la activación de receptores celulares, factores de transcripción, PPAR α , que actúan inhibiendo o estimulando la expresión de ciertos genes. Activan el gen de la lipoproteinlipasa, apo AI y apo A II e inhiben la apo CIII.

Su acción hipolipemiente fundamental es reducir las cifras de TG facilitando un mayor catabolismo de las VLDL¹¹⁰. Entre ellos, el fenofibrato revela un claro perfil antiaterogénico en pacientes con el VIH porque ha demostrado ser capaz de reducir las cifras de TG hasta en un 40% y modificar la estructura de las LDL aumentando su tamaño y haciéndolas así más resistentes a la oxidación¹¹¹. En la Tabla 33 se exponen las características clínicas de los fibratos más usados.

Tabla 33

FIBRATOS	Dosis eficaz /día	Efecto en TG	Efecto en Col Total	Efecto en Col- LDL	Efecto en Col - HDL
Bezafibrato	400 mg	- 30%	- 15%	- 20%	+ 10 – 20%
Fenofibrato	200 mg	- 30%	- 15 %	- 25%	+ 10 – 20%
Gemfibrozilo	900 mg	- 40%	- 10%	- 15%	+ 10 – 20%

La combinación de fibratos y estatinas puede contemplarse en algunas ocasiones de hiperlipemia mixta refractaria al tratamiento. Esta combinación debe reservarse en sólo algunas circunstancias, por su potencial incremento de toxicidad, de predominio muscular: en prevención secundaria en pacientes con HDL <30 mg/dL y TG >150 mg/dL si no consiguen disminuir los niveles de LDL <100 mg/dl con pravastatina, o en prevención primaria de pacientes con dislipemias mixtas de origen genético o TG > 500 mg/dL.

5.4.5 Inhibidores selectivos de la absorción de colesterol

La ezetimiba es el primer inhibidor selectivo de la absorción de colesterol, tanto dietético como biliar, en el borde en cepillo de la mucosa del intestino delgado. El efecto de la ezetimiba es específico para el colesterol y esteroides vegetales y parece estar mediado por la proteína de transporte de Neimann-Pick C1-like 1. Según la ADA (American Diabetes Association) su uso combinado con estatinas potencia de forma eficiente la reducción de cifras de colesterol LDL hasta en más de un 50% permitiendo en muchas ocasiones alcanzar objetivos terapéuticos¹¹². En pacientes con infección VIH en TARV incrementa la potencia hipolipemiente de la pravastatina y permite alcanzar objetivos de LDL en el 63% de los pacientes sin evidencia de interacciones clínicamente significativas¹¹³. En población general su eficacia en la prevención cardiovascular (en pacientes con hiperlipemia familiar) ha quedado en entredicho al demostrarse que, pese a reducir significativamente el nivel de LDL colesterol en asociación con simvastatina, no provocó cambios significativos en las características de la placa de ateroma¹¹⁴.

5.4.6 Análogos del ácido nicotínico.

El ácido nicotínico forma parte del arsenal terapéutico en el manejo de los pacientes con dislipemia. Se han descrito reducciones de valores LDL de entre 5-25%, con elevaciones de HDL en un 15-35%, y descenso de TG hasta en un 50%. Sus efectos adversos ("flushing", hiperglucemia, hiperuricemia, trastornos digestivos altos y hepatotoxicidad) han limitado su uso.

El desarrollo de nuevas moléculas, más eficaces y con menos efectos adversos como el acipimox o las formas de liberación lentas, no han sido ensayados extensamente en pacientes con infección VIH.

Acipimox es un análogo del ácido nicotínico potente inhibidor de la lipólisis que ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar y

diabetes. Como potente agente bloqueante de la lipólisis produce una disminución de los ácidos grasos libres circulantes, lo que puede asociarse con una mejoría en la sensibilidad a la insulina. Su utilización en pacientes con infección VIH ha conseguido reducir la lipólisis, mejorar la homeostasis de la glucosa y disminuir modestamente los niveles de TG¹¹⁵. Es un fármaco bien tolerado en general, y con efectos adversos similares a los advertidos con el ácido nicotínico aunque más leves (nauseas, vómitos y enrojecimiento facial). Algunos preparados de ácido nicotínico de liberación lenta, también han demostrado ser seguros y bien tolerados, con menos efectos adversos a los descritos clásicamente con el uso del ácido nicotínico¹¹⁶.

5.4.7.- Ácidos grasos omega

Los ácidos linolénico, eicosapentanoico (EPA) y docosaexanoico (DHA) son ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega 3. Constituyen uno de los dos grupos de ácidos grasos esenciales. Solamente pequeñas cantidades de ácidos omega 3 derivados de algunas plantas son capaces de convertirse en EPA in vivo y la transformación en DHA es muy baja.

Su uso ha sido establecido como nutriente esencial con efectos farmacológicos en el control de la producción de citoquinas¹¹⁷. Desde hace años se conoce que la ingesta diaria combinada de 3,4 gr. de EPA y DHA consigue reducir los niveles de TG por reducción de su síntesis en las VLDL, mejora el aclaramiento de las VLDL y aumenta la conversión de las VLDL a LDL¹¹⁸. Ha sido estudiada su eficacia y seguridad en pacientes con infección VIH y dislipemia secundaria a tratamiento con TARV, administrado de forma aislada (diferentes dosis de EPA-DHA) o en combinación de fibratos. En general los estudios demuestran que la administración farmacológica de omega 3 es segura y reduce los niveles de TG hasta en un 25%-35%, haciéndose más evidente su efecto cuando se combina con fibratos (46%-58%).

No se han definido de forma unánime los valores de TG basales en los que se optimiza su eficacia ni la dosis ni el tiempo de tratamiento¹¹⁹. Algunos autores han descrito elevaciones del 15,6% de los valores de LDL, extremo que no ha sido confirmado en otros estudios^{120,121}.

5.5 Cambio del TARV como alternativa a los fármacos hipolipemiantes.

Existen determinados ARV que se asocian a una respuesta de lípidos favorable, como atazanavir (ATV), nevirapina (NVP), saquinavir (SQV), tenofovir (TDF) abacavir (ABC) o darunavir (DRV). Los nuevos fármacos maraviroc (MVC), etravirina (ETV) y

raltegravir (RTG), presentan muy buena tolerancia lipídica en los escasos ensayos y experiencia que existe sobre ellos. Entre los ensayos clínicos que avalan el beneficio del ATV destaca el estudio Swan¹²², en el que los pacientes tratados con este fármaco presentaron una reducción significativa de los valores de colesterol total, LDL y TG.

En los estudios BMS-045¹²³ y Castle¹²⁴, en los que se comparó ATV potenciado con ritonavir (RTV) frente a LPV/RTV en pacientes en fracaso terapéutico y naïve, respectivamente, se comprobó una mejor respuesta de lípidos, en particular TG.

SQV potenciado con RTV se ha comparado con LPV/RTV en pacientes naïve en el estudio Gemini, y los resultados en cuanto al perfil lipídico, en especial TG, son superiores en la rama de SQV/RTV¹²⁵.

NVP posee la particularidad de que incrementa significativamente los niveles de HDL colesterol, y reduce los niveles de TG y colesterol de los pacientes que sustituyen un IP por NVP¹²⁶. En el estudio ARTEMIS¹²⁷ se observó una mejor tolerabilidad lipídica de DRV/r frente a LPV/r tanto a las 48 como a las 96 semanas de seguimiento.

TDF ha demostrado ser superior a d4T¹²⁸ y a ZDV¹²⁹ en cuanto al perfil lipídico, y ABC presenta similares características a TDF en este contexto.

En ocasiones, se plantea como primer escalón del tratamiento de la hiperlipemia la modificación del TARV antes que el uso de agentes específicos hipolipemiantes. Los cambios del TARV se pueden asociar a fracaso terapéutico si el virus alberga mutaciones de resistencia a los fármacos del nuevo régimen, y el paciente se expone a los efectos adversos del nuevo fármaco.

Añadir otro fármaco - estatina o fibrato- significa añadir complejidad al régimen terapéutico y el paciente también se expone a potenciales efectos adversos e interacciones. La decisión en este caso debe individualizarse ya que no existen evidencias suficientes que avalen una alternativa frente a la otra¹³⁰.

5.6 RECOMENDACIONES

- 1. Se recomienda descartar la presencia de dislipemia en pacientes con infección por el VIH ya que ésta es es una complicación frecuente en pacientes en TARV (Nivel A)**
- 2. Se recomienda considerar el tratamiento integral de todos los factores de RCV (Nivel C).**

3. El primer paso recomendado en el tratamiento de la dislipemia incluye recomendaciones alimentarias y de estilo de vida específicas según la alteración lipídica presente (Nivel B).
4. Se recomienda valorar el cambio de tratamiento antirretroviral cuando no se produce respuesta tras el tratamiento con hipolipemiantes. (Nivel A)
5. Se recomienda la pravastatina como tratamiento farmacológico más seguro en prevención primaria y secundaria de la hipercolesterolemia. (Nivel B-II)
6. Se recomiendan los fibratos como tratamiento farmacológico más eficaz de la hipertrigliceridemia (Nivel B-II)
7. No se recomienda el tratamiento combinado de estatina y fibratos porque favorece la toxicidad de ambos fármacos (Nivel B-II).
8. Se recomienda valorar la asociación de ezetimiba a estatinas ya que puede mejorar el control de la dislipemia en algunos pacientes (Nivel B-II).

6.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL

6.1 INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es, junto con la edad, el tabaquismo, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus, uno de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) mayores o tradicionales y existe una clara evidencia de su relación causal con el desarrollo de ECV¹³¹. Es modificable y se puede intervenir terapéuticamente para disminuir el riesgo de morbilidad y de mortalidad por ECV.

Existe una relación continua y gradual entre el aumento de las cifras de presión arterial (PA), y la mortalidad total y cardiovascular. Así, elevaciones de 20 mmHg de PA sistólica y de 10 mmHg de PA diastólica, en individuos entre 40 y 70 años, supone doblar el RCV. El descenso efectivo de PA reduce de forma clara la incidencia de episodios cardiovasculares.

La prevalencia de HTA en la población adulta española es aproximadamente de 45% y aumenta a más del 70% en mayores de 65 años. Se estima que sólo la mitad de los hipertensos están adecuadamente diagnosticados y sólo un 10% correctamente controlados¹³². Más del 70% de las personas hipertensas presentan otros FRCV. Se calcula que la HTA está relacionada con más del 25% de la mortalidad total, con el

42% de las muertes causadas por cardiopatía isquémica y con el 46% de las causadas por enfermedades cerebrovasculares¹³².

Los mejores resultados en prevención cardiovascular se consiguen mediante un abordaje conjunto y un manejo terapéutico global de todos los FRCV.

6.2 HTA EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

Las personas con infección VIH tienen mayor RCV y mayor incidencia de ECV, sobre todo de infarto de miocardio, que la población general sin infección VIH^{133,134}. Este incremento del RCV probablemente es multifactorial:

- El TARV aumenta de forma muy importante la esperanza de vida con el subsiguiente envejecimiento de la población con VIH
- La prevalencia de tabaquismo es mayor en pacientes con infección VIH que en población general.
- El TARV puede aumentar la prevalencia de algunos FRCV tradicionales, como la dislipemia, la resistencia a la insulina y la diabetes, y dudosamente la HTA
- El TARV por efecto directo, sobre todo relacionado con inhibidores de la proteasa (IP) puede incrementar el RCV.
- La propia infección VIH también puede aumentar el RCV.

La prevalencia de HTA en pacientes con infección VIH varía según estudios, oscilando entre 7 y 26% y, aumenta con la edad¹³⁵⁻¹⁴⁴. Los factores de riesgo que se asocian significativamente con un incremento de la frecuencia de HTA en personas con infección VIH incluyen: aumento de edad, sexo masculino, exceso de peso o IMC >30, raza afro-americana, cifras mayores de PA basal, colesterol total elevado, resistencia a la insulina y lipodistrofia clínica¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

Existen datos discrepantes sobre si la prevalencia de HTA es mayor o menor en población con infección VIH que en la población general, y de si el TARV puede aumentar o no el riesgo de desarrollar hipertensión, aunque los datos de la mayoría de estudios realizados hasta ahora no apoyan una mayor prevalencia de HTA en pacientes con infección VIH, con o sin TARV, que en la población sin infección VIH, siendo incluso menor en algunos de ellos¹³⁵⁻¹³⁹. En la cohorte VACS¹³⁵ (edad media de 46 años y 98% de varones) la prevalencia de HTA fue de 20% en infección VIH y

significativamente mayor, del 31% en personas sin infección VIH. La prevalencia de HTA aumentó con la edad, y significativamente mayor en personas sin infección VIH. En mujeres americanas, incluidas en el Women's Interagency HIV Study¹³⁶ la prevalencia de HTA fue similar entre las mujeres con y sin infección VIH (26% y 28% respectivamente). En otros estudios tampoco se objetiva un aumento de la prevalencia de HTA en pacientes con infección VIH¹³⁷⁻¹³⁹.

Algunos trabajos indican que el TARV, al menos a corto plazo, no incrementa el riesgo de HTA. En la cohorte DAD, la prevalencia basal de HTA en pacientes con infección VIH fue de 8,5 %¹⁴⁰, y tras una mediana de seguimiento de 2,3 años, el 13% de pacientes basalmente normotensos desarrollaron HTA (incidencia de 7,2/100 personas/año). Los factores de riesgo que significativamente se asociaron con el desarrollo de HTA son: aumento de la edad, sexo masculino, IMC elevado, cifras mayores de PA basal, colesterol total elevado y lipodistrofia clínica. No se evidenciaron efectos independientes sobre la PA de ninguna de las clases de ARV. La duración de la exposición a NA se asoció significativamente con menor riesgo¹⁴⁵.

En otro estudio, el inicio de TARV no produjo un aumento significativo de la PA, ni hipertensión a corto plazo (6 meses) en pacientes con VIH en comparación con controles VIH negativos¹⁴⁸.

En la cohorte MACS, el uso prolongado de TARV se asoció significativamente con mayor prevalencia de HTA sistólica¹⁴⁷. Después de ajustar por edad, raza, IMC y tabaquismo, la prevalencia de hipertensión sistólica fue menor en pacientes con VIH sin TAR que en VIH negativos, se igualó en VIH positivos con TAR de menos de 2 años de duración y a partir del segundo año de TARV, la prevalencia fue significativamente mayor en pacientes con infección VIH. Sin embargo, no se observó un incremento significativo de HTA diastólica en VIH positivos con el uso de TARV en comparación con los controles VIH negativos.

En otro estudio, los pacientes que inician TAR con un régimen basado en lopinavir/ritonavir, pero no con otros IP (atazanavir, nelfinavir o indinavir) ni con efavirenz, presentaron también un incremento significativo de la PA sistólica, pero no de la diastólica¹⁴⁹ y este efecto se relacionó con el aumento del IMC. Se ha sugerido que el incremento de la PA sistólica relacionado con IP puede ser debido a un aumento de la rigidez arterial de los grandes vasos, especialmente de la aorta¹⁵⁰. En otros estudios^{146,151} se ha objetivado un incremento de la PA, tanto sistólica como

diastólica, y de la prevalencia de HTA a las 48 semanas de iniciar terapia antirretroviral, con regímenes que incluían IP o NA.

Estos datos, aunque todavía no son concluyentes, sugieren que a corto plazo (< 1-2 años) el TARV no incrementa el riesgo de desarrollar HTA, pero que a más largo plazo sí puede aumentarlo.

Los FRCV tradicionales parecen conferir un riesgo relativo de ECV comparable entre la población con o sin infección^{133,152}. Así, la HTA puede suponer el incremento del 30 al 80% en el riesgo de ECV, tanto en personas con VIH como sin infección VIH. Por ello, aunque no haya una evidencia directa, las estrategias preventivas y terapéuticas de los factores de riesgo tradicionales que se han demostrado eficaces en población general, probablemente se pueden extrapolar a los pacientes con infección VIH. Por consiguiente, la monitorización, la prevención y el tratamiento de la HTA en pacientes con infección VIH deben seguir las mismas recomendaciones que para la población general¹⁵³. En personas con VIH se recomienda controlar las cifras de PA al menos anualmente y con más frecuencia si éstas están elevadas o existen otros FRCV.

6.3 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS CIFRAS DE PRESIÓN ARTERIAL

Los valores de PA que definen la HTA son arbitrarios. El umbral para definir la HTA debe ser flexible, siendo alto o bajo en función del RCV total individual.

En la actualidad disponemos de varias directrices para definir y clasificar las cifras de PA en la práctica clínica, siendo las más utilizadas las de la guía europea para el manejo de la HTA de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología de 2007¹⁵⁴ (ESH/ESC 2007), y la guía norteamericana del Joint National Comité¹⁵⁵ (JNC 7) actualmente en su séptimo informe, que se muestran en la Tabla 34.

Tabla 34: Definición y Clasificación de las cifras de PA (mmHg)

Categoría	PA sistólica	PA diastólica
ESC/ESH 2007		
Óptima	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
En el límite alto de la normalidad	130-139	85-89

HTA de grado 1	140-159	90-99
HTA de grado 2	160-179	100-109
HTA de grado 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada*	≥ 140	< 90
JNC 7		
Normal	< 120	< 80
Prehipertensión	120-139	80-89
Hipertensión estadio I	140-159	90-99
Hipertensión estadio II	≥ 160	≥ 100

* La hipertensión sistólica aislada ha de clasificarse en 1, 2 y 3, con arreglo a los valores de PA sistólica indicados.

Adaptada de ESH/ESC 2007¹⁵⁴ y JNC 7¹⁵⁵

6.4 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL

Debido a la frecuente coexistencia de diferentes FRCV, debemos clasificar a todos los pacientes según su RCV total (probabilidad que tiene un sujeto de presentar una complicación cardiovascular en un periodo de tiempo). El pronóstico y la toma de decisiones terapéuticas se basarán en la cuantificación del RCV total del paciente, de forma que cuanto mayor sea el riesgo más temprana e intensa deberá ser nuestra intervención.

La Guía ESH/ESC 2007¹⁵⁴, propone estratificar el RCV total a los 10 años de presentar un episodio cardiovascular mortal o no mortal en cuatro categorías: Riesgo añadido bajo, Riesgo añadido moderado, Riesgo añadido alto y Riesgo añadido muy alto. El término “añadido” indica que el riesgo es mayor que el riesgo medio. (Tabla 35)

Tabla 35: Estratificación del RCV total de la ESH/ESC 2007

	PA normal PAS120-129 o PAD 80-84	PA en límite alto de la normalidad PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA grado 1 PAS140-159 o PAD 90-99	HTA grado 2 PAS160-179 o PAD100-109	HTA grado3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FRC	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto
1 o 2 FRC	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido muy alto
3 o más FRC, SM, LOS o DM	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido muy alto
Enfermedad Cardiovascular o nefropatía establecida	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto

PAS: PA sistólica. PAD: PA diastólica SM: Síndrome Metabólico. LOS: lesión orgánica subclínica. DM: diabetes mellitus

Adaptada de ESH/ESC 2007¹⁵⁴

Las variables clínicas que deben utilizarse para estratificar el RCV total se muestran en la Tabla 36¹⁵⁴.

Tabla 36: Variables clínicas para estratificar el RCV total¹⁵⁴

Factores de riesgo cardiovascular	
- Cifras de PA	- Glucemia en ayunas entre 102 y 125 mg/dl
- Edad: varón > 55años mujer > 65 años	- Prueba de sobrecarga oral a la glucosa anormal
- Tabaquismo	- Obesidad abdominal: perímetro de cintura > de 102 cm en varones y > de 88 cm en mujeres
- Dislipemia: colesterol total >190mg/dl ó LDL > 115 mg/dl ó HDL < 40 mg/dl en varones, < 46 mg/dl en mujeres ó Triglicéridos > 150 mg/dl	- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura: varones < 55 años mujeres < 65 años
Diabetes mellitus	
- Glucemia en ayunas > de 126 mg/dl en determinaciones repetidas	
- Glucemia posprandial > de 198 mg/dl	
Síndrome Metabólico	
El conjunto de 3 de 5 factores de riesgo entre obesidad abdominal, alteración de la glucemia en ayunas, PA > 135/85 mm Hg, HDL bajo y Triglicéridos elevados (según las definiciones anteriores) indican la presencia de un síndrome metabólico	
Lesión orgánica subclínica	
- Hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica o ecocardiográfica	
- Engrosamiento de la pared de la carótida (> 0,9 mm) por ecografía o placa de ateroma	
- Velocidad de la onda del pulso carotídeo-femoral > 12 m/s	
- Índice de PA de tobillo/brazo < 0,9	
- Ligeramente aumento de la creatinina sérica: Varones de 1,3-1,5 mg/dl. Mujeres de 1,2-1,4 mg/dl	
- Filtrado glomerular o aclaramiento de creatinina estimado bajo (< 60 ml/min)	
- Microalbuminuria: 30-300 mg/24 horas	
Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida	
- Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio	
- Cardiopatía: infarto de miocardio, angina, revascularización miocárdica, insuficiencia cardíaca	
- Nefropatía: nefropatía diabética, insuficiencia renal (creatinina sérica > 1,5 en varones, > 1,4 en mujeres), proteinuria (> 300 mg/24 horas)	
- Enfermedad vascular periférica	
- Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, edema de papila	

Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

6.5 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Su objetivo es definir los valores de PA para clasificar a los pacientes (tabla 34) y buscar otros FRCV, lesión orgánica subclínica, enfermedades concomitantes y complicaciones cardiovasculares y renales acompañantes (Tabla 35), para poder estratificar a los pacientes y establecer su RCV total (Tabla 36).

El diagnóstico de HTA se establece según una correcta y adecuada medida de la PA. Para ello el paciente debe estar en reposo varios minutos y realizar al menos 2 determinaciones con una diferencia de varios minutos, repitiendo las medidas en visitas diferentes. En caso de dudas se recomendará la automedida de la PA domiciliaria con aparatos automáticos o la monitorización ambulatoria de la PA durante 24 horas (MAPA).

Además de HTA manifiesta, debemos considerar 2 situaciones especiales^{154,156}

- HTA aislada en la clínica o de bata blanca: PA en la clínica >140/90 de forma persistente y PA ambulatoria o domiciliaria normal. Estos pacientes tienen un RCV menor que quienes tienen HTA clínica y ambulatoria, pero puede ser mayor que el de los normotensos dentro y fuera del consultorio. En estos casos sólo está indicado el tratamiento antihipertensivo en pacientes con ECV o con lesión de órgano subclínica.
- HTA enmascarada o ambulatoria aislada: PA en la clínica <140/90 y PA ambulatoria o domiciliaria elevada. Estos pacientes tienen un RCV casi igual al de los hipertensos dentro y fuera del consultorio y requieren tratamiento específico.

La evaluación diagnóstica debe incluir^{154,156}

- En todos los pacientes: Anamnesis y exploración física completa. Peso, talla, IMC y perímetro de cintura. Analítica sérica básica en ayunas (glucemia, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, creatinina, sodio, potasio y ácido úrico). Aclaramiento de creatinina o filtrado glomerular calculado. Análisis básico de orina, sedimento y microalbuminuria. Electrocardiograma.
- En algunos pacientes seleccionados hay que realizar otras exploraciones complementarias: ecocardiograma, ecografía carotídea, proteinuria de 24 horas (si tira reactiva positiva), índice de PA en tobillo-brazo, fondo de ojo, prueba de sobrecarga oral a la glucosa (si glucemia en ayunas >100 mg/dl), ecografía renal, MAPA, Etc.

6.6 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA HTA

El objetivo del tratamiento antihipertensivo es reducir la morbimortalidad asociada a cifras de PA elevadas. Los ensayos controlados han demostrado que la disminución de la PA reduce los episodios cardiovasculares mortales y no mortales. El tratamiento de la HTA debe responder a tres preguntas fundamentales que se plantean diariamente en la práctica clínica:

- Indicaciones del tratamiento: ¿Cuándo y a quién tratar?
- Objetivo terapéutico: ¿Hasta dónde bajar la PA?
- Estrategia terapéutica y elección de fármacos: ¿Con qué tratar?

6.6.1 Indicaciones del tratamiento: ¿Cuándo y a quién tratar?

De acuerdo con las directrices europeas¹⁵⁴, la decisión de cuando iniciar el tratamiento siempre debe ser individualizada y basarse en dos criterios:

- El valor de las cifras de PA sistólica y diastólica
- El RCV total

Las indicaciones europeas de inicio de tratamiento se resumen en la Tabla 37¹⁵⁴. Es necesario hacer hincapié en que la farmacoterapia debe iniciarse de inmediato en la HTA de grado 3, así como en las de grados 1 y 2 cuando el RCV total es alto o muy alto.

En los hipertensos grado 1 o 2 con un RCV total moderado o bajo puede retrasarse la farmacoterapia durante varias semanas o meses, e iniciarla si con las modificaciones en el estilo de vida no se consigue el control de cifras de tensión. Si la PA está en el límite alto de la normalidad, los resultados de los ensayos clínicos controlados justifican iniciar tratamiento hipotensor en los pacientes con diabetes, antecedentes de enfermedad cerebrovascular, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica y nefropatía establecida.

Tabla 37: Indicaciones del tratamiento antihipertensivo de la ESH/ESC 2007

	PA normal PAS 120-129 o PAD 80-84	PA en límite alto de la normalidad PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FRC	No intervención sobre la PA	No intervención sobre la PA	Modificar estilo de vida durante varios meses,	Modificar estilo de vida durante varios	Modificar estilo de vida y farmacoterapia

Con formato: Portugués (Brasil)

			seguido de farmacoterapia si no se controla la PA	semanas, seguido de farmacoterapia si no se controla la PA	inmediata
1-2 FRC	Modificar estilo de vida	Modificar estilo de vida	Modificar estilo de vida durante varias semanas, seguido de farmacoterapia si no se controla la PA	Modificar estilo de vida durante varias semanas, seguido de farmacoterapia si no se controla la PA	Modificar estilo de vida y farmacoterapia inmediata
≥ 3 FRC, SM o LOS	Modificar estilo de vida	Modificar estilo de vida y plantear farmacoterapia	Modificar estilo de vida y farmacoterapia	Modificar estilo de vida y farmacoterapia	Modificar estilo de vida y farmacoterapia inmediata
Diabetes	Modificar estilo de vida	Modificar estilo de vida y farmacoterapia	Modificar estilo de vida y farmacoterapia	Modificar estilo de vida y farmacoterapia	Modificar estilo de vida y farmacoterapia inmediata
Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida	Modificar estilo de vida y farmacoterapia inmediata	Modificar estilo de vida y farmacoterapia inmediata	Modificar estilo de vida y farmacoterapia inmediata	Modificar estilo de vida y farmacoterapia inmediata	Modificar estilo de vida y farmacoterapia inmediata

PAS: PA sistólica. PAD: PA diastólica SM: síndrome metabólico. LOS: lesión orgánica subclínica
Adaptada de ESH/ESC 2007¹⁵⁴

6.6.2. Objetivo terapéutico: ¿Hasta dónde bajar la PA?

El objetivo principal es lograr una reducción máxima del riesgo total de enfermedades cardiovasculares a largo plazo. Esto exige el tratamiento de la HTA y de todos los FRCV reversibles acompañantes.

Los efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo son consecuencia de la disminución de la PA. Según la evidencia científica, se recomienda en todos los pacientes incluidos los ancianos, la reducción estable y sostenida de la PA, tanto sistólica como diastólica, por debajo de 140/90 mmHg, e incluso hasta valores menores si se toleran bien. El objetivo debe ser por debajo de 130/80 en pacientes diabéticos o con RCV total alto o muy alto, como los que presentan enfermedades concomitantes (ictus, infarto de miocardio, insuficiencia renal o proteinuria >1g/24 horas)^{154,156}

6.6.3. Estrategia terapéutica y elección de fármacos: ¿Con qué tratar?

La estrategia terapéutica debe incluir los siguientes apartados:

6.6.3.1. Tratamiento no farmacológico: Modificaciones del estilo de vida

Se deben recomendar siempre cambios adecuados en el estilo de vida para reducir las cifras de PA, controlar otros factores de riesgo concomitantes y disminuir el número o las dosis de antihipertensivos. Estas recomendaciones incluyen^{154,156}

- Dejar de fumar. Es la medida aislada más potente para reducir el RCV total.
- Perder peso. La pérdida de 10 Kg disminuye de 5 a 20 mmHg la PA.
- Reducir el consumo de alcohol a 20-30 g/día en varones y a 10-20 g/día en mujeres. Supone una disminución de la PA de 2 a 4 mmHg.
- Realizar ejercicio físico aeróbico de forma regular; al menos, 30-40 minutos al día, 3-4 veces/semana. Disminuye de 4 a 9 mmHg la PA.
- Reducir la ingesta de sal a 4-6 g/día. Disminuye la PA de 4 a 6 mmHg.
- Aumentar el consumo de frutas y verduras y reducir el de grasas saturadas y totales. Disminuye la PA de 8 a 14 mmHg.

Estas recomendaciones se deben aconsejar también en sujetos con PA normal, para reducir el riesgo de desarrollar HTA y otros FRCV.

6.6.3.2. Tratamiento farmacológico: Elección de antihipertensivos

La terapia debe iniciarse gradualmente y alcanzar de forma progresiva la PA deseada, a lo largo de varias semanas.

Existen 5 grupos de antihipertensivos principales: diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, antagonistas de los canales del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y, cualquiera de ellos puede resultar adecuado como primera línea de tratamiento.

Las conclusiones de un meta análisis indica que la reducción de la PA per se, es más importante que el tipo de estrategia que se utilice¹⁵⁷. El JNC 7¹⁵⁵ recomienda iniciar tratamiento con un diurético tiazídico en la mayoría de los pacientes y las directrices europeas¹⁵⁴ son más proclives a individualizar la terapia inicial. Existen evidencias de que algunos grupos de fármacos pueden presentar diferencias en sus efectos según el tipo de paciente, coexistencia de otros FRCV y determinadas situaciones especiales. Por tanto, deberemos individualizar el tratamiento, según las características de cada

paciente y las principales indicaciones y contraindicaciones de los hipotensores^{154,156}
(Tabla 38).

Tabla 38: Indicaciones y contraindicaciones de los principales antihipertensivos^{154,156}

Grupo farmacológico	Indicaciones	Contraindicaciones obligadas	Contraindicaciones posibles
Diuréticos tiazídicos	Ancianos HTA sistólica Insuficiencia cardiaca Raza negra	Gota	Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa Embarazo
Betabloqueantes	Angina. IAM previo Insuficiencia cardiaca Taquiarritmias Fibrilación auricular permanente Betabloqueantes Embarazo	Asma Bloqueo A-V (grado 2 o 3)	Arteriopatía periférica Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa Deportistas EPOC
Antagonistas del calcio dihidropiridínicos (nifedipino, amlodipino)	Ancianos HTA sistólica Angina Arteriopatía periférica Aterosclerosis asintomática Hipertrofia ventricular izquierda Síndrome metabólico Embarazo		Taquiarritmias Insuficiencia cardiaca
Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo, diltiazem)	Angina Taquicardia supraventricular Fibrilación auricular permanente Arteriopatía periférica Aterosclerosis asintomática Hipertrofia ventricular izquierda Síndrome metabólico	Bloqueo A-V (grado 2 o 3) Insuficiencia cardiaca	
IECA	Insuficiencia cardiaca Disfunción de ventrículo izquierdo IAM previo Fibrilación auricular recidivante Microalbuminuria Proteinuria Diabetes Hipertrofia ventricular izquierda Aterosclerosis asintomática Disfunción renal Insuficiencia renal Síndrome metabólico	Embarazo Edema angioneurótico Hiperpotasemia Estenosis bilateral de las arterias renales	
ARA II	Insuficiencia cardiaca IAM previo Fibrilación auricular recidivante Microalbuminuria Proteinuria Diabetes Hipertrofia ventricular izquierda Disfunción renal Insuficiencia renal Síndrome metabólico Tos por IECA	Embarazo Hiperpotasemia Estenosis bilateral de arterias renales	
Diuréticos del asa	Insuficiencia renal Insuficiencia cardiaca		
Diuréticos antialdosterónicos	Insuficiencia cardiaca	Insuficiencia renal Hiperpotasemia	
Alfabloqueantes	Hiperplasia prostática benigna Hiperlipidemia Embarazo (metildopa)	Hipotensión ortostática	Insuficiencia cardiaca

Son preferibles los fármacos que se administran una vez al día y ejercen su efecto durante 24 horas porque favorecen el cumplimiento terapéutico.

Con independencia del fármaco, la monoterapia sólo consigue el objetivo de PA en un número limitado de pacientes (30-40%) y, el resto requiere tratamiento combinado con más de un antihipertensivo. En el tratamiento inicial puede utilizarse la monoterapia o la combinación de 2 fármacos en dosis bajas, con aumento posterior de la dosis o del número de fármacos si es necesario. Se puede iniciar el tratamiento con monoterapia en pacientes con HTA leve y RCV total bajo o moderado.

Se preferirá la combinación de dos fármacos como terapia inicial en pacientes con HTA grado 2 ó 3 o con RCV total alto o muy alto^{154,156}. Los diuréticos deben considerarse en todos aquellos que reciban más de un fármaco, salvo contraindicación. Las combinaciones de elección en la población hipertensa general incluyen:

- Diurético tiazídico con IECA, ARA II o antagonista del calcio.
- IECA o ARA II con antagonistas del calcio.
- Betabloqueante con antagonista del calcio.

Las combinaciones a dosis fijas de 2 fármacos simplifican el régimen terapéutico y favorecen el cumplimiento. En algunos pacientes no se consigue el objetivo terapéutico con dos fármacos y requieren tres o más.

Una vez iniciado el tratamiento hipotensor se debe realizar una visita de seguimiento a los 2-6 semanas, para valorar eficacia y tolerancia y ajustar las dosis y la pauta si es necesario. Después de conseguir el objetivo terapéutico el seguimiento se realizará cada 3-6 meses. Se monitorizará la adherencia al tratamiento.

6.6.3.3. Tratamiento en situaciones especiales^{154,156}

- Diabetes mellitus:

El objetivo de PA debe ser <130/80 mmHg y los antihipertensivos pueden iniciarse cuando la PA está en el límite alto de la normalidad.

La evidencia indica que es fundamental disminuir la PA y bloquear el sistema renina-angiotensina para lograr la nefroprotección, por lo que los IECA o los ARA II constituyen el tratamiento de elección en monoterapia o en combinación con otros fármacos.

La presencia de microalbuminuria es indicación de tratamiento hipotensor, incluso cuando las cifras de PA se encuentran en el límite alto de la normalidad, y los bloqueantes del sistema renina–angiotensina son los fármacos preferidos por su efecto antiproteinúrico y nefroprotector.

- Síndrome metabólico e intolerancia hidrogenocarbónica

Los betabloqueantes, en especial asociados a un diurético tiazídico, no deben utilizarse en los pacientes con síndrome metabólico o riesgo alto de diabetes.

- Enfermedad cerebrovascular:

En los pacientes con ictus o accidentes isquémicos transitorios, el tratamiento hipotensor reduce notablemente la incidencia de ictus recurrente, tanto en hipertensos como en pacientes con PA en el límite alto de la normalidad y en ambos casos está indicado el tratamiento. El objetivo debe ser cifras <130/80. Los beneficios obtenidos en ensayos clínicos se han conseguido en su mayor parte con IECA o ARA II asociados o no a un diurético, por lo que posiblemente éste sea el tratamiento de elección.

- Cardiopatía coronaria e insuficiencia cardíaca:

Los antagonistas del calcio y los betabloqueantes son los fármacos preferidos en pacientes con angor por su efecto hipotensor y antianginoso.

Después de un infarto de miocardio la administración precoz de betabloqueantes, IECA o ARA II reduce la incidencia de infarto recidivante y muerte, independientemente de las cifras de PA, por lo que siempre está indicado su uso.

En los pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca los fármacos de elección son los diuréticos tiazídicos o del asa, así como los IECA, ARA II, betabloqueantes y diuréticos antialdosterónicos. Los antagonistas del calcio se deben evitar.

- Disfunción renal:

Existe sólida evidencia de que la reducción de la PA a cifras <130/80 e incluso menores (<125/75), y el bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA o ARA II, son elementos esenciales para disminuir la proteinuria y la progresión de la insuficiencia renal en pacientes hipertensos con disfunción renal.

Con frecuencia es necesario el tratamiento combinado para conseguir el objetivo, siendo necesario asociar diuréticos del asa en fases más avanzadas de la insuficiencia renal y, en muchos casos, antagonistas del calcio.

- Pacientes ancianos

Las directrices generales son las mismas que en los pacientes más jóvenes, aunque hay que ser más cuidadoso para que el descenso de PA sea más lento y gradual, debido al mayor riesgo de hipotensión postural.

- Fibrilación auricular

Se ha comunicado menor incidencia de fibrilación auricular recidivante en los hipertensos tratados con ARA II. En pacientes con fibrilación auricular mantenida, los betabloqueantes y los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos ayudan a controlar la frecuencia ventricular.

- Embarazo

Los IECA y los ARA II deben evitarse en el embarazo y en mujeres que desean quedarse embarazadas, por sus posibles efectos teratogénicos. Durante el embarazo los fármacos de elección son la metildopa, el labetalol, los antagonistas del calcio y, con menos frecuencia, los betabloqueantes.

6.6.3.4. Tratamiento de los factores de riesgo asociados^{154,156}

Los mejores resultados en prevención cardiovascular se consiguen mediante abordaje global de todos los factores de riesgo.

En todos los hipertensos con enfermedad cardiovascular establecida, diabetes, o riesgo cardiovascular alto, ha de plantearse el tratamiento con estatinas aún cuando los niveles de colesterol basal no sean elevados, para conseguir LDL <100 mg/dl.

El tratamiento antiagregante, con ácido acetil salicílico a dosis bajas, debe recomendarse en todos los hipertensos con episodios cardiovasculares previos, si no existe riesgo de sangrado.

También debe plantearse la antiagregación en pacientes hipertensos con más de 50 años, con un aumento moderado de la creatinina sérica o con riesgo cardiovascular alto. En todas estas situaciones se ha demostrado que el tratamiento antiagregante

reduce el riesgo de infarto de miocardio y se debe iniciar tras controlar la PA., para reducir el riesgo de hemorragia cerebral.

Un control eficaz de la glucemia es de vital importancia en los hipertensos con diabetes. El objetivo terapéutico es glucemia en ayunas <108 mg/dl y hemoglobina glucosilada <6,5%.

6.6.4. Consideraciones especiales en pacientes con infección por VIH

Para la prevención y el tratamiento de la HTA en los pacientes con infección VIH se deben seguir las mismas recomendaciones expuestas que para la población general¹³⁵. A la hora de elegir los fármacos hipotensores se deberán tener en cuenta las posibles interacciones entre ARV y antihipertensivos. También cabe plantearse si existen determinados ARV preferentes en los pacientes hipertensos. Por último, debido a la polifarmacia que precisan estos pacientes es imprescindible monitorizar los efectos adversos y la adherencia al tratamiento, para evitar la mala cumplimentación del TARV y/o del tratamiento hipotensor y las graves consecuencias que esto tendría.

6.6.4.1. Interacciones entre los fármacos ARV y antihipertensivos¹⁵⁸

Es recomendable evitar la coadministración de IP y de NA con antagonistas de los canales del calcio.

Los IP, sobre todo potenciados con ritonavir, pueden aumentar significativamente los niveles plasmáticos de los calcioantagonistas, al inhibir su metabolismo hepático por el CYP3A4, lo que puede incrementar el riesgo de toxicidad y prolongar sus efectos. Si fuera imprescindible coadministrar IP con antagonistas del calcio sería necesario monitorizar estrechamente el tratamiento. En cualquier caso, el bepridilo está contraindicado con fosamprenavir, atazanavir, ritonavir e IP potenciados con ritonavir.

Los NA, sobre todo el efavirenz, pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio, al inducir su metabolismo hepático por el CYP3A4, y como consecuencia pueden reducir su eficacia. Si fuera necesaria su administración conjunta habría que monitorizar su eficacia. El bepridilo está contraindicado con efavirenz.

Los betabloqueantes, principalmente el propanolol, el metoprolol y el timolol, tienen un metabolismo hepático por el CYP2D6. Los IP, sobre todo el ritonavir, inhiben este

isoenzima. Así, los niveles plasmáticos de propanolol, metoprolol y timolol pueden aumentar con ritonavir y con IP potenciados con ritonavir, siendo recomendable evitar su coadministración. El atenolol es el betabloqueante preferido en combinación con estos ARV por tener menos interacciones.

El ritonavir produce un discreto descenso del área bajo la curva de losartán, probablemente sin relevancia clínica.

Por otra parte, los efectos secundarios de algunos ARV y antihipertensivos se pueden solapar o potenciar. Así, el uso de ddl con diuréticos tiazídicos o del asa puede aumentar el riesgo de pancreatitis y de hiperuricemia, y la coadministración de ddl con hidralazina puede aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Es razonable evitar, si es posible, la administración conjunta de estos fármacos.

Existen algunas comunicaciones en las que se objetiva la eficacia de los IECA y de los ARA II en el tratamiento de la HTA de los pacientes con infección VIH, teniendo además estos fármacos pocas interacciones con los ARV, por lo que podrían ser preferidos, aunque se requieren más estudios para confirmar esta recomendación.

6.6.4.2. Uso de los fármacos ARV en los pacientes con HTA

Con el grado de evidencia actual, puesto que la posible relación entre HTA y diferentes ARV no está bien establecida, no es posible recomendar el uso preferente de fármacos, ni recomendar modificaciones en el TARV, en los pacientes hipertensos o con mayor riesgo de desarrollar HTA, salvo las relacionadas con las interacciones medicamentosas.

6.7.- RECOMENDACIONES

- **Se recomienda la reducción de las cifras de PA con modificaciones en el estilo de vida y/o tratamiento con fármacos antihipertensivos ya que se disminuye el RCV total y la morbimortalidad por ECV (Nivel A-I)**
- **Los mejores resultados para prevenir las ECV en pacientes hipertensos se consiguen con una reducción global de todos los FRCV (Nivel A-I)**

- Las modificaciones en el estilo de vida reducen las cifras de PA, ayudando a prevenir y a controlar la HTA y otros FRCV, por lo que se recomendarán en todos los pacientes (Nivel A-I)
- En la actualidad, aunque no existe evidencia directa, las recomendaciones para el diagnóstico, prevención y manejo terapéutico de HTA en pacientes con infección por el VIH deben ser las mismas que las de la población general (Nivel C-III)
- Con el grado de evidencia actual no se pueden realizar recomendaciones específicas sobre la elección de fármacos ARV y antihipertensivos en pacientes con infección por el VIH e HTA, salvo las relacionadas con las interacciones medicamentosas, debiendo evitarse especialmente, o utilizar con precaución, la co-administración de IP con antagonistas de los canales del calcio (Nivel B-II)

7. REPERCUSIÓN CARDIOVASCULAR

7.1 INTRODUCCIÓN

Hay cada vez más datos que indican que en los pacientes con infección por el VIH puede acelerarse el desarrollo de arteriosclerosis. El mecanismo por el que se produce la lesión vascular no se conoce con certeza. Se sospecha que pueden tener importancia diversos factores, entre ellos la propia infección por VIH y el estado proinflamatorio asociado y, el TARV^{105, 159-161}

Se reconoce que el TARV puede producir diversas alteraciones metabólicas, fundamentalmente cambios lipídicos y en el metabolismo hidrocarbonado, que favorecen el desarrollo de la arteriosclerosis¹⁶². El estudio epidemiológico más numeroso realizado hasta ahora, para investigar la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con infección por el VIH es el estudio multicohorte D:A:D¹⁰⁵, en el que se ha observado que el riesgo de sufrir un IAM aumenta a medida que se prolonga la duración del TAR. En este estudio, el riesgo de IAM se ha asociado con el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP) y no con los inhibidores

de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NA)¹⁰⁵. Un análisis reciente sobre la posible contribución de los fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (AN) sugiere que la exposición reciente a abacavir y a didanosina puede también incrementar el riesgo de desarrollar un IAM¹³⁶. La asociación entre el desarrollo de IAM y la exposición a abacavir se ha observado también en un subanálisis de estudio SMART (Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT)¹⁶³. Sin embargo, cabe destacar que este estudio no está diseñado para este fin por lo que los resultados obtenidos en este sentido deben ser valorados con precaución.

Además de los factores asociados con el VIH y el TAR, es importante tener en cuenta los factores tradicionales de riesgo cardiovascular (Tablas 39 y 40), muchos de los cuales son más prevalentes en los pacientes infectados por VIH, como el tabaquismo y los hábitos de vida no saludables. El tabaquismo es el principal factor de riesgo cardiovascular en los pacientes con infección por VIH en nuestro entorno, donde puede alcanzar una prevalencia cercana al 70%¹⁶⁴. Datos recientes indican que el consumo crónico de cocaína puede asociarse también con enfermedad coronaria silente¹⁶⁵.

Aunque la repercusión global de los eventos cardiovasculares en la morbilidad y mortalidad a largo plazo de los pacientes con infección por VIH es todavía limitada, es previsible que la incidencia de eventos vasculares siga aumentando a medida que aumente la edad de los pacientes y se prolongue la duración de los tratamientos antirretrovirales. La identificación de los pacientes con elevado riesgo de sufrir eventos cardiovasculares es esencial para la adopción de medidas preventivas y debería formar parte de la evaluación clínica ordinaria de los pacientes con infección por VIH, especialmente de los que reciben TARV.

Tabla 39. Principales factores de riesgo cardiovascular

No modificables

- Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz (en pariente de primer grado, antes de los 55 años si es hombre o antes de los 65 años si es mujer)
- Edad (hombre ≥ 45 años; mujer ≥ 55 años o menopausia precoz sin tratamiento hormonal sustitutivo)
- Sexo (mayor en varón)

Modificables

- Tabaquismo
- Hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento)
- Diabetes (a)
- Colesterol LDL elevado (límite alto, 130-159 mg/dl; alto, 160-189 mg/dl; muy alto, ≥ 190 mg/dl)
- Colesterol HDL bajo (< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres) (b)
- Obesidad
- Inactividad física
- Dieta aterogénica

(a) La DM se considera un factor de riesgo equivalente a la cardiopatía isquémica.

(b) Un colesterol HDL elevado (≥ 60 mg/dl) es un factor protector.

Tabla 40. Factores de riesgo cardiovascular emergentes

Lipídicos

- Triglicéridos elevados
- Lipoproteína (a) elevada
- Partículas de LDL colesterol pequeñas y densas
- Apolipoproteína B elevada
- Apolipoproteína A-I reducida
- Cociente colesterol total/colesterol HDL elevado

No lipídicos

- Homocisteína sérica elevada
- Factores protrombóticos
- Marcadores inflamatorios, sobre todo PCR
- Glucosa basal alterada (110-125 mg/dL)

7.2 RECOMENDACIONES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR Y ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Las recomendaciones para la evaluación y prevención de la ECV se resumen en la Figura 8 y se detallan en los apartados siguientes. En esencia, se trata de estimar el riesgo individual de sufrir un evento cardiovascular con la mayor exactitud posible y de actuar sobre los factores de riesgo modificables, con mayor o menor intensidad dependiendo del riesgo estimado. En la mayoría de los casos, el riesgo individual se

estima a partir de los factores tradicionales de riesgo, mediante la ecuaciones derivadas del estudio Framingham o del proyecto europeo SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*). Se debe identificar también a los pacientes que ya han sufrido un evento coronario previo, a los que presentan enfermedad arteriosclerótica en lechos vasculares no coronarios (enfermedad carotídea, aneurisma aórtico o enfermedad vascular periférica) y a los diagnosticados de diabetes mellitus, ya que en estos casos el RCV es elevado, independientemente de la estimación que pueda realizarse a partir de los factores de riesgo tradicionales¹⁶⁶.

Aunque las recomendaciones contenidas en este documento siguen la línea de las directrices para la prevención cardiovascular de la población general, es importante tener en cuenta las características singulares de los pacientes infectados por VIH y la importancia del estado inflamatorio persistente asociado, que podría empeorar o acelerar el desarrollo de la arteriosclerosis y traducirse en un aumento en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. La activación de la respuesta inflamatoria sistémica y el aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares observado después de la interrupción del TARV^{159,161} ratifica el papel del propio virus y del estado pro-inflamatorio en la arteriosclerosis de los pacientes infectados por VIH. Por tanto, además de los factores tradicionales de riesgo vascular, los marcadores biológicos de inflamación podrían contribuir a identificar a los pacientes más susceptibles de presentar un acontecimiento cardiovascular.

7.3 EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Para evaluar el RCV es necesario seguir un proceso ordenado en el que debe identificarse sistemáticamente la presencia de los principales factores de riesgo cardiovascular (Tabla 39), identificar la existencia de enfermedad coronaria o equivalentes que confieren un riesgo cardiovascular similar, y finalmente cuantificar el riesgo y clasificar a los pacientes según la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en los próximos 10 años.

7.3.1 Identificar la presencia de los principales factores de riesgo cardiovascular

Los principales factores de riesgo cardiovascular, identificados en el estudio de Framingham hace más de 50 años, siguen constituyendo el patrón de referencia para valorar el riesgo de sufrir enfermedad coronaria (Tabla 39) y forman la base de las recomendaciones para la prevención de la enfermedad coronaria en la población general. De igual modo, en los pacientes con infección por VIH, la presencia de estos

factores explica la mayoría de los eventos coronarios observados¹⁶⁷ y por ello se ha recomendado aplicar las mismas estrategias preventivas que en la población general.

Para poder estimar el riesgo vascular, se deben identificar todos los factores de riesgo tanto lipídicos, como no lipídicos. Para evaluar los factores lipídicos se aconseja la determinación en ayunas de las concentraciones plasmáticas de lípidos (triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL) antes de empezar el TARV y posteriormente cada 6-12 meses. Debe valorarse también la presencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y síndrome metabólico, ya que ambas pueden estar relacionadas con el TARV¹⁶⁴ y aumentan el RCV¹⁶⁸

En todos los pacientes se debe realizar una determinación de glucosa en ayunas antes de empezar el TARV y posteriormente cada 6-12 meses. Puede ser aconsejable realizar una prueba de sobrecarga de glucosa en pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 o lipodistrofia grave. Las definiciones de diabetes (glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl o glucemia > 200 mg/dl dos horas después de la sobrecarga) e intolerancia a la glucosa (glucemia ≥ 140 dos horas después de la sobrecarga) son las mismas que en la población general. Con respecto al síndrome metabólico, tanto las directrices del *National Cholesterol Education Program* (NCEP), como las de la *International Diabetes Federation* (IDF) exigen la medición de la circunferencia de cintura para evaluar la obesidad abdominal como uno de los componentes esenciales de este síndrome (Tabla 41).

Tabla 41. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico, según *National Cholesterol Educational Program* (NCEP) ATP III (a) y la *International Diabetes Federation* (IDF) (b)

Factor de riesgo	NCEP-ATP III (a)	IDF (b)
Obesidad abdominal (circunferencia de cintura)		
Hombres	> 102 cm	>94 cm
Mujeres	> 88 cm	>80 cm
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
Colesterol HDL		
Hombres	≤ 40 mg/dl	≤ 40 mg/dl
Mujeres	≤ 50 mg/dl	≤ 50 mg/dl
Tensión arterial	$\geq 130/85$	$\geq 130/85$
Glucemia en ayunas	≥ 110 mg/dl	≥ 100 mg/dl

(a) El diagnóstico se establece cuando se cumplen al menos 3 criterios.

(b) El diagnóstico se establece cuando existe obesidad abdominal y al menos otros 2 criterios.

7.3.2 Determinar la existencia de enfermedad coronaria o equivalentes que confieren un RCV similar.

Es importante reconocer que independientemente de la estimación obtenida a partir de las ecuaciones basadas en los factores de RCV, los pacientes que han sufrido un evento coronario previo, los que presentan enfermedad vascular en lechos vasculares no coronarios (enfermedad carotídea, aneurisma aórtico o enfermedad vascular periférica) y los diagnosticados de DM se considera que tienen un riesgo alto elevado se sufrir un evento cardiovascular¹⁶⁶.

Existen en la actualidad diversas técnicas de imagen no invasoras que pueden contribuir a identificar la presencia de enfermedad vascular silente, entre ellas el grosor íntima-media carotídeo (GIM), el índice tobillo-brazo (ITB) y la cuantificación de calcio coronario mediante TAC. Aunque hasta ahora estas técnicas se han empleado generalmente en investigación, es probable que algunas de ellas puedan incorporarse en el futuro a la práctica clínica. Las mejor validadas son el GIM y el ITB.

El incremento del GIM carotídeo medido ecográficamente es un método ampliamente utilizado como marcador subrogado de arteriosclerosis. En la población general, el incremento del GIM y la presencia de placas de ateroma carotídeas en pacientes asintomáticos son predictores independientes de eventos cardiovasculares¹⁶⁹. Es generalmente aceptado que la medida del GIM contribuye a valorar con mayor exactitud el riesgo cardiovascular individual, ya que permite identificar a pacientes con un riesgo mayor que el expresado exclusivamente por los factores tradicionales. En pacientes con infección por el VIH se ha encontrado un mayor GIM y un mayor número de placas de ateroma carotídeas que en los sujetos no infectados¹⁷⁰. Aunque es fundamental estandarizar la técnica de medición para que esta exploración resulte reproducible, su utilidad potencial para la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con infección por VIH se ha puesto de manifiesto en un trabajo reciente¹⁷¹, en el que se encontraron lesiones ateroscleróticas subclínicas en muchos pacientes con RCV bajo según la escala de Framingham.

El ITB es una prueba simple y precisa para detectar enfermedad arterial periférica en miembros inferiores. Un ITB patológico (<0,9) tiene una elevada exactitud para predecir una lesión estenótica en la angiografía y es también un indicador de la

presencia de enfermedad arteriosclerótica en otros territorios vasculares y un predictor potente de muerte por causa vascular¹⁷¹. Aunque en nuestro entorno, la prevalencia de enfermedad arterial periférica en pacientes con infección por VIH no es alta¹⁷³, teniendo en cuenta la simplicidad del procedimiento y su reconocida capacidad predictora de eventos clínicos en la población general, el ITB podría tener un papel en la evaluación del RCV en los pacientes infectados por VIH.

7.3.3 Cuantificar el riesgo y clasificar a los pacientes según la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en los próximos 10 años.

El siguiente paso es valorar el RCV individual y clasificar al paciente en función de la probabilidad de que sufra un evento coronario, con el fin de determinar la intensidad de la intervención sobre los factores de riesgo y los objetivos terapéuticos. El RCV se puede estimar a partir de las ecuaciones de Framingham o SCORE. La más usada es la ecuación de Framingham, una fórmula matemática basada en la edad, el sexo, el tabaquismo, el colesterol total, la presión arterial sistólica y la existencia de DM, con la que se calcula la probabilidad de desarrollar un primer evento coronario (IAM o muerte) en los 10 años siguientes. El riesgo global es acumulativo y se obtiene a partir de la puntuación total obtenida de la suma individual de puntos asignados a cada factor de riesgo. Esta ecuación ha sido validada en pacientes con infección por VIH y se puede encontrar una aplicación interactiva para efectuar el cálculo en Internet (<http://cphiv.dk/tools.aspx>). Se reconoce que la ecuación de Framingham puede sobrestimar el riesgo de ECV en población española. La fórmula del proyecto SCORE (http://escardio.org/knowledge/decision_tools/), derivada de cohortes europeas, tiene en consideración el riesgo del país de residencia (España se clasifica como un país de riesgo bajo) y aunque en muchos casos el riesgo estimado con ambas escalas es similar, puede haber discrepancias de hasta del 40% en pacientes con riesgo alto. Tradicionalmente, el riesgo de desarrollar un evento coronario en los próximos 10 años se ha clasificado en la literatura en bajo (<10%), intermedio (10%-20%) y alto (>20%). Debe recordarse que, independientemente de la puntuación obtenida a partir de la ecuación de Framingham, los pacientes que han sufrido un evento coronario previo, los que presentan enfermedad vascular en lechos vasculares no coronarios (enfermedad carotídea, aneurisma aórtico o enfermedad vascular periférica) y los diagnosticados de DM se considera que tienen un riesgo alto (>20%)¹⁶⁶.

Es importante reconocer también que la ecuación de Framingham no incorpora factores que pueden influir en el RCV asociado a la infección por VIH, como el estado de activación inmune, los marcadores inflamatorios y la resistencia insulínica. En el estudio D:A:D, se ha observado que la ecuación de Framingham es un buen predictor de los eventos cardiovasculares observados en los pacientes con infección por VIH, aunque parece infravalorar el riesgo en pacientes en TARV y podría, por el contrario, sobrestimarlo en los que no están recibiendo TARV¹⁶⁷. Estudios recientes han llamado la atención sobre la importancia y las posibles consecuencias de la inflamación asociada a la infección por VIH no controlada, y sugieren que determinados marcadores biológicos de inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo y trombosis, podrían tener utilidad para predecir la existencia de aterosclerosis subclínica en estos pacientes^{160,174-178}. Entre los biomarcadores que están siendo sometidos a evaluación y que podrían tener un papel en el futuro están la IL-6, la PCR ultrasensible, la IL-10, el inactivador del plasminógeno tisular (PAI), el dímero D y algunas moléculas de adhesión vascular. Datos recientes procedentes del estudio SMART sugieren que algunos de ellos, como la IL-6 y el dímero D podrían ser predictores robustos del desarrollo de acontecimientos cardiovasculares¹⁶⁰. Aunque es posible que algunos de estos biomarcadores puedan contribuir a identificar a algunos pacientes más susceptibles de presentar un acontecimiento cardiovascular, su eficacia diagnóstica no ha sido todavía establecida y, por tanto, no puede recomendarse su uso rutinario en la práctica clínica.

7.4. ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Una vez estimado el RCV individual del paciente, debe determinarse la intensidad de la intervención requerida sobre los factores de riesgo y establecer los objetivos terapéuticos, que serán más exigentes en los pacientes cuyo riesgo sea más elevado. El objetivo es la prevención de la enfermedad aterosclerótica y para ello se debe actuar sobre los factores de riesgo lipídicos y no lipídicos. Debe tenerse en cuenta que pueden existir diferencias en el riesgo cardiovascular asociado con los distintos fármacos antirretrovirales.

7.4.1 Intervención sobre los factores de riesgo no lipídicos

Hay que recomendar una modificación de la dieta y del estilo de vida e intervenir sobre todos los factores modificables, con especial énfasis sobre el tabaquismo. Debe tenerse presente el exceso de RCV asociado con la interrupción del TAR¹⁵⁹ y el

posible daño vascular asociado a la infección por VIH no controlada virológicamente
161,178,179

Se debe limitar la ingesta de grasas saturadas y colesterol, reduciendo la ingesta total de grasa a <30% y el contenido en colesterol a <300 mg/día. En los pacientes con un IMC >30 kg/m² debe recomendarse una dieta hipocalórica.

La supresión del tabaco es la medida que más reduce el riesgo cardiovascular (50%) y es aditiva con el resto de las intervenciones. Debe establecerse un programa específico para lograr el abandono del hábito tabáquico, que puede incluir el uso de parches o chicles de nicotina o bupropion, si fuera necesario.

El control de la presión arterial es también importante. La reducción de 10 mmHg de presión arterial sistólica reduce un 20-25% el riesgo y es aditiva con el resto de las intervenciones.

El uso de dosis bajas de aspirina como antiagregante, recomendado en pacientes con riesgo elevado de eventos cardiovasculares (>20% en los próximos 10 años), reduce también un 20-25% el riesgo y es también aditiva.

Finalmente, si el paciente es usuario de cocaína, debe ser informado sobre la repercusión vascular del consumo de esta sustancia.

7.4.2 Intervención sobre los factores de riesgo lipídicos

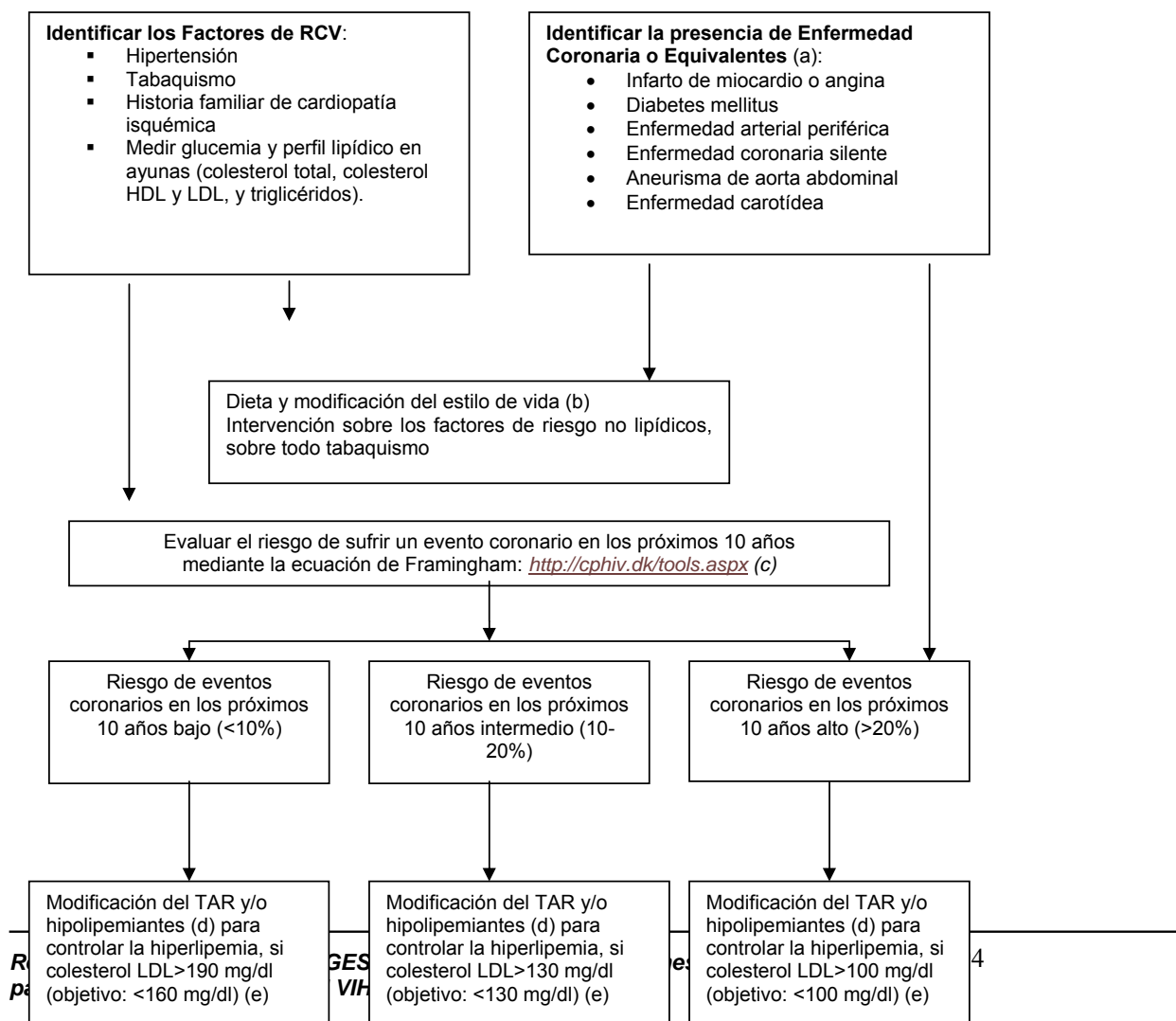
Según el riesgo estimado de eventos, en la población general se han definido unos valores de colesterol LDL por encima de los cuales se recomienda iniciar tratamiento farmacológico, y los objetivos terapéuticos de colesterol LDL en cada caso (Figura 7). La intensidad del tratamiento preventivo depende así del riesgo absoluto del individuo. En estas recomendaciones se han mantenido los límites establecidos para la población general que, en todo caso, deben considerarse orientativos. Los objetivos señalados pueden ser difíciles de conseguir en algunos pacientes. Algunos expertos han propuesto límites más altos en pacientes con infección por el VIH¹⁸⁰.

Las principales estrategias terapéuticas para el tratamiento de la dislipemia en pacientes con infección por VIH son la modificación del TAR y el tratamiento hipolipemiante; ambas han sido descritas en detalle en otros apartados de estas recomendaciones. En el único ensayo clínico en el que se han comparado las dos estrategias, los fármacos hipolipemiantes fueron más eficaces que la modificación del TAR para conseguir los objetivos lipídicos¹⁸¹.

La modificación del TAR es una buena opción cuando se considere que puede estar contribuyendo a la dislipemia y exista una pauta alternativa que produzca menos

alteraciones lipídicas sin comprometer la eficacia virológica (p.ej. sustitución de un IP/r por un NA o por un IP/r con menos efectos sobre los lípidos; sustitución de d4T o AZT por tenofovir). En conjunto los resultados de los estudios que han evaluado la modificación del TAR, indican que puede ser una estrategia beneficiosa para reducir los lípidos plasmáticos. La modificación del TAR debe considerarse especialmente en pacientes con un riesgo cardiovascular elevado. Aunque en los estudios controlados de modificación del TAR, en general, no se ha observado una mayor frecuencia de fracaso virológico en los pacientes que modificaron el TAR que en el grupo control, en la mayoría de los ensayos los casos fueron cuidadosamente seleccionados y en algunos de ellos sólo se incluyeron pacientes sin fracasos virológicos previos. La elección de esta estrategia requiere tener en cuenta la historia antirretroviral previa, ya que no todos los pacientes son candidatos a una modificación del TAR.

Figura 7. Evaluación del RCV en pacientes con infección VIH y recomendaciones para la prevención de eventos cardiovasculares.



- a) Para identificar la presencia de arteriosclerosis asintomática en otras localizaciones puede ser necesario realizar técnicas específicas (p.ej. ITB y GIM carotídeo).
- b) Recomendar actividad física regular y medidas específicas para abandonar el tabaco. Control de la tensión arterial.
- c) El RCV puede también estimarse según el N° de factores de riesgo mayores o independientes distintos del colesterol LDL (historia familiar de cardiopatía isquémica precoz, edad ≥ 45 años en varones y ≥ 55 años, tabaquismo, hipertensión arterial y colesterol HDL bajo). Un colesterol ≥ 60 mg/dL es protector y resta un factor. Cuando están presentes múltiples factores (≥ 3), se considera que el riesgo es elevado ($< 20\%$) o intermedio (10-20%), cuando están presentes 2 ó más, se estima que el riesgo es intermedio (10-20%) o bajo ($< 10\%$), y cuando existe uno o ningún factor, se considera bajo ($< 10\%$).
- d) El tratamiento hipolipemiente puede ser más eficaz para conseguir los objetivos lipídicos. La modificación del TAR es una buena opción cuando se considere que puede estar contribuyendo a la dislipemia y exista una pauta alternativa que produzca menos alteraciones metabólicas sin comprometer la eficacia virológica (p.ej. sustitución de un IP/r por un NN o por un IP/r con menos efectos sobre los lípidos; sustitución de d4T o AZT por tenofovir). La modificación del TAR debe considerarse especialmente en pacientes con un riesgo cardiovascular elevado.
- e) Los límites son los definidos para la población general y deben considerarse orientativos. Los objetivos señalados pueden ser difíciles de conseguir en algunos pacientes. Algunos expertos han propuesto límites más altos en pacientes infectados por el VIH ¹⁸⁰

Aunque es posible que en algunos casos la modificación del TARV pueda ser suficiente, debido al carácter multifactorial de la dislipemia asociada a la infección por VIH, las alteraciones lipídicas pueden no resolverse con el cambio del TARV. Esta situación es particularmente frecuente en pacientes con mayor RCV, en los que los objetivos lipídicos son más ambiciosos. En estos casos, debe emplearse tratamiento hipolipemiente, siguiendo las recomendaciones descritas en el apartado correspondiente.

7.5.- RECOMENDACIONES:

- Se recomienda estimar el riesgo individual de sufrir un evento cardiovascular con la mayor exactitud posible y actuar sobre los factores de riesgo modificables, con mayor o menor intensidad dependiendo del riesgo estimado (Nivel B-II).
- Se debe recomendar una modificación de la dieta y del estilo de vida e intervenir sobre todos los factores modificables, con especial énfasis sobre el tabaquismo (Nivel A-I)

8. ALTERACIONES METABOLISMO OSEO

8.1. INTRODUCCIÓN

Las osteopatías (osteopenia / osteoporosis y osteonecrosis) en pacientes VIH fueron descritas en el año 1990. Si bien desde entonces se ha avanzado en el conocimiento de la posible relación entre ambos problemas, muchas otras cuestiones siguen sin resolverse, aunque en los últimos años se han aportado nuevos datos que nos permiten comprender mejor la fisiopatología y las posibilidades terapéuticas ante la osteoporosis. El carácter transversal de muchos estudios, la inclusión indiscriminada de hombres y mujeres (aunque comienzan a presentarse resultados de estudios diseñados específicamente por sexos), la ausencia de estratificación por edades, la heterogeneidad de los tratamientos antirretrovirales, el desconocimiento de la situación metabólico-nutricional de los pacientes al iniciarlos y otros factores hacen difícil extraer conclusiones válidas en muchos de los interrogantes. No obstante, existen certezas claras que vamos a repasar.

8.1.1. Incidencia ^{182,183,184}

Mayor que en la población no VIH a igualdad de edad y sexo

- Parece haber mayor incidencia en hombres que en mujeres (50% frente a 17%)
- La edad de aparición de las alteraciones del metabolismo óseo es más temprana que en la población no VIH (Edad media de presentación: 44 años en VIH, frente a los más de 55 años en no VIH, especialmente en las fracturas de cadera, más tempranas que las fracturas vertebrales.
- 28-33% de osteopenia en no tratados (20% en grupos de referencia)
- 8-10% de osteoporosis en no tratados (6% en grupos de referencia)
- 21% de osteoporosis avanzada en tratados (6% en controles sanos)
- 50% de osteopenia en pacientes tratados con IP.
- 0.080-1.33% (0.01-0.135%) de osteonecrosis sintomática.
- La mayoría de los casos son asintomáticos, lo que retrasa diagnóstico y tratamiento.
- Relación con la situación ósea basal previa a la infección por VIH, factores de riesgo ligados al VIH y otros ligados al propio metabolismo óseo

8.1.2. Parámetros de medición mediante DEXA:

- t-score: Comparación del paciente con personas sanas de la misma raza y sexo en el momento de mayor masa ósea (30 años)

- z-score: Comparación del paciente con personas sanas ajustadas por edad, raza y sexo.
- Densidad ósea normal: t-score >1.
- También existen estudios, cada vez más frecuentes, que emplean la medición directa de la masa ósea: gr/cm² como elemento de comparación más objetivo.

8.1.3. Definiciones:

1. Osteopenia: t-score entre -1 y -2.5 en Dexa; implica un riesgo de fractura 2 veces mayor.
2. Osteoporosis: t-score < -2.5 en Dexa (sin presencia de fractura); entraña un riesgo de fractura entre 4- 5 veces mayor.
3. Osteoporosis grave: t-score < -2.5 en Dexa (con presencia de fractura); conlleva un riesgo de fractura 20 veces superior.
4. Osteonecrosis: muerte del tejido óseo por interrupción del flujo sanguíneo a determinadas zonas sensibles de hueso, causando la muerte de elementos celulares; es preciso descartar causas secundarias. Las zonas de presentación más frecuentes son: cabeza femoral y humeral, tibia proximal y cóndilos femorales.
La afectación de caderas es bilateral en más del 50%.

8.1.4. ¿Donde medir?:

1. En Columna Lumbar (centrado en L-3 y L-4): mayor porcentaje de hueso trabecular.
2. En cuello femoral: mayor porcentaje de hueso cortical
3. También hay estudios donde se aportan datos sobre cadera total y trocánter femoral, pero con menor significación estadística en las correlaciones.
Ambos tipos de hueso tienen comportamientos metabólicos diferentes, tanto en situación fisiológica normal como en respuesta a posibles tratamientos.

8.2. FACTORES DE RIESGO ^{182,184-188}

8.2.1 Ligados al VIH:

- Infección directa por el VIH de las células osteogénicas.

- Duración de la infección (diferentes estudios prueban una fuerte asociación) y evolución de la infección: 93% en tratamiento con TARGA, 19% en situación clínica de sida y el 28% presentaban lipodistrofia
- Tipo y duración del TARGA incluyendo el uso de IP (Incidencia del 84% para grupo en TARV y del 62% para IP, sin diferenciar tipo de IP) (baja asociación, excepto para SQV).
- El uso de tenofovir (TDF) se ha asociado con descenso de densidad mineral ósea (DMO) a nivel de columna lumbar y los IP están significativamente asociados con descenso de la DMO a nivel de cadera (tanto en cuello femoral como en trocánter)
- Acidosis láctica asintomática, como efecto de los AN, por inhibición de la DNA polimerasa mitocondrial.
- Presencia de lipodistrofia (lipoatrofia), como factor independiente.
- Enfermedad inflamatoria intestinal y malabsorción grasa, con déficit de vitamina D y de absorción de calcio.
- Alteración del metabolismo renal del calcio
- Hipogonadismo con niveles bajos de testosterona, por su influencia en el peso, composición corporal y alteraciones menstruales (aunque hay diferencias de criterios al respecto).

8.2.2 Ligados al metabolismo óseo alterado:

- Edad > 50 años, especialmente importante para las mujeres en posmenopausia.
- Diferenciando por sexos:

Sexo masculino	Sexo femenino
Edad	Edad
Homosexualidad	Nadir de CD-4 y nivel bajo de CD-4
Índice de Masa Corporal basal baja	Raza: No Negros
Carga Viral VIH baja	Consumo de opiáceos

- Osteopenia en el 54,6% de los hombres y 51,1 % de las mujeres
 - Osteoporosis en el 33.7% de los hombres y el 8.3 % de las mujeres.
- Asociación de niveles de FSH con la DMO
- Raza: No negros
- Baja densidad ósea previa
- Niveles de N-Telopéptido del colágeno tipo I descendidos

- Niveles de vitamina D y Osteocalcina
- Bajo peso (parece haber vinculación con el uso de AN en el tratamiento. No se encuentra esta relación con el uso de NA) / bajo Índice de Masa Corporal (IMC) (Clara relación entre el peso / IMC y las alteraciones de la DMO obtenidas en DEXA a nivel de columna lumbar, cadera y cuello femoral con diferencias significativas y $p < 0.0001$)
- Tabaco/Alcohol/Metadona (factor independiente para la Osteopenia/Osteoporosis en columna lumbar) y otros opiáceos incrementan el riesgo de forma significativa
- Ejercicio: Vida sedentaria
- Antecedentes familiares de fractura de cadera y personal de fractura vertebral previa
- Bajo índice de masa corporal al inicio del tratamiento
- Uso de corticoides y acetato de megestrol
- Diabetes Mellitus, intolerancia a la glucosa e insulinresistencia
- Niveles de triglicéridos
- Lipoproteínas oxidadas que alteran los osteoblastos
- Estados de hipercoagulabilidad (Ac. anticardiolipina y antifosfolípido)

8.2.3 Sin relación:

Según diferentes trabajos, no se ha encontrado relación de la alteración del metabolismo óseo, aunque comienzan a aparecer datos discrepantes y según distintas situaciones, con los siguientes parámetros:

- Cifra de CD4 bajos, en el momento del estudio, pero sí parece haber relación con el nadir de CD4 en la evolución del paciente.
- Carga Viral, sí parece haber relación con la carga viral, en los estudios multivariantes, vinculada con DMO bajo a nivel de cadera total, no con el resto de la situación del esqueleto
- Niveles de Insulina/Resistencia a la Insulina- HOMA-
- Niveles de colesterol total aunque sí con los niveles de HDL y LDL
- Alteraciones de transaminasas
- T-score basal (hay datos que asocian el nivel de DMO basal mas bajo en la población VIH, por DEXA realizado en Cadera Total, Cuello Femoral y Columna Lumbar, con diferentes niveles de significación según localizaciones,

con los niveles de DEXA a alcanzar tras años de Infección y distintos tratamientos antirretrovirales).

8.3. CLÍNICA

- Dolor de carácter mecánico, localizado en la zona de la articulación afecta, con progresiva incapacidad funcional.
- Mayor afectación de columna y menor de cadera, sin alteración de la masa ósea total corporal; no olvidar otras localizaciones (especialmente para osteonecrosis).
- Posible afectación bilateral, e incluso múltiple.
- Escaso aumento del riesgo de fractura vertebral.

8.4. DIAGNÓSTICO ^{187,189,190}

8.4.1 Laboratorio

Parámetros de estimulación osteoclástica

- Citokinas IL-6, IL-1a, IL 1b.
- Sistema TNF (receptores p55 y p75)
- Fosfatasa Alcalina específica ósea (BALP)
- N terminal propéptido de tipo I procolágeno (PINP) en orina
- N terminal telopéptido de tipo I procolágeno (NTx) en orina
- Albúmina y prealbúmina (encontrando niveles inusualmente bajos)
- Factor de estimulación de Insulina (IGF)
- Deoxipiridinolina

Parámetros de estimulación osteoblástica

- Osteocalcina
- PTH
- Fosfatasa Alcalina
- Calcio

8.4.2. Técnicas de imagen

Para diagnóstico radiológico de Osteonecrosis se emplea la Estadificación radiológica de OSTEONECROSIS de STEINBERG:

- ESTADIO 0: Radiología normal, sin cambios radiológicos.
- ESTADIO I: Radiología normal, pero TAC o RMN alterados.

- ESTADIO II: Aparición de geodas y Esclerosis subcondral.
 - ESTADIO III: Alteración subcondral sin aplanamiento
 - ESTADIO IV: Aplanamiento de cabezas femorales.
 - ESTADIO V: Pinzamiento de la articulación y cambios acetabulares.
 - ESTADIO VI: Cambios compatibles con enfermedad degenerativa articular avanzada
- A su vez, cada uno de estos estadios se subdivide en A/B/C, en función del porcentaje de articulación afectada (<15% /15-30% />30%)

TECNICAS DE IMAGEN a utilizar para diagnóstico de déficit de DMO:

- DENSITOMETRÍA OSEA: Una de las técnicas más utilizadas en la práctica diaria para la evaluación de la densidad ósea. Existe relación entre la DMO y la incidencia de fracturas ya que el valor predictivo de la DEXA para cada tipo de fractura está en función del gradiente de riesgo por tipo de fractura y edad del paciente (así, t- score de -3 a los 50 años con riesgo del 5% se convierte en riesgo del 20% a los 80 años). Varios tipos:
 - Densitometría simple (SXA) (3000): Se realiza en radio y calcáneo
 - Densitometría doble (DEXA) (6000): Se realiza en columna dorso-lumbar, cóndilo y cuello femoral, antebrazo y estudios de densitometría corporal total. Es el patrón oro para el estudio de DMO tanto en mujeres postmenopáusicas como para cualquier estudio de alteraciones de la DMO
 - Densitometría periférica
- TOMOGRAFÍA CUANTITATIVA:
 - QCT (4000): Se realiza en columna, para valorar hueso trabecular, o la columna entera.
 - pQCT (1000): Se usa para valorar las alteraciones en radio, pudiendo estudiar por separado el hueso cortical o el total.
- ECOGRAFÍA CUANTITATIVA (QVS) (2000):

Es un buen predictor de fractura vertebral, además de barato y sin radiación. Puede ser de dos tipos:

 - A) SOS: Utilizado para la valoración de calcáneo/tibia
 - B) BUA: Utilizado en las mediciones del calcáneo
- RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA: fundamentalmente para el diagnóstico de Osteonecrosis.
- GAMMAGRAFIA ÓSEA CON Tc 99: permite visualizar las zonas de osteolisis como hipercaptantes de contraste.

8.5. TRATAMIENTO ¹⁹¹⁻¹⁹⁴

8.5.1 OSTEOPOROSIS: Tres niveles de actuación

1. Primer nivel: tratamiento de la infección VIH
2. Segundo nivel: Prevención de las complicaciones metabólicas asociadas:
 - o Acidosis Láctica
 - o Hiperglucemia
 - o Hiperlipemia
 - o Redistribución de la Grasa Corporal
 - o Utilización de testosterona y corticoides
3. Tercer nivel: mejora de la resorción / formación ósea, mediante:

3.1 Calcio oral y Vitamina D: Poco utilizado de forma aislada y sólo para intolerancias graves a antireabsortivos. Existen cuatro fórmulas químicas comercializadas:

- i) Colecalciferol (Vit D3): dosificación diaria: 400-800 U (6-12 gotas).
- ii) Calcifediol (25-OH-D3): dosificación diaria: 400-800 U (2-4 gotas/1 ampolla bebible).
- iii) Alfacalcidol (1 α -OH-D3): dosificación diaria 0.5-1 mcgr (10-20 gotas).
- iv) Calcitriol (1 α -25-OH-D3): dosificación diaria 0.5-1 mcgr (1-2 Cáp.)

3.2 Antirreabsortivos (Bisfosfonatos): etidronato, tiludronato, pamidronato, risedronato, ibandronato y alendronato. Sólo los aminobisfosfonatos (alendronato y risedronato) en sus dos formas de presentación diaria o semanal (la mayoría de los trabajos recientes se han realizado en esta presentación) son los únicos que han demostrado reducir el riesgo de fractura vertebral y periférica (únicos sobre los que existen trabajos publicados). Zoledronato (forma de presentación anual con dosificación de 4 mg, con el inconveniente de administración parenteral) comienza a tener presencia en las publicaciones.

Debemos plantearnos cuanto tiempo se debe mantener el tratamiento con los aminobisfosfonatos, que según recomendaciones debería ser entre 5 y 7 años

3.3 Formadores de Hueso: teriparatida (1- 34 Pth y la 1- 84 Pth) son los integrantes de este nuevo grupo terapéutico con un potente efecto de estimulación del remodelado óseo con balance positivo, pero sin experiencia y estudios presentados en la población VIH.

3.4 Mixtos: ranelato de estroncio, con efectos antirresortivos moderados y formativo débil que reduce las fracturas vertebrales y no vertebrales por un mecanismo no aclarado. Sin publicaciones en grupos de pacientes VIH.

3.5 Otros: estrógenos, andrógenos, diuréticos tiazídicos, fluoruro sódico, sin ninguna utilización práctica en el momento actual.

8.5.2 OSTEONECROSIS:

Como conclusión podemos decir que:

- 1.– Osteopenia y osteoporosis son frecuentes en los pacientes VIH. La osteonecrosis, sin embargo, apenas tiene relevancia epidemiológica.
- 2.– La mayoría de los casos de osteopenia son asintomáticos y por lo tanto pasan desapercibidos salvo búsqueda activa.
- 3.– Osteonecrosis suele dar síntomas, pero poco específicos y, por ello, está infradiagnosticada, retrasando el correcto tratamiento.
- 4.– No existe una clara relación etiológica con una causa única, pero múltiples y combinados factores de riesgo pueden coincidir en muchos pacientes, lo que debe hacer aumentar la sospecha clínica de estos procesos.
- 5.–No existe una clara asociación con la situación evolutiva de la infección por VIH (CD4, carga viral, caso de sida, etc.).
- 6.–Sí hay relación con el tiempo de evolución de la infección, el tipo de tratamientos utilizados y sus complicaciones metabólicas (LD, hiperglucemia, acidosis láctica, hiperlipemias, etc.).
- 7.– El poco tiempo transcurrido desde la primera reseña de estas alteraciones impide por ahora valorar la repercusión que puedan tener en la futura calidad de vida de estos pacientes a medida que se les sumen factores de riesgo (envejecimiento y menopausia). Existen dos grupos de población en los que las actuaciones de detección y prevención/tratamiento de la osteoporosis/osteopenia han de ser prioritarias: niños y mujeres perimenopáusicas.

8.6. RECOMENDACIONES

- **1.- Se recomienda evitar factores de riesgo para toda la población en edad susceptible de padecer osteopenia/osteoporosis (Nivel B-II).**

- 2.- No se puede hacer una recomendación de que el cambio de tratamiento antirretrovírico sea beneficioso ya que no existen estudios que avalen esta aseveración (Nivel C)
- 3.- La utilización de técnicas de imagen es básica para el diagnóstico de osteonecrosis y la planificación del tratamiento quirúrgico. (Nivel C-III).
- 4.- En la práctica diaria, se debe plantear efectuar un estudio DEXA a los pacientes VIH en las siguientes situaciones (Nivel B-II):
 - a) A todos los no tratados previamente, en el contexto del estudio previo al inicio del TARGA, especialmente si ha habido consumo de alcohol, tabaco y tratamientos previos con acetato de megestrol y/o corticoides.
 - b) Infectados de larga evolución (más de 10 años).
 - c) Usuarios pasados o presentes de IP y AN
 - d) Aquellos que presenten datos clínicos de lipodistrofia (especialmente lipoatrofia) en cualquiera de sus modalidades, con o sin intolerancia a la glucosa por insulinoresistencia.
 - e) Quienes hayan presentado o presenten datos de hiperlactatemia sintomática o asintomática, como efecto secundario de la utilización de AN
 - f) Repetir DEXA cada 2 años si se instaura tratamiento para controlar la pérdida de DMO.
- 5.- En casos de osteopenia/ osteoporosis el único fármaco que ha demostrado su actividad antirreabsortiva en enfermos VIH es el alendronato (Nivel A-I) y zoledronato está comenzando a presentar buenos resultados. La experiencia es mayor en el caso de la osteonecrosis, especialmente con el tratamiento quirúrgico. (Nivel B-II).
- 6.- En los pacientes con osteonecrosis se recomienda actuación quirúrgica: prótesis de sustitución (Nivel A-II).

9. ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL LACTATO

9.1.- INTRODUCCION

El ácido láctico es el producto final del metabolismo de la glucosa y su única vía de degradación consiste en su oxidación a ácido pirúvico (glucosa → piruvato + NADH ↔ ácido láctico + NAD⁺).

En condiciones normales, esta reacción se halla en equilibrio (relación lactato/piruvato = 10:1) y es catalizada por la lactato deshidrogenasa. El hígado, a través de la gluconeogénesis, es el principal responsable de la eliminación de los excesos de ácido láctico. Sin embargo, cuando existe una alteración del funcionalismo mitocondrial, se bloquea la conversión de lactato a piruvato, con lo que se acumula el primero. También, y a consecuencia de la incapacidad de la β -oxidación mitocondrial para metabolizar los ácidos grasos libres, se produce la acumulación de grasa neutra en hígado que se manifiesta en forma de esteatosis¹⁹⁵⁻¹⁹⁷.

Los AN inhiben la γ -DNA polimerasa vírica (única enzima responsable de la replicación del ADN mitocondrial) lo que conduce a la depleción del ADN mitocondrial y, en consecuencia, de las proteínas que codifica, entre ellas diversas subunidades del sistema de fosforilación oxidativa. Esto afecta a la producción de energía de la célula y altera la síntesis de enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, con el consiguiente incremento del metabolismo anaerobio de la glucosa y, finalmente, aumento de la producción de lactato. Por ello, no es de extrañar que los AN se hayan asociado desde el inicio de su uso con la aparición de algunos casos de acidosis láctica, la forma más grave de disfunción mitocondrial causada por estos fármacos.

Más recientemente, se ha observado que en individuos tratados con AN es común el hallazgo de niveles de lactato elevados de manera persistente, generalmente inferiores a 3 mmol/L, sin producir síntomas ni ser predictivo de una ulterior evolución a acidosis láctica; por ello no se recomienda la determinación sistemática de los niveles de lactato en estos pacientes¹⁹⁴⁻¹⁹⁸.

En la Tabla 42 se muestran las definiciones de estos cuadros que aparecen en cualquier estadio de la enfermedad y son independientes de la situación inmunoviológica del paciente. Se puede producir con cualquiera de los AN comercializados, aunque parece que el riesgo es mayor con zidovudina, estavudina y didanosina (sobre todo si se combinan entre sí), y menor con abacavir, lamivudina y tenofovir ya que presentan una unión con la γ -DNA polimerasa vírica menos fuerte y más reversible que los anteriores.

También se ha descrito un mayor riesgo en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C en tratamiento con ribavirina. Asimismo, en mujeres embarazadas la aparición de hiperlactatemia se relaciona con el tratamiento combinado de d4T + ddI, por lo que dicha combinación está contraindicada en el embarazo¹⁹⁵⁻²⁰¹.

Tabla 42. Definiciones.

	Ácido láctico (mmol/L)	pH	Síntomas	Frecuencia/Incidencia
Hiperlactatemia asintomática	> 2,2 mmol/L*	Normal	No	15-35%
Hiperlactatemia sintomática	> 2,2- 5 mmol/L	Normal	Si	2-25 casos/1000 pacientes tratados y año
Acidosis láctica	> 5 mmol/L	≤ 7,35 (o exceso de bases ≥ 6)	Si	0,57-3,9 casos/1000 pacientes tratados y año

*Factor de conversión: valor en mmol/L dividido por 0.111: valor en mg/dl

Los primeros síntomas de hiperlactatemia asociada a AN suelen ser muy vagos e inespecíficos, con molestias abdominales, náuseas y astenia. A medida que la disfunción mitocondrial y los niveles de lactato se incrementan, aumentan los síntomas y cuando se instaura la acidosis láctica aparecen hiperventilación, disnea progresiva, disfunción o fracaso hepático, que pueden asociarse a alteraciones del sistema nervioso central y arritmias cardíacas (Tabla 43), con una mortalidad de hasta el 57%, sobre todo en aquellos casos con niveles de ácido láctico > 10 mmol/l¹⁹⁸⁻²⁰⁰.

Tabla 43. Manifestaciones clínicas en la hiperlactatemia sintomática/acidosis láctica.

Síntomas*	Hallazgos exploratorios	Pruebas complementarias
Astenia Pérdida de peso Febrícula Náuseas y vómitos Diarrea Mialgias Dolor abdominal Disnea Parestesias	Hepatomegalia blanda Edema periférico Distensión abdominal Ascitis Encefalopatía Alteraciones del ritmo cardíaco	Aumento moderado de transaminasas Descenso del bicarbonato Incremento del anión gap** Esteatosis hepática Hipoalbuminemia En ocasiones: elevación de CK, LDH y enzimas pancreáticos Hiperglucemia Acidosis metabólica (en acidosis láctica)

* Recientemente, se ha descrito un síndrome consistente en una debilidad neuromuscular ascendente (síndrome de Guillain-Barré-like), que cursa con moderadas elevaciones del ácido láctico.

** Anion gap (Na - [Cl + CO₂]) > 16

El diagnóstico precisa de un alto grado de sospecha y conocimiento de esta posible complicación. No se ha demostrado que la determinación sistemática de lactato aporte ningún beneficio ni permita disminuir el riesgo de acidosis láctica, por lo que sólo debería realizarse si existe una sospecha diagnóstica, o en algunas circunstancias especiales (Tabla 44).

Para evitar falsos positivos, la extracción y manipulación de la muestra debe hacerse siguiendo las normas que se indican en la Tabla 45. Una cifra elevada de lactato

debería ser confirmada y obliga a descartar otras posibles causas de hiperlactatemia

(Tabla 46)^{199,200}.

Tabla 44. Indicaciones de petición de determinación de lactato en pacientes que reciben análogos de nucleósido.
<ul style="list-style-type: none"> - Descenso de bicarbonato - Mujeres* embarazadas que reciben análogos de nucleósidos - Pacientes con elevación inexplicable de las pruebas hepáticas - Pacientes que reciben ribavirina junto a otros análogos de nucleósidos - Pacientes a los que se les reintroduce algún análogo de nucleósido tras un episodio de hiperlactatemia - Clínica compatible (no explicable por otra causa): <ul style="list-style-type: none"> o Astenia o Náuseas o Pérdida de peso o Disnea o Fallo hepático agudo o subagudo...
<p>* La incidencia en mujeres es más del doble que en hombres independientemente de que estén embarazadas.</p>

Tabla 45. Recomendaciones para la recogida de muestras de lactato.
<p>Las concentraciones de lactato dependen mucho de la técnica de recogida por lo que la misma debe normalizarse. Si se siguen normas adecuadas de recogida, los niveles venosos serán equivalentes a los arteriales. Si no es posible su recogida en condiciones óptimas se debería obtener una muestra arterial.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- El paciente debe permanecer sentado y en reposo al menos 5 minutos antes de la venopunción. 2.- Instruir al sujeto para que no cierre el puño durante la extracción y relaje la mano todo lo que sea posible. 3.- Si es posible, no usar torniquete. Si es necesario su uso, apretar sólo ligeramente y utilizar la primera muestra extraída para determinar el lactato. 4.- Utilizar un tubo frío con oxalato de flúor. 5.- Colocar el tubo en hielo y enviar directamente al laboratorio para su procesado (idealmente antes de 30 minutos, y en todo caso antes de transcurridas 4 horas desde la extracción). 6.- Si el lactato está elevado se debería repetir la extracción indicando al paciente que no tome alcohol en las 24 horas previas, que no realice ejercicio físico en las 8 horas previas y que no coma o beba (excepto agua) en las 4 horas previas.

Tabla 46. Diagnóstico diferencial de la hiperlactatemia.	
<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad mitocondrial congénita - Sepsis - Insuficiencia cardiaca o isquemia miocárdica aguda - Hipoxemia grave 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades neurodegenerativas: <ul style="list-style-type: none"> o Enfermedad de Alzheimer o Enfermedad de Parkinson o Corea de Huntington - Beri-beri

<ul style="list-style-type: none"> - Hipovolemia/Deshidratación - Anemia grave - Ejercicio vigoroso - Episodio convulsivo en las últimas 4 horas - Intoxicación por monóxido de carbono - Leucemia, linfoma - Hepatopatía activa - Pancreatitis - Hipotiroidismo - Insuficiencia renal <ul style="list-style-type: none"> o Diabetes mellitus 	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa - Intoxicación por: <ul style="list-style-type: none"> o Monóxido de carbono o Cianuro - Otros fármacos o tóxicos: <ul style="list-style-type: none"> o Biguanidas o Estreptozotocina o Etanol o Salicilatos o Sorbitol o Isoniazida o Nitroprusiato o Psicofármacos/estimulantes o Anestésicos
---	--

El manejo clínico de esta complicación dependerá de las manifestaciones clínicas y de su gravedad, tal como se muestra en la Tabla 47.

Tabla 47. Manejo de la hiperlactatemia.

Tipo	Manejo
Hiperlactatemia asintomática	Ninguno
Hiperlactatemia sintomática	Repetir determinación Descartar otras causas de hiperlactatemia Retirar análogos de nucleósidos
Acidosis láctica	Suspender tratamiento antirretroviral Tratamiento intensivo de soporte hidroelectrolítico* (bicarbonato) y respiratorio según las necesidades del paciente. Hemodiálisis si precisa.

• Evitar un aporte exógeno excesivo de glucosa para disminuir la producción de lactato (que es el producto final del metabolismo de la glucosa).

La administración de cofactores esenciales (tiamina, riboflavina y L-carnitina), aceptores artificiales de electrones (vitamina C y K3) y antioxidantes (coenzima Q, L-carnitina o vitamina E) (Tabla 48) tiene una base fisiopatológica y ha mostrado efectos beneficiosos (incluso mejoría pronóstica), estando exentos de toxicidad. Sin embargo, actualmente no se dispone de suficiente evidencia clínica que permita recomendar una pauta concreta de estos fármacos para el tratamiento o prevención de la hiperlactatemia asociada a los AN¹⁹⁸⁻²⁰¹

Tabla 48. Fármacos utilizados en el tratamiento de la hiperlactatemia (las dosis corresponden a las usadas de forma empírica en la literatura).

Tiamina (vitamina B1)	50-750 mg/día
Riboflavina (vitamina B2)	50-200 mg/día
Piridoxina (vitamina B6)	750 mg/día

Hidroxocobalamina (vitamina B12)	1,5 g/día
L-carnitina	1 g/8-12 horas
Coenzima Q10 (CoQ 10 o ubiquinona)*	Dosis variables (> 50 mg/día)
Vitamina C	2 g/día
Vitaminas E, K3 y A	Dosis variables

* no comercializada en nuestro país.

La administración de estos fármacos puede ser oral o parenteral (IV o IM) según las circunstancias clínicas de los pacientes.

Tras la resolución del episodio una vez normalizados los valores de lactato (lo que puede tardar varios meses), al reintroducir el TARV se ha de valorar la posibilidad de utilizar un régimen sin AN (con IP y NA). Si no es posible diseñar un régimen adecuado sin AN, se debería intentar usar aquellos con menor asociación a este cuadro (abacavir, lamivudina, tenofovir), vigilando siempre la posible reaparición de las manifestaciones clínicas o analíticas.

Algunos pacientes, tras la suspensión terapéutica y resolución del cuadro, han llegado a tolerar un régimen con AN diferentes; no obstante, en el momento actual no existen suficientes datos para recomendar esta opción frente a un tratamiento exento de AN.

Si a pesar de todo se deben pautar AN, hay que medir los niveles de lactato cada 4 semanas durante al menos 3 meses¹⁹⁸⁻²⁰².

La acidosis láctica es una de las complicaciones más temibles del tratamiento con AN^{203,204}, si bien afortunadamente, es muy infrecuente. Dada la poca especificidad de sus manifestaciones clínicas iniciales debemos tener un alto índice de sospecha puesto que la retirada del fármaco causal es probablemente la principal medida terapéutica.

A destacar:

- La presencia de hiperlactatemia no predice la aparición de acidosis láctica.
- Cualquier análogo de nucleósido puede originar hiperlactatemia, aunque es más frecuente con AZT, d4T y ddl.
- Las mujeres embarazadas parecen tener mayor riesgo de hiperlactatemia.
- Los síntomas suelen ser inespecíficos, siendo los más frecuentes la astenia, náuseas y dolor abdominal.

6.3.- RECOMENDACIONES:

- **Se recomienda evitar el uso de la combinación d4T + ddl en mujeres embarazadas (Nivel A).**
- **La determinación de lactato sólo debería realizarse si existe una sospecha diagnóstica (Nivel C) o en algunas circunstancias especiales (embarazadas en tratamiento con nucleósidos, uso de ribavirina con otros nucleósidos,**

alteraciones inexplicadas de pruebas hepáticas o reintroducción de nucleósidos tras un episodio de hiperlactatemia) (Nivel C).

- Una cifra elevada de lactato debería ser confirmada y obliga a descartar otras posibles causas de hiperlactatemia (Nivel C).

- Ante un cuadro de hiperlactatemia sintomática o acidosis láctica se debe interrumpir de forma inmediata la administración de los nucleósidos (Nivel C) e instaurar tratamiento de soporte en los casos graves (Nivel B).

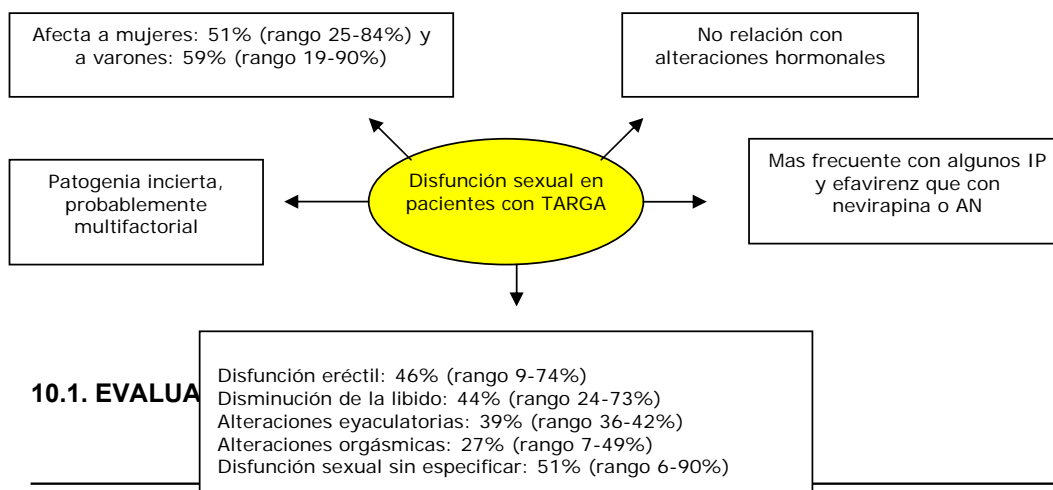
- No existe evidencia clínica contrastada de la utilidad de la administración de vitaminas y antioxidantes, pero podrían emplearse, dada la base fisiopatológica para su uso y su falta de toxicidad (Nivel C).

- Si no es posible diseñar un régimen adecuado sin nucleósidos, se debería intentar la utilización de aquellos con menor asociación con este cuadro (abacavir, lamivudina, tenofovir), vigilando siempre la posible reaparición de las manifestaciones clínicas o analíticas (Nivel C).

10. DISFUNCIÓN SEXUAL Y ALTERACIONES HORMONALES

La disfunción sexual es muy común. Se presenta más frecuentemente que en la población general, y se puede manifestar de diversas formas. El papel del TARGA en estas alteraciones no está completamente dilucidado y existen estudios con resultados controvertidos²⁰⁵⁻²¹⁷ siendo más numerosos los datos que apoyan un papel directo o indirecto del TARGA. (Fig 8)

Figura 8.



La evaluación de estos pacientes es similar a la de la población general, aunque se debe atender a algunos aspectos específicos de la infección VIH y abordar el problema desde las perspectivas fisiológica, social y psicológica. Para la evaluación de estas últimas puede servir de referente el DSM-IV-TR, que define las fases de Deseo, Excitación, Orgasmo y Resolución, y sugiere utilizar los subtipos Inicio (Primario/Adquirido) Contexto (General/Situacional) y Etiología (factores predominantes o combinados).

Un aspecto psicosocial importante es la ansiedad, derivada del temor al “fracaso”, que puede llevar al paciente a una respuesta circular magnificadora del problema (insatisfacción sexual → ansiedad → mayor insatisfacción). Tanto la ansiedad como la depresión están más presentes en pacientes VIH que en la población general, y ambos se asocian a disfunción sexual. La vivencia impactante de sentimiento de culpa por haber contraído la enfermedad y su asociación con conductas pasadas, exacerba la percepción de castigo por las consecuencias actuales. Particularmente en varones, asumir medidas preventivas, no utilizadas previamente (uso del preservativo, cambio de prácticas sexuales,...), provoca inhibición sexual. Otros aspectos relacionados son la existencia o no de pareja estable o el rechazo por parte de parejas puntuales debido al VIH. Elementos a considerar también son: el historial sexual del paciente, sus atribuciones sobre el origen de la disfunción sexual y el posible impacto de las alteraciones morfológicas derivadas del TARGA.

Por lo tanto una buena historia, incluyendo aspectos psicosociales, y exploración física constituyen los primeros pasos en la evaluación de estos pacientes. Es importante preguntar sobre estos síntomas, puesto que muchos son remisos a contarlos. Se dispone de cuestionarios validados para ambos sexos, que permiten una evaluación más precisa de la presencia y tipo de síntomas.

Entre los varones hay que prestar especial atención a la presencia o ausencia de erecciones nocturnas, que orientan a una causa psicológica u orgánica respectivamente, a los procesos comórbidos que los pacientes puedan tener y a los fármacos que tomen, antirretrovirales o no, puesto que algunos se asocian con disfunción sexual.

La evaluación de la disfunción sexual debe incluir una analítica general con perfil lipídico y metabólico y determinaciones de testosterona y estradiol, preferiblemente determinación del cociente testosterona libre/testosterona total, ya que en los pacientes VIH pueden estar aumentados los niveles de globulinas ligadoras de las hormonas sexuales. Si se detecta hipogonadismo, se determinarán también gonadotropinas y prolactina.

Estudios más especializados urológicos y neuropáticos se deben reservar a pacientes seleccionados con sospecha de causa orgánica no detectada en los estudios iniciales.

10.2 TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL

Es similar a la de la población general, aunque con particularidades.

En los casos en que se sospeche una causa psicógena puede estar indicada una terapia psicosexual y el uso, si es necesario, de la medicación apropiada, sin olvidar que algunos de estos fármacos se pueden asociar a disfunción sexual.

En los casos de base orgánica se debe tratar la causa si es posible (p.ej. con terapia hormonal sustitutiva en casos de hipogonadismo). El uso de testosterona no parece indicado en ausencia de hipogonadismo, y aunque no está claro el beneficio de la reducción de los niveles de estradiol en aquellos varones que los tengan elevados, puede intentarse en algunos pacientes mediante el uso de ARV menos asociados con elevaciones de estradiol o mediante inhibidores de la aromatasa.

El tratamiento más utilizado para la disfunción eréctil son los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil, vardenafil y tadalafil). El uso conjunto de estos fármacos con inhibidores de proteasa (IP) pueden elevar sustancialmente los niveles de los primeros, lo que obliga a una sustancial reducción de la dosis (ver tabla 49).

Tabla 49. Farmacocinética y posología de inhibidores de la fosfodiesterasa 5

	Tmax	Vida media	Dosis de inicio habitual	Rango	Máximo recomendado con IP	Tiempo de la toma antes de la actividad sexual	Comentarios
Sildenafil (Viagra®)	1 h	4 h	50 mg	25-100 mg	25 mg/48 h	30 min-4 h	La ficha técnica desaconseja su uso con ritonavir
Vardenafil (Levitra®)	1 h	4'5 h	10 mg	5-20 mg	2'5 mg/72 h (ritonavir) 2'5 mg/24 h (otros IP)	30-60 min	La ficha técnica contraindica su uso con IP como ritonavir e indinavir
Tadalafil (Cialis®)	2 h	17'5 h	10 mg	5-20 mg	10 mg/72 h	30 min-60 min	Puede tomarse hasta 12 h antes y el efecto puede durar hasta 36 h

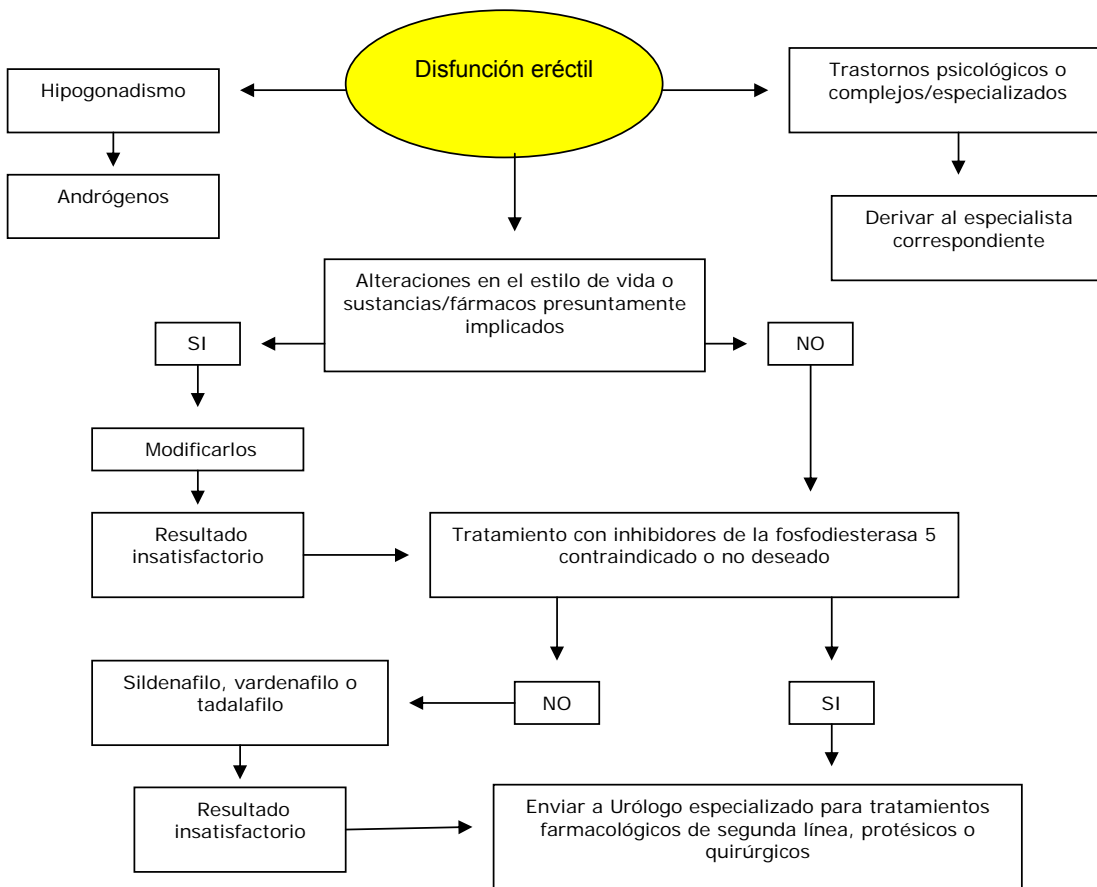
Los efectos secundarios más habituales de estos fármacos se relacionan con la vasodilatación: cefalea, rinitis, sinusitis, pérdida de audición, enrojecimiento, dispepsia, mialgias y alteraciones visuales. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 están absolutamente contraindicados en pacientes que tomen nitratos porque pueden potenciar sus efectos hipotensores.

Para los casos de disfunción eréctil resistentes a estos tratamientos existe una variedad de procedimientos, aparatos y prótesis quirúrgicas.

Durante el TARV, hay ocasiones en que los pacientes achacan la aparición de síntomas a algún fármaco en concreto y en tal caso parece prudente sustituirlo. De los ARV, los primeros IP parecían más inductores de disfunción sexual, mientras que algunos estudios y/o experiencias sugieren que la nevirapina y el atazanavir tienen un perfil más favorable.

El siguiente algoritmo refleja una propuesta de actuación ante la disfunción eréctil, cuyas alternativas deben ser explicadas y consensuadas con el paciente (Figura 9).

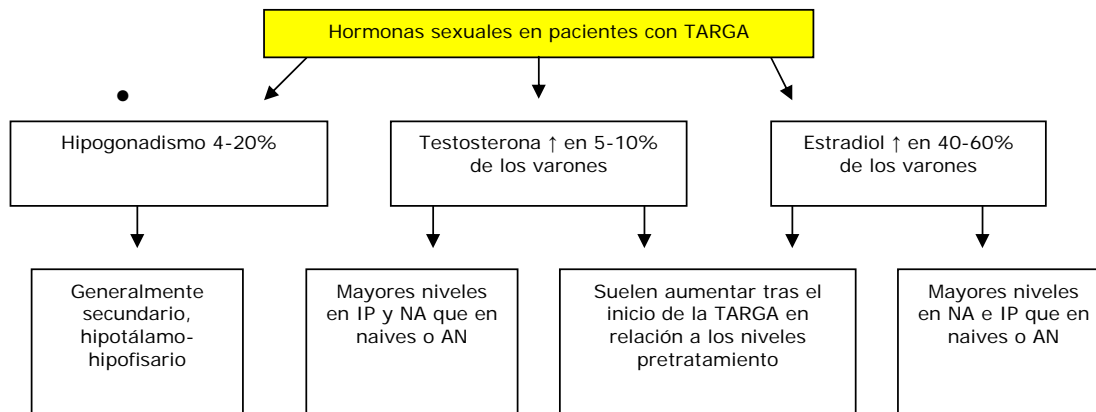
Figura 9. Manejo de la disfunción eréctil



10.2 ALTERACIONES HORMONALES

10.2.1 Hormonas sexuales

Figura 10 Hormonas Sexuales



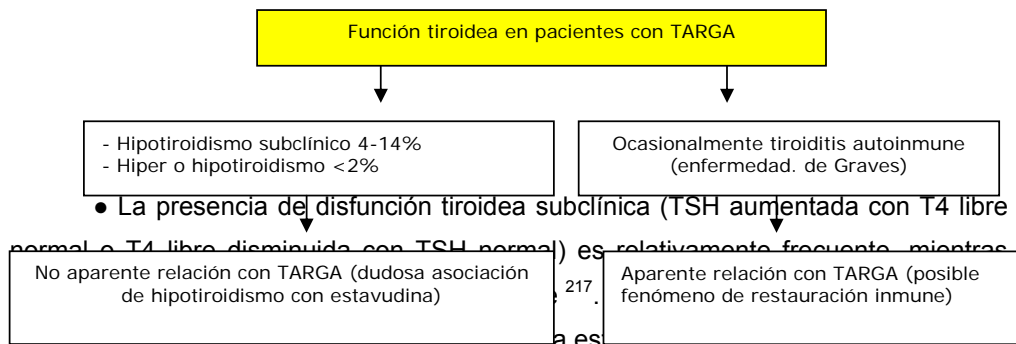
- Prevalencia de hipogonadismo muy variable según diferentes estudios, pero menos frecuente que antes de que existiera el TARGA.
- Algún estudio sugiere que los niveles de hormonas sexuales no aumentan tras iniciar TARGA o que éste no tiene influencia significativa²¹⁰⁻²¹⁹. Diferencias metodológicas, tanto en las determinaciones analíticas como en las poblaciones estudiadas, podrían justificar estas discrepancias.

- Ritonavir, saquinavir y nelfinavir, potentes inhibidores del CYP3A4, parecen asociarse con niveles más altos de testosterona, mientras que nevirapina y efavirenz lo hacen con los de estradiol.

- Los casos de hipogonadismo no son atribuibles al TARGA, sino a las condiciones basales de los pacientes, y pueden beneficiarse del tratamiento con testosterona. Los incrementos en hormonas sexuales no suelen asociarse a síntomas y no suelen requerir medidas terapéuticas específicas.

10.2.3 Hormonas tiroideas

Figura 11 Hormonas tiroideas



Existen controversias sobre el papel de la estavudina, más que otros nucleósidos, en la génesis del hipotiroidismo subclínico²²⁰⁻²²⁸.

- Parece aconsejable determinar las hormonas tiroideas cada 1-2 años en pacientes que toman TARGA.

- Hay una correlación entre la T4 libre y los CD4, posiblemente mediada por citoquinas, como expresión de las interrelaciones entre los sistemas endocrino e inmune.

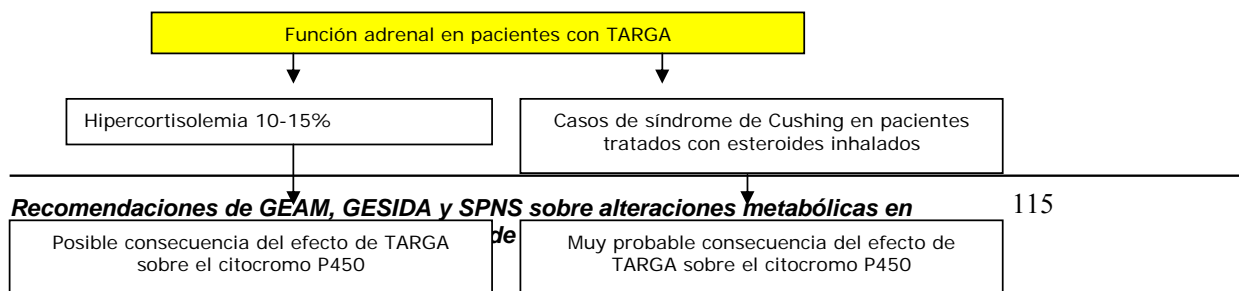
- Aproximadamente 10-15% de los pacientes (especialmente mujeres) tratados con PEG-interferón y ribavirina para el VHC, desarrollan disfunción tiroidea durante el tratamiento, y en alrededor del 2% persiste tras su suspensión.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda la determinación basal y semestral de TSH y hormonas tiroideas hasta el final del tratamiento anti-VHC (Nivel C).
- Los casos de hipo o hipertiroidismo deben tratarse igual que en población general. Los casos de disfunción tiroidea subclínica no precisan tratamiento específico, si no observación para ver si evolucionan a hipotiroidismo. (Nivel C)
- Si el paciente está tomando estavudina se recomienda retirarla y verificar si se normaliza la función tiroidea (Nivel C).

10.2. 4 Hormonas adrenales

Figura 12 Función adrenal



Recomendaciones de GEAM, GESIDA y SPNS sobre alteraciones metabólicas en 115

- Hiperkortisolemia leve se observa más frecuentemente en pacientes en TARGA con buena situación clínica que en los no tratados con TARGA, mientras que la hipocortisolemia es bastante más infrecuente (3%).

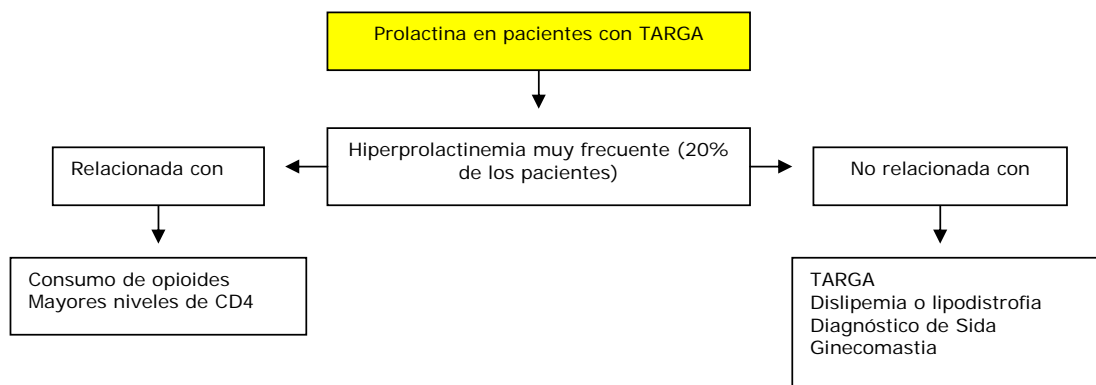
- El TARGA, particularmente los NA y los IP, parecen jugar un papel en los incrementos moderados del cortisol, pudiendo residir en las interacciones enzimáticas de los ARV, aunque la complejidad del metabolismo del cortisol impide extraer conclusiones definitivas ^{217, 229-231}

- La hiperkortisolemia se asocia a alteraciones metabólicas distintas de la lipodistrofia y a un estadio clínico más avanzado de la infección VIH previo al TARGA.

- La levedad de la hiperkortisolemia y la ausencia de síntomas asociados no aconsejan adoptar medidas específicas, más allá de la vigilancia periódica de los niveles de cortisol en quienes los tengan elevados.

10.2. 5 Prolactina y otras hormonas hipofisarias

Figura 13. Prolactina en Pacientes con TARGA



- La hiperprolactinemia es muy común en pacientes con infección por el VIH, tratados o no con TARGA y se observa más frecuentemente en pacientes con CD4 más elevados.

- Los fármacos ARV no parecen influir en los niveles de prolactina.

- Los opiáceos elevan los niveles de prolactina, pero la hiperprolactinemia se observa igualmente en pacientes que no toman opiáceos.
- La macroprolactina, una isoforma de baja actividad biológica, puede ser responsable de una gran parte de las hiperprolactinemias.
- La hiperprolactinemia es casi siempre asintomática y no requiere medidas especiales.
- Los niveles de otras hormonas hipofisarias ^{216-218,227,232-234} guardan relación con los niveles hormonales de los respectivos órganos diana, salvo los casos de hipogonadismo en los que la causa suele ser hipotálamo-hipofisaria y cursan con niveles inapropiadamente bajos de gonadotropinas.

En resumen podemos decir que las hormonas sexuales y de las glándulas suprarrenales generalmente están en límites normales, aunque pueden estar algo aumentadas, posiblemente como consecuencia de efectos colaterales de algunos medicamentos. Generalmente, estas alteraciones son leves, no se acompañan de síntomas y no precisan tratamiento.

Las hormonas tiroideas no parecen, en general, estar influenciadas por la medicación. Ocasionalmente, se observan pequeñas alteraciones que no suelen producir síntomas y no necesitan tratamiento.

La prolactina, frecuentemente está elevada en ambos sexos, pero no se acompaña de síntomas ni precisa tratamiento alguno.

10.3 RECOMENDACIONES

- **Se recomienda incluir en la anamnesis del paciente incluir preguntas que busquen alteraciones en la esfera sexual para corregirlas siempre que sea posible. (Nivel C)**

11. REPERCUSIÓN HEPÁTICA DE LAS ALTERACIONES METABÓLICAS. ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA.

11.1.- INTRODUCCIÓN

Los antirretrovirales producen efectos adversos similares a los observados en el síndrome metabólico. Entre ellos se incluyen la dislipemia, lipodistrofia, intolerancia a

la glucosa y resistencia a la insulina, acidosis láctica, hiperfibrinogenemia, concentraciones altas de proteína C- reactiva, apolipoproteína B, inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1, disminución en la vasodilatación arterial mediada por flujo y aumento del grosor de la íntima de la arteria carótida.

La esteatosis hepática probablemente es la causa más frecuente de hepatopatía en los países desarrollados. Se estima que un 60% de los pacientes obesos presentan esteatosis hepática, un 25% esteatohepatitis y un 2-3% cirrosis. Las alteraciones de las enfermedades hepáticas que se asocian a los trastornos metabólicos cada vez tienen una mayor importancia y son objeto de estudio. El ejemplo más evidente lo constituye la esteatohepatitis no alcohólica. En este caso las lesiones van desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis, que se caracteriza por la presencia de esteatosis con infiltración de células inflamatorias, así como por una balonización hepatocitaria y, de manera inconstante, la presencia de cuerpos hialinos de Mallory. Esta balonización hepatocitaria es una lesión importante a valorar, ya que marca el sufrimiento hepatocitario.

En el año 1980 se define la esteatohepatitis como un síndrome patológico bien reconocido, que se presenta predominantemente en personas con obesidad, del sexo femenino, con diabetes mellitus y en los cuales no existen antecedentes de consumo y/o abuso de alcohol²³⁵. Sin embargo, la definición histológica de las lesiones no está consensuada y, en algunos estudios se ha apreciado que no es frecuente una coincidencia interobservador en cuanto a la severidad de las lesiones. Como se expone más adelante, es fundamental la distinción entre esteatosis y esteatohepatitis, ya que en la primera la evolución a estadios avanzados de fibrosis es excepcional y sin embargo en el segundo, hasta un 15% de los pacientes desarrolla cirrosis durante un seguimiento de 5 años.

Las esteatohepatitis metabólicas aparecen íntimamente ligadas a la obesidad visceral y a la insulinresistencia, así como a otra serie de manifestaciones clínico-biológicas que se encuentran en el síndrome metabólico. La patogenia de las complicaciones hepáticas en el síndrome metabólico está fuertemente relacionada con la obesidad visceral y no con el aumento del tejido adiposo subcutáneo.

El síndrome metabólico, o sus diferentes elementos, podrían ser predictores de la aparición de esteatohepatitis metabólicas. Y de forma inversa, la aparición de alteraciones hepáticas como el aumento de las GOT, GPT o GGT en ausencia de otras causas, se asociaría a la presentación de un síndrome metabólico y, eventualmente, a la presencia de complicaciones cardiovasculares.

El hígado graso no alcohólico (EHNA) puede considerarse una enfermedad emergente, cuya prevalencia y progresión están en relación con variables como el índice de masa corporal, el índice cintura-cadera, la hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina. La etiología y los factores predisponentes son muy diversos (Figura 14, Tabla 50)

Los datos de prevalencia en pacientes VIH positivos, son hasta el momento escasos, por lo que los datos de evolución e historia natural, están obtenidos de pacientes seronegativos. Se ha descrito una frecuencia de esteatosis hepática en pacientes sin infección por virus hepatotropos, ni ingesta elevada de alcohol de un 37%²³⁶.

Figura 14. EHNA-Factores asociados en paciente VIH

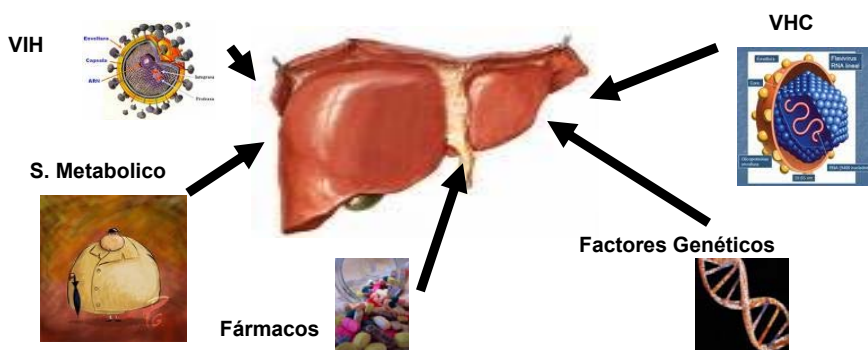


Tabla 50. Etiología de EHNA

Trastornos metabólicos/nutricionales

Trastornos metabólicos

- Obesidad
- Diabetes Mellitus
- Hipertrigliceridemia/hipercolesterolemia
- Pérdida de peso rápida
- Kwashiorkor
- Desnutrición aguda
- NPT
- **Metabolopatías hereditarias**
- Abetalipoproteinemias
- Hipobetalipoproteinemias
- Galactosemia
- Tirosinemia
- Enfermedad de Wilson
 - Síndrome de Weber-Christian

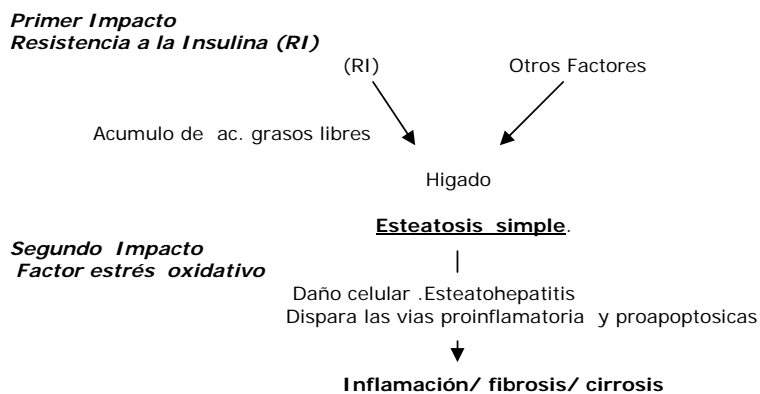
Enfermedades gastrointestinales

- Bypass yeyunoileal o yeyunocolónico
- Síndrome de intestino corto
- Gastroplastia
- Derivación biliopancreática
- Celiacía
- E.I.I.
- **Fármacos**
 - Amiodarona
 - Maleato de perhexilina
 - Estrógenos
 - Corticoides
 - Tetraciclinas
 - Tamoxifeno
 - Nifedipino
 - Antirretrovirales
- **Miscelanea**
 - Síndrome del aceite tóxico
 - Diverticulosis yeyunal con sobrecrecimiento bacteriano
 - Síndrome de Reye
 - Hígado graso del embarazo
 - Cirrosis infantil de la India
 - Lipodistrofia de miembros VHC

11.2 PATOGENIA:

La patogenia de la EHNA no está de momento bien aclarada. La teoría que goza de más aceptación es la del “doble impacto”²³⁷. El “primer impacto”, en el que la resistencia a la insulina desempeña un papel primordial, produciría un acúmulo de ácidos grasos libres en los hepatocitos, que daría lugar a la esteatosis simple; después tendría lugar un «segundo impacto», en el que intervendrían factores adicionales que producen estrés oxidativo y peroxidación lipídica. Esto superaría los mecanismos defensivos celulares y dispararía vías proinflamatorias y proapoptóticas, produciendo la esteatohepatitis y consecuentemente la cirrosis. Dilucidar las razones del porqué unos pacientes desarrollan esteatosis, algunos EHNA y otros estadios avanzados de fibrosis, requiere de más estudios y del análisis de variados factores genéticos, ambientales y nutricionales (Figura 15).

Figura 15. Teoría del doble Impacto



La resistencia a la insulina parece ser un factor patogénico clave y reproducible en la EHNA^{238,239}. Al menos dos mecanismos contribuyen a una mayor resistencia a la insulina: por un lado la enzima IKK-B (inhibidor Kappa beta kinasa) que induce la activación del factor nuclear Kappa-beta, dando lugar a la transcripción del factor de necrosis tumoral alfa que activa a su vez a la IKK-beta, inicia un proceso que perpetua la resistencia a la insulina y la producción del factor de necrosis tumoral-alfa. Por otro lado, en la resistencia a la insulina, y a pesar de las elevadas tasas de insulina plasmática, no tiene lugar la supresión que ésta produce sobre la lipólisis. Muy al contrario, hay una mayor liberación de ácidos grasos desde los hepatocitos por un aumento de actividad de la hormona sensitive-lipasa. Esto provoca un almacenamiento de ácidos grasos en los hepatocitos, que intenta compensarse con la activación de los procesos de oxidación mitocondrial que llevan a la formación de adenosin trifosfato y a la exportación de triglicéridos. Estos triglicéridos se almacenarán como tales en el citoplasma o sintetizarán lipoproteína de muy baja densidad. El descenso de esta síntesis contribuiría a la acumulación de triglicéridos y al desarrollo de la esteatosis hepática²⁴⁰.

11.3 CLÍNICA

La clínica de la EHNA es muy inespecífica: generalmente no aparecen síntomas (50-75%) o son menores como astenia, dolor en hipocondrio derecho (30-40%) y síntomas relacionados con alteraciones de la motilidad intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano; en un porcentaje bajo pueden existir signos de hepatopatía descompensada (5-10%).

Los signos físicos existentes son la hepatomegalia y muy infrecuentemente estigmas de hepatopatía avanzada. Las medidas antropométricas frecuentemente aparecen alteradas, como el índice cintura–cadera. También pueden observarse acantosis migrans (sobre todo en niños), lipomatosis, y lipopatofia / lipodistrofia.

El diagnóstico de laboratorio traducirá habitualmente, una elevación de transaminasas en una cuantía inferior a cinco veces los valores normales con GPT>GOT, elevación de GGT y fosfatasa alcalina, hiperglucemia hipertrigliceridemia / hipercolesterolemia. En el caso de encontrarnos con una inversión del cociente de transaminasas al presentarse GOT>GPT, sugerirá la existencia de fibrosis avanzada/cirrosis (la relación se puede alterar en el caso de pacientes que estén en tratamiento con antidiabéticos orales). Se han descrito casos de lesiones significativas con transaminasas normales. Los niveles séricos de IgA aparecen elevados en un 25%. Los autoanticuerpos antinucleares se encuentran en cerca de un tercio de los casos y, también es posible encontrar índices de metabolismo del hierro alterados.

La Asociación Americana para el Estudio del Hígado publicó un consenso internacional para el diagnóstico del EHNA con criterios clínicos, de laboratorio y de diagnóstico por la imagen²⁴¹.

11.4 DIAGNÓSTICO

11.4.1 Pruebas no invasivas

11.4.1.1. Pruebas de imagen:

La ecografía, que hasta el momento es la técnica de primera elección en la valoración de la esteatosis hepática, nos dará un patrón hepático brillante con atenuación posterior. Tiene una sensibilidad del 60% y de 90% si la esteatosis es superior al 25%. Presenta una especificidad del 60% y nos permite valorar si existen signos de cirrosis y/o hipertensión portal. Pero no nos permite diferenciar entre esteatosis y EHNA, que como hemos visto es muy relevante.

Otra técnica es el TAC abdominal, que nos describiría un hígado hipodenso respecto al bazo y a vasos intrahepáticos, y también correlaciona valores de atenuación con grado de esteatosis. El TAC no nos proporcionará información sobre el grado de fibrosis salvo en los casos de hepatopatía muy evolucionada (cirrosis), cuando existen signos de hipertensión portal²⁴². La Resonancia Magnética es una técnica algo más

sensible, pero tiene las mismas limitaciones. Tiene valor en el estudio de la esteatosis focal²⁴³.

Ninguno de estos métodos de imagen puede distinguir entre esteatosis simple y EHNA o indicar el grado de fibrosis. La sensibilidad y especificidad de la ecografía para descubrir la infiltración grasa disminuye con el aumento del índice de masa corporal y varía del 49% al 100% y del 75% al 95% respectivamente. La sensibilidad de cada método de imagen aumenta con el grado de infiltración grasa²⁴⁴⁻²⁴⁶.

11.4.1.2 Test serológicos:

Algunos test serológicos han demostrado su valor para el diagnóstico de la fibrosis avanzada en EHNA, como es el caso del *Fibrotest* que ya había demostrado su utilidad para predecir fibrosis avanzada en hepatitis crónicas virales y en la hepatopatía alcohólica. El *Fibrotest* incluye, entre los parámetros que utiliza para su determinación, la alfa-2-macroglobulina, la haptoglobina, la apolipoproteína A1, la bilirrubina y la GGT²⁴⁷. Utilizando un valor de corte de 0,3 predice estadios de fibrosis F=>2 con una sensibilidad del 77%, mientras que si el corte es de 0,7 la especificidad es del 98% y el valor predictivo positivo del 73%.

El *Nash Test* es otro índice que se ha desarrollado para el diagnóstico de la esteatohepatitis y combina los parámetros del *Fibrotest*, con las GOT, GPT, el índice de masa corporal, colesterol, triglicéridos y la glucosa²⁴⁸.

Se han empleado componentes de la matriz extracelular del tejido conectivo detectables en suero. La combinación de la región 7S del colágeno IV (> 5,0 ng/ml) con el ácido hialurónico (> 50 ng/ml) permitiría reconocer los estadios avanzados de fibrosis con una sensibilidad del 54,2%, especificidad del 92,2%, valor predictivo positivo (VPP) de 83,9% y valor predictivo negativo (VPN) de 72,8%^{249,250}.

Se ha propuesto un algoritmo que incluye el ácido hialurónico, el PIIINP, TIMP-1 y la edad, permitiendo reconocer estos estadios avanzados de la EHNA con una sensibilidad del 89%, especificidad de 96%, VPP de 80% y VPN de 98%. Si estos resultados se confirmaran sería cuestionable la necesidad de realizar la biopsia hepática en estos pacientes²⁵¹.

Algunos datos preliminares sugieren que el *FibroScan* puede ser útil para el diagnóstico de la fibrosis en pacientes con EHNA al igual que en pacientes con

hepatitis crónica viral, pero faltaría por aclarar algunos aspectos como la posible interferencia con la esteatosis hepática severa.

11.4.2 Métodos invasivos: biopsia hepática

El diagnóstico de certeza lo establece la biopsia hepática. La correlación clínico-patológica, la confirmación de la esteatosis por la biopsia hepática y la exclusión de otras causas (p. ej. alcohol) confirmarán el diagnóstico, ya que la enfermedad hepática alcohólica y la EHNA tienen una histología similar. Por otra parte, aunque no hay una evidencia firme, se considera que el límite de ingesta de alcohol que distingue entre la hepatopatía alcohólica y la EHNA es 20 g/d para las mujeres y 30 g/d para hombres²⁴¹.

La biopsia hepática estaría justificada para diferenciar el hígado graso simple de la EHNA. La biopsia hepática realizada en pacientes con elevación de enzimas hepáticas y en ausencia de marcadores serológicos de infección viral reveló EHNA entre el 66%-90% de los casos²⁵²⁻²⁵⁴.

Los rasgos histológicos que definirían el diagnóstico del EHNA son: esteatosis predominantemente macrovesicular, inflamación lobulillar, balonización hepatocitaria sobre todo en la zona 3 y cuerpos de Mallory con fibrosis perisinusoidal en grados variables^{241, 255,256},

La graduación de las lesiones histológicas que se observan en el EHNA y su estadiaje podemos resumirlas en:

- Grado 1 (ligera) definida por la presencia de esteatosis predominantemente macrovesicular, afectando al 33-66% de los lobulillos, balonización detectada ocasionalmente en Zona 3, inflamación lobulillar aguda (neutrófilos) parcheada y ligera, y ocasionalmente crónica (mononucleares) con inflamación portal ausente o ligera.
- Grado 2 (moderada) presentaría esteatosis de cualquier grado, generalmente mezcla de macro y microvesicular, balonización obvia y presente en Zona 3, inflamación lobulillar, en la que los neutrófilos pueden asociarse a hepatocitos balonizados y fibrosis pericelular. Puede haber ligera inflamación crónica. Inflamación portal: ligera o moderada.
- Grado 3, presentaría severa esteatosis típicamente panacinar (más del 66%), generalmente de tipo mixto (macro y microvesicular), balonización acusada, predominantemente en Zona 3, inflamación lobulillar parcheada aguda y

crónica; los neutrófilos pueden estar concentrados en áreas de balonización de la Zona 3 y en la fibrosis perisinusoidal. La inflamación portal es ligera o moderada.

- El estadiaje de la fibrosis propuesto en EHNA se recoge en las tablas 51 y 52)

Tabla 51. Graduación de las lesiones histológicas en el EHNA

Grados	Deposito Graso	Balonización hepatocitaria	Lobulillo	Espacio portal
1	Esteatosis predominantemente macrovesicular, afectando al 33-66% de los lóbulillos	Balonización detectada ocasionalmente en Zona 3.	Inflamación lobulillar: inflamación aguda (neutrófilos) parcheada y ligera y ocasionalmente crónica (mononucleares)	Inflamación portal: ausente o ligera
2	Esteatosis de cualquier grado, generalmente mezcla de macro y microvesicular	Balonización obvia y presente en Zona 3.	Inflamación lobulillar: los neutrófilos pueden asociarse a hepatocitos balonizados y fibrosis pericelular; puede haber ligera inflamación crónica	Inflamación portal: ligera o moderada
3	Esteatosis típicamente panacinar (más del 66%), generalmente de tipo mixto (macro y microvesicular).	Balonización acusada, predominantemente en Zona 3	Inflamación lobulillar: inflamación parcheada aguda y crónica; los neutrófilos pueden estar concentrados en áreas de balonización de la Zona 3 y en la fibrosis perisinusoidal	Inflamación portal: ligera o moderada.

Tabla 52. Estadiaje de fibrosis en EHNA

Estadio 1:	Fibrosis perivenular perisinusoidal/pericelular en Zona 3, focal o extensa.
Estadio 2:	Como la anterior con fibrosis periportal focal o extensa.
Estadio 3:	Fibrosis en puentes, focal o extensa.
Estadio 4.	Cirrosis

Se ha propuesto que la biopsia debe realizarse de forma individualizada, en pacientes con alteraciones de las transaminasas cuya causa se desconoce. Si esto ocurre en un paciente con síndrome metabólico, la biopsia será necesaria sólo en el caso de que de ésta se espere una información que pueda cambiar el tratamiento o el seguimiento^{257,258}.

En resumen, la biopsia hepática tendrá como ventajas la confirmación diagnóstica, la posibilidad de diferenciar entre esteatosis simple y esteatohepatitis y descartar enfermedades hepáticas de otras etiologías. En cuanto a sus limitaciones, se encuentran la morbilidad, el coste, la probabilidad de error en la muestra, la aceptabilidad de una técnica cruenta por parte del paciente y el sesgo en la información puntual de un proceso en continuo cambio.

11.5 PRONÓSTICO

En primer lugar debemos diferenciar el hígado graso simple y la EHNA. Esta diferencia es básica, ya que se considera que el hígado graso tiene un curso benigno cuyo potencial progresivo es muy bajo, mientras que la EHNA tiene una mayor propensión a progresar a cirrosis y a originar complicaciones. En un estudio se refiere que ninguno de los pacientes con esteatosis hepática simple desarrolló lesiones más graves a lo largo de un promedio de 11,5 años²⁵⁹. Por el contrario, cuando existe EHNA, esta lesión progresa a estadios más avanzados en el 43% de los casos y a cirrosis en el 14% y los únicos pacientes que evolucionaron a cirrosis tenían fibrosis en la biopsia inicial²⁶⁰. Otros estudios permitieron constatar esta evolución en un tercio de sus pacientes²⁶¹.

Esta significación pronóstica ha sido referida por varios autores. En un estudio tras 10 años de seguimiento, se halló cirrosis hepática en el 4% cuando la lesión inicial era esteatosis y en el 20% cuando existía EHNA²⁶².

Los factores de riesgo involucrados en las progresión fueron la obesidad, edad > 45, diabetes tipo II, GOT / GPT > 0.8, GGT / GPT > 1, estado inicial fibrosis, GPT superior a dos veces los valores normales y la hipertrigliceridemia.

11.6 ESTEATOSIS HEPÁTICA Y COINFECCIÓN VIH/VHC

Es sabida la alta prevalencia de infección por el VHC de la población de pacientes VIH en España. Los factores que se asocian en la infección por VHC a la progresión del daño histológico en el VIH no son claramente conocidos. Se han señalado varios como la edad, la raza, el sexo masculino, la antigüedad en la infección, la respuesta inmune celular específica, el genotipo del VHC, el alcohol, la coinfección viral con VIH o VHB,

la diabetes, el sobrepeso (IMC > 27 Kg/m²), la severidad de la inflamación y el grado de la fibrosis en la biopsia.

Por otra parte, se ha relacionado la hepatitis C crónica con la diabetes mellitus tipo 2, en el sentido de una mayor presencia de cirrosis hepática en los pacientes DM2; también que el VHC puede contribuir al desarrollo de la DM2.

Igualmente conocemos, en pacientes monoinfectados, algunos de los factores que se asocian con una peor respuesta al tratamiento con Interferón más Ribavirina, como son la mayor edad del paciente, superiores cifras de GGT, el IMC, el mayor grado de fibrosis hepática, el genotipo 1b y un superior índice HOMA-IR (homeostasis model assessment estimate of insulinresistance). En el genotipo 1, la respuesta viral sostenida guardó relación directa con la resistencia a la insulina que presentaban los pacientes²⁶³. En genotipos 2 y 3 un HOMA-IR elevado también se asoció a una menor respuesta viral sostenida²⁶⁴. De igual forma en pacientes coinfectados, se obtuvo una respuesta viral sostenida mayor cuando el índice HOMA era menor²⁶⁵.

Esta situación de confluencia de la coinfección VIH/VHC, el síndrome metabólico, los tratamientos antirretrovirales y los aspectos relacionados con el tratamiento de hepatitis C, conviene que sea estudiada detenidamente. La esteatosis hepática está presente en más del 50% de las hepatitis crónicas C. La asociación de IMC elevado, EHNA, y virus C puede tener importantes implicaciones de tipo pronóstico y de terapéutica. Se ha observado una asociación entre la presencia de esteatosis y el IMC en los pacientes con genotipo 1. Por el contrario, en los pacientes con genotipo 3 la asociación fue con niveles de RNA-VHC, lo que sugiere un papel más directo del VHC²⁶⁶

La resistencia a la insulina (RI), se ha observado con más frecuencia en la hepatitis C que en otras enfermedades hepáticas, más incluso que en la esteatohepatitis no alcohólica, a pesar de que la RI está considerada como un factor patogénico clave en la esteatohepatitis no alcohólica. En modelos de ratones transgénicos que expresan la proteína del "core" de la hepatitis C, se ha estudiado que pueden desarrollarse resistencias a la insulina por sobreproducción de TNF, lo que no ocurre en ratones no transgénicos. La RI se ha asociado con el desarrollo de esteatohepatitis y progresión fibrótica dependiendo del genotipo viral. En resumen, los mecanismos que inducen resistencia a la insulina por el virus de la hepatitis C incluyen: producción de TNF, la fosforilación de la serina de IRS, y la sobreexpresión del supresor de citoquinas (SOC3) SOC3. Además, los pacientes con hepatitis C, muestran niveles elevados de

TNF²⁶⁷. Estos se correlacionan con mayor progresión de la fibrosis y peor respuesta viral a interferón alfa. En un estudio clínico al valorar los pacientes que respondían al tratamiento y aclaraban el VHC se observó en las muestras hepáticas que se producía un incremento de la IRS 1 y 2²⁶⁸.

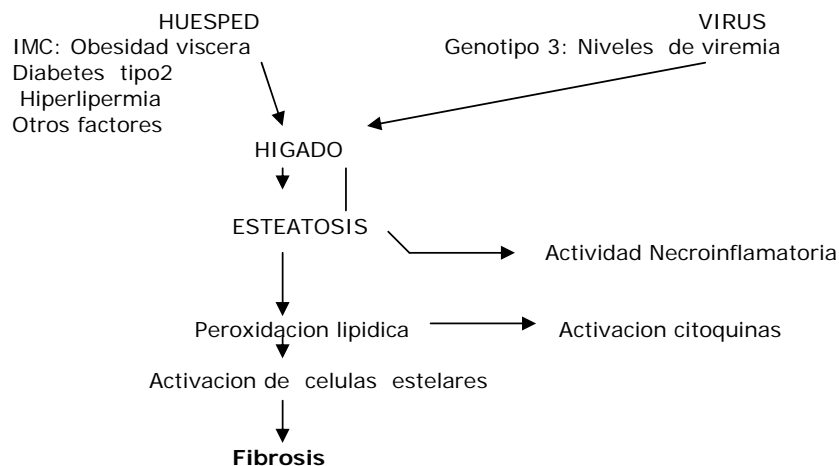
En el genotipo 1 la RI promueve la progresión de la fibrosis debida a esteatosis, hiperleptinemia, aumento en la producción de TNF y expresión dañada de los receptores PPAR- γ (receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ) que es un receptor nuclear hormonal que posee funciones como regulador transcripcional en una variedad de tejido. La activación de PPAR- γ a través de las glitazonas o de los tiazolidinedionas sintéticas, da lugar a una mejora marcada en pacientes diabéticos del tipo 2, de los parámetros de resistencia a la insulina y glucosa por una mejora en la sensibilidad de la insulina. Además, los agonistas de PPARs inhiben la inflamación y la progresión a la fibrosis bloqueando la activación de la transcripción sensible a redox del factor NF κ B y TGF β 1²⁶⁹.

La RI en pacientes VIH es multifactorial y depende del virus, de los fármacos y de las coinfecciones, sobre todo con el VHC ya que se ha comprobado una mayor resistencia insulínica en los coinfectados VIH/VHC que en los pacientes infectados solo por VHC.

Por tanto los factores más comúnmente implicados en el desarrollo de la resistencia insulínica en los pacientes VIH, incluirían: la infección por el VHC, la terapia antirretroviral que incluya inhibidores de la proteasa y/o análogos de los nucleósidos, edad, la desregulación de las citoquinas inducida por la infección crónica y la predisposición genética²⁷⁰. (Figura 16)

En un estudio el índice HOMA fue mayor en los pacientes coinfectados que en los mono infectados por VHC a pesar de presentar menores IMC y niveles de glucemia. La RI se asoció al desarrollo de esteatosis y a la menor respuesta sostenida en pacientes coinfectados con genotipo 1 y 4, pero no se observó esta asociación en pacientes coinfectados con genotipo 2 ó 3²⁷¹. Se ha informado que en pacientes coinfectados con genotipo 1, la resistencia de insulina se mostró que es un factor independiente asociado con la posibilidad de alcanzar una respuesta viral sostenida²⁶⁵ Se ha apuntado que las estrategias de modificar la resistencia de insulina pueden ser eficaces en la mejoría de la respuesta viral sostenida durante la terapia anti-VHC²⁷²

Figura 17



En pacientes con hepatitis C crónica, el interferón alfa induce RI en las dos primeras semanas, principalmente debido a un descenso en el consumo de glucosa hepática²⁷³. Es un efecto transitorio que desaparece al tercer mes de la terapia y al final de la misma^{274,275}.

Entre los factores dependientes del huésped que más influyen en la respuesta viral sostenida de pacientes con hepatitis crónica C se encuentran factores genéticos como los del HLA, peso, IMC, esteatosis hepatocitaria, edad, etnia afro-americana y fibrosis. La influencia de la esteatosis ha sido controvertida ya que disminuye la tasa de respuesta en pacientes con genotipo 1, pero no en los que poseen genotipo 3.

Por tanto, parece que la hepatitis C promueve la RI y ésta induce resistencia al interferón, esteatosis y progresión de la fibrosis. En el genotipo 1 la resistencia a la insulina aumenta el riesgo para desarrollar esteatosis y progresión a la fibrosis tanto en coinfectados como mono infectados por el VHC en hepatitis C²⁷⁶. Aunque todavía no hay datos concluyentes, el tratamiento de la RI, disminuyendo la hiperinsulinemia,

podría mejorar la tasa de respuesta sostenida a la terapia actual con interferón más ribavirina.

11.7 TRATAMIENTO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

En la actualidad, no existe un tratamiento farmacológico definido para los pacientes con EHNA. La base del tratamiento serán las medidas generales y dietéticas, así como el de las enfermedades asociadas. Los fármacos más prometedores y que revisamos a continuación, son los que mejoran la sensibilidad a la insulina y los antioxidantes. (Tabla 53)

Tabla 53

Medidas generales	Tratamiento farmacológico
Evitar el consumo de alcohol, incluso en mínimas cantidades	- Hipolipemiantes si son precisos - Fármacos que incrementan la sensibilidad a la insulina: <ul style="list-style-type: none"> • Sulfonilureas: metformina • Tiazolidindionas: rosiglitazona, pioglitazona • Antioxidantes • Ácido ursodeoxicólico • Vitamina E • Betaína • S-adenosil-L-metionina
Evitar los fármacos hepatotóxicos	
Tratamiento de las enfermedades asociadas	
Tratamiento del sobrepeso y de la obesidad: <ul style="list-style-type: none"> • Dietético y mediante ejercicio físico • Gradual pérdida de peso de alrededor del 10% al cabo de seis meses 	

11.7.1 Medidas generales

Hay que adoptar una serie de medidas generales: en primer lugar, la modificación de los hábitos de vida ya que la dieta y el ejercicio físico reducen significativamente el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. La restricción dietética y la realización de ejercicio físico en obesos, mejora las enzimas hepáticas; también las biopsias seriadas muestran una mejoría significativa de la esteatosis hepática. Se recomienda una pérdida gradual de peso de alrededor del 10% al cabo de seis meses.

Se debe reducir el consumo de grasa al 30% de las calorías ingeridas y reemplazar las grasas saturadas por insaturadas. Se reemplazaran igualmente las grasas por carbohidratos complejos conteniendo al menos 15 gr. de fibra al día.

La dieta debe ser rica en fruta y vegetales, y se debe hacer al menos 140 minutos de ejercicio/semanal, como paseo rápido.

11.7.2 Fármacos hipolipemiantes:

Una serie de fármacos hipolipemiantes se han utilizado en el tratamiento. El Gemfibrocilo a dosis de 600 mg al día, produce una mejoría significativa de las transaminasas.

El Clofibrato a dosis de 2 gr. día durante un año no evidenció cambios en la analítica, la esteatosis, la inflamación, ni la fibrosis.

El *bezafibrato*, al actuar como ligando del receptor α del peroxisoma proliferante activado, podría compensar la insuficiente beta-oxidación mitocondrial en pacientes con EHNA.

El *Probucol*, hipolipemiante con fuertes propiedades antioxidantes, a dosis de 500 mg/día durante 6 meses, consiguió una significativa disminución de las transaminasas. Con la *atorvastatina* se han obtenido resultados preliminares prometedores, sugiriendo que los inhibidores de la 3-hidroxi-3metilglutaril-coenzima A reductasa pueden ser útiles en el tratamiento de la EHNA.

11.7.3 Fármacos que mejoren la sensibilidad a la insulina: tiazolidinedionas y metformina.

Las *tiazolidinedionas* actúan como ligandos con gran afinidad por los receptores del peroxisoma proliferante activado, que tiene importante papel en la movilización de la grasa hepática. El inconveniente es que producen un aumento del peso corporal y del tejido adiposo, por lo que todavía no conocemos suficientemente, la seguridad ni la eficacia a largo plazo.

Una segunda generación de tiazolidinedionas como la *darglitazona*, la *rosiglitazona* o la *pioglitazona* (con menor potencial hepatotóxico) es previsible que puedan ser útiles en la terapia de EHNA.

- La *rosiglitazona*, en una serie de 30 pacientes, tratados durante 48 semanas a la dosis de 4 mg/12 horas produjo en un 45% de pacientes con EHNA una mejoría en la

biopsia hepática del proceso necroinflamatorio, y una casi completa normalización de las transaminasas al final del tratamiento, pero 6 meses después volvieron a subir casi a los niveles pretratamiento^{277,278}.

- La administración de 30 mg diarios de *pioglitazona* durante 48 semanas indujo una elevación de la adiponectinaplasmática, una disminución de la grasa hepática y mejoró la sensibilidad hepática y periférica a la insulina²⁷⁹. Un ensayo clínico en pacientes con EHNA, randomizados a dieta hipocalórica más 45 mg diarios de pioglitazona versus placebo, durante 6 meses, se asoció con una mejoría significativa en la esteatosis, la balonización hepática y la inflamación, pero no en la fibrosis²⁸⁰. Se ha comunicado en un modelo animal que la pioglitazona inhibe la fibrosis producida por las células estrelladas²⁸¹

-La *metformina*, una biguanidina que disminuye la hiperinsulinemia y mejora la resistencia hepática a la insulina, es usada como antidiabético oral; también disminuye la expresión hepática de TNF- α . Se puede usar con relativa seguridad en pacientes con EHNA con resistencia a la insulina y prediabetes. Estaría contraindicada en pacientes con acidosis láctica potencial, insuficiencia renal, o insuficiencia cardíaca congestiva²⁸²⁻²⁸⁴

- La *leptina* podría ser beneficiosa en pacientes lipodistróficos con EHNA, dado que en ratones lipodistróficos que desarrollaron deficiencia de leptina por la lipodistrofia asociada a resistencia a la insulina y esteatosis, se consiguió su curación con su aporte.

11.7.4. Antioxidantes

La *vitamina E* podría mejorar la EHNA por la modulación de las citocinas, inhibiendo la expresión intrahepática de TGF- β 1 implicada en la fibrogénesis. Por ser bien tolerada y barata, atrae su utilización.

La *betaina*, metabolito de la colina, incrementa los niveles de Sadenosilmetionina y protege al hígado del depósito de triglicéridos y del estrés oxidativo en ratones alimentados con alcohol, por lo que como antioxidante puede ser de alguna eficacia en el EHNA²⁸⁵. La propia S-adenosyl-methionine administrada de forma oral a dosis de 600 mg/día o intramuscular a dosis de 50-100 mg/día mostró eficacia bioquímica, histológica, y de los parámetros ecográficos de esteatosis hepática, en ausencia de efectos adversos, en un estudio relativamente antiguo²⁸⁶.

El *Orlistat* es un inhibidor potente, específico y de larga acción de las lipasas gastrointestinales. Su efecto terapéutico lo ejerce en la cavidad gástrica y en la luz del

intestino delgado mediante la formación de un enlace covalente con el sitio activo de la serina de las lipasas gástrica y pancreática. Podría tener un papel con un IMC >30. La inactivación enzimática impide la hidrólisis de las grasas en forma de triglicéridos, a ácidos grasos libres y monoglicéridos absorbibles.

La *Sibutramina* es un inhibidor de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina que induce saciedad y ha demostrado efectos de tipo termogénicos (incrementan el potencial de oxidación de los ácidos grasos en el músculo). La reducción del peso obtenida está entre el 5 y 10 %, parece tener su pico de eficacia a los 3 meses, persiste a los 6 meses de tratamiento y posteriormente esta pérdida se detiene y mantiene hasta el año.

También se han descrito resultados prometedores, en estudios piloto con ácidos grasos poliinsaturados (ácido eicosapentanoico) y ácido ursodesoxicólico con vitamina E.

11.8.- RECOMENDACIONES:

- **Se recomienda descartar EHNA en pacientes con alteraciones de la tolerancia a la glucosa y síndrome metabólico (Nivel C).**
- **En el paciente con infección por el VIH los factores de su producción pueden estar incrementados, por lo tanto, en estos casos se debería prestar atención a su diagnóstico que permitiría adoptar de forma precoz las medidas terapéuticas para prevenir la progresión del daño hepático. (Nivel C)**

BIBLIOGRAFÍA

¹ Tomaka F. et al. Similar changes in metabolic parameters of darunavir (TMC114) and atazanavir, each administered with low-dose ritonavir, in healthy volunteers. Abstract 85. HIV DART. 2006. Cancún, Mexico

² OMS, Ginebra 2005

³ Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Guía de la alimentación saludable. Madrid: 2004

⁴ Institute of Medicine (IOM). Committee on Nutrition Services for Medicare Beneficiaries. The role of nutrition in maintaining health in the nation's elderly valuating coverage of nutrition services for the medicare population Washington, DC: National Academy Press, 2000.

⁵ Food and Drug Administration. FDA Allows Qualified Health Claim to Decrease Risk of Coronary Heart Disease. Available online. Accessed May 26, 2006

⁶ Panagiotakos DB, Pitsavos C, Polychronopoulos E, Chrysohou C, Zampelas A, Trichopoulos A. Can a Mediterranean diet moderate the development and clinical progression of coronary heart disease? A systematic review. *Med Sci Monit* 2004; 10:193-8.

⁷ Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G et al. Effect of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome. *JAMA* 2004; 292:1440-6

⁸ Singh RB, Dubnow G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS et al. Effect of a Mediterranean diet on progression of coronary disease in high risk patients: a randomised single blind trial. *Lancet* 2002; 360:1455-61

⁹ Castagnetta L, Granata OM, Cusimano R, Ravazzolo B, Liquori M, Polito L, Miele M, Di Cristina A, Hamel P, Traina A. The Mediet Project. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 963:282-9.

¹⁰ Vincent S, Gerber M, Bernard MC, Defoort C, Loundou A, Portugal H, et al. The Medi-RIVAGE study (Mediterranean Diet, Cardiovascular Risks and Gene Polymorphisms): rationale, recruitment, design, dietary intervention and baseline characteristics of participants. *Public Health Nutr* 2004; 7:531-42.

¹¹ Diet, Nutrition and Prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. World Health Organization. Geneva 2003. WHO Technical Report series 916

¹² Tomás Abadal L, Varas Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintro I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(10):1146-54.

¹³ Gutiérrez Fuentes JA, Gómez-Jerique J, Gómez de la Cámara A, Ángel Rubio M, García Hernández A, Aristegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2000; 115(19):726-9.

¹⁴ Marín A, Medrano MJ, González J, et al. Risk of ischaemic heart disease and acute myocardial infarction in a Spanish population: observational prospective study in a primary-care setting. *BMC Public Health* 2006;6:38.

¹⁵ Álvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T, et al. Estudio PREVENCAT: control del riesgo cardiovascular en atención primaria. *Med Clin* 2005; 124(11):406-10.

¹⁶ Díez L, Banegas JR, Jiménez CA, Fagerstrom KO. Epidemiología del tabaquismo. Morbimortalidad. En: *Tratado de tabaquismo*. Madrid: Aula Médica; 2007

¹⁷ Regidor E, Gutiérrez Fisac J. La salud de la población española en el contexto europeo y del Sistema Nacional de Salud. *Indicadores de Salud*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005

¹⁸ Nicolás AL, Domínguez JP. Policies for the prevention of cigarette consumption: the case of Spain. *Int J Consum Studies* 2006; 30(3):271-7

¹⁹ *Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006*

²⁰ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-52.

²¹ Task Force on Community Preventive Services. Recommendations to increase physical activity in communities. *Am J Prev Med* 2002; 22(4 Suppl):67-72.

²² Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health* 1987; 8:253-87.

²³ Brotons C, Royo-Bordonada MA, Alvarez –Sala et al. Adaptación Española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Rev Esp Salud Pública*, 2004; 78 (4): 435-8

²⁴ Sociedad Española para el estudio de la obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000; 115:587-97.

²⁵ Aranceta Bartrina J, Serra-Majem LI, Ribas Barba L, Pérez Rodrigo C. Factores determinantes de la obesidad en la población infantil y juvenil española. En: *Serra-Majem*

LI, Aranceta Bartrina J (eds). *Obesidad infantil y juvenil. Estudio enKid*. Barcelona: Masson, 2001: 109-128

²⁶ *Estrategia NAOS. Invertir la tendencia de la obesidad. Estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad*. Madrid: Agencia Española de Seguridad Alimentaria. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.

²⁷ Safrin S, Grunfeld C. *Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection*. *AIDS* 1999; 13:2493-2505.

²⁸ Bachetti P, Gripshover B, Grunfeld C et al. *Fat distribution in men with HIV infection*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 40:121-131.

²⁹ Tien PC, Cole SR, Williams CM et al. *Incidence of lipoatrophy and lipohypertrophy in the women's Interagency HIV study*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 34: 461-466.

³⁰ Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. *An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study*. *Lancet* 2003; 361:726-735.

³¹ Haubrich RH, Riddler S, DiRienzo G, et al. *Metabolic outcomes of ACTG5142: a prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-infection*. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, CA. Abstract 38.

³² Flynn MA, Nolph GB, Baker AS et al. *Total body composition in aging humans: a longitudinal study*. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 713-717.

³³ Shikimata H, Tobin JD, Muller DC et al. *Studies in the distribution of body fat: effects of the age, sex and obesity*. *J Gerontol* 1989;44:66-73.

³⁴ Schwenk A. *Methods for assessing body shape and composition in HIV-associated lipodystrophy*. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15:9-16.

³⁵ Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Witt S, Guaraldi G, Katlama C, et al. *European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV*. *HIV Med* 2008; 9:72-81.

³⁶ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov>.

³⁷ Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. *Recomendaciones de Gesida y el Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2008)*. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/>

³⁸ Steel JL, Landsittel D, Calhoun B, Wieand S, Kingsley LA. *Effects of lipodystrophy on quality of life and depression in HIV-infected men on HAART*. *AIDS Patient Care STDS* 2006;20(8): 565-75.

³⁹ Ong J, Clarke A, White P, Johnson M, Withey S, Butler PE. *Does severity predict distress? The relationship between subjective and objective measures of appearance and*

psychological adjustment, during treatment for facial lipoatrophy. *Body Image* 2007; 4(3): 239-48.

⁴⁰ Power R, Tate HL, McGill SM, Taylor C. A qualitative study of the psychosocial implications of lipodystrophy syndrome on HIV positive individuals. *Sex Transm Infect* 2003; 79(2): 137-41.

⁴¹ Reynolds NR, Neidig JL, Wu AW, Gifford AL, Holmes WC. Balancing disfigurement and fear of disease progression: Patient perceptions of HIV body fat redistribution. *AIDS Care* 2006; 18(7): 663-73.

⁴² Paton NI, Earnest A, Ng YM, Karim F, Aboulhab J. Lipodystrophy in a cohort of human immunodeficiency virus-infected Asian patients: prevalence, associated factors, and psychological impact. *Clin Infect Dis* 2002; 35(10): 1244-9.

⁴³ Corless IB, Kirksey KM, Kempainen J, Nicholas PK, McGibbon C, Davis SM, Dolan S. Lipodystrophy-associated symptoms and medication adherence in HIV/AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19(9): 577-86.

⁴⁴ Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 191-201.

⁴⁵ Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients. Virologic, immunologic, and morphologic changes: a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 535-540.

⁴⁶ Podzamczar D, Ferrer E, Sánchez P, et al. Less lipoatrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine. 96-week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 139-147

⁴⁷ Ribera E, Clotet B, Martínez E, Estrada V, Sanz J, Berenguer J, Rubi R, Pulido F, Larrouse M, Curran A, Negredo E, Ferrer P, and Alvarez ML. 48 Week Outcomes Following Switch from AZT/3TC to FTC/TDF (TVD) vs Continuing on AZT/3TC: 48 Week Interim Analysis of the RECOMB Trial. . 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection November 9-13, 2008 Glasgow, UK. Poster Number P054

⁴⁸ Haubrich R, Riddler S, DiRienzo G, Zheng Y, Powderly W, Garren K, et al. Clinical associations of extremity fat loss: ACTG 5142, a prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for ART of naïve, HIV-1-infected subjects. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 935.

⁴⁹ Polo R, Jose GM, Martinez E, Alvarez J, Arevalo JM, Asensi V et al. Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(2): 96-117.

⁵⁰ Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004; 18(7): 1029-1036.

- ⁵¹ Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodatrophy. *AIDS* 2006; 20(16):2043-2050.
- ⁵² Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *New Engl J Med* 2008; 358(20):2095-2106
- ⁵³ Mallon PW, Miller J, Kovacic JC, Kent-Hughes J, Norris R, Samaras K et al. Effect of pravastatin on body composition and markers of cardiovascular disease in HIV-infected men--a randomized, placebo-controlled study. *AIDS* 2006; 20(7):1003-1010.
- ⁵⁴ Sutinen J. Interventions for managing antiretroviral therapy-associated lipodatrophy. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2005; 18(1):25-33.
- ⁵⁵ Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular Risk and Body-Fat Abnormalities in HIV-Infected Adults. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352(1):48-62
- ⁵⁶ Waters L, Nelson M. Long-term complications of antiretroviral therapy: lipodatrophy. *Int J Clin Pract* 2007; 61(6):999-1014.
- ⁵⁷ Arévalo JM, del Pino V. Tratamiento quirúrgico integral del paciente con síndrome lipodistrófico asociado al VIH. En: *Actualización en el tratamiento de la lipodistrofia y alteraciones metabólicas*. Coordinadora Dra. Rosa Polo. Madrid 2003; pp :76-85.
- ⁵⁸ LC Casavantes and m Gottlieb. Bio-Alcamid, a high-volume injectable prosthesis for facial reconstruction in HIV-related lipodatrophy: report on 100 patients. *Antiviral Therapy* 2004; 9: L37.
- ⁵⁹ De Santis G, Jacob V, Bacarani A, et al. Polyacrylamide hydrogel injection in the management of human immunodeficiency virus-related facial lipodatrophy: A 2-year clinical experience. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121: 644-653
- ⁶⁰ Fundación para la Formación e Información sobre Tratamientos en el VIH/sida (FIT). Tratamiento quirúrgico de la lipodistrofia asociada a la infección por VIH. Conclusiones de una reunión multidisciplinar. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25(5):324-328.
- ⁶¹ J Alijotas-Reig y V Garcia-Gimenez. Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, longterm follow-up and review of the literature. *JEADV* 2008, 22; 150-161
- ⁶² Jaume Alijotas-Reig; Victor Garcia-Gimenez; Francesc Miro´-Mur; Miquel Vilardell-Tarre´s. Delayed Immune-Mediated Adverse Effects of Polyalkylimide Dermal Fillers. Clinical Findings and Long-term Follow-up. *Arch Dermatol* 2008; Vol 144 (NO 5); 637-642.
- ⁶³ Polo R, Ortiz M, Babe J et al. The effects of polylactic acid in the therapy for the lipodatrophy of the face. *Antiviral Therapy* 2001; 6 (Supplement 4): 68.
- ⁶⁴ Leyes P, Martinez E, Forga MT. Use of diet, nutritional supplements and exercise in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapies: a systematic review. *Antivir Ther* 2008; 13(2):149-159.

- ⁶⁵ Arévalo JM, del Pino V. Reconstruction of the buttocks in adult patients with chronic HIV-1 infection by means of submuscular anatomical implants of cohesive silicone gel. *Nutrition and Metabolic Disorders in HIV Infection* 2003; 2(4):250-256.
- ⁶⁶ Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-9.
- ⁶⁷ Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183.
- ⁶⁸ Genuth S, Alberti KG, Bennett P et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160.
- ⁶⁹ American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : S55-S60.
- ⁷⁰ Moyle G. Metabolic issues associated with protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: S19-S26.
- ⁷¹ Samaras K. Metabolic consequences and therapeutic options in highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-1 infection. *J Antimicrob Chem* 2008; 61: 238-45.
- ⁷² Gan SK, Samaras K, Thomson CH et al. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes* 2002; 51: 3163-9.
- ⁷³ Noor MA, LoJC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001; 15: F11-8.
- ⁷⁴ Lee GA, Seneviratne T, Noor MA et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS* 2004; 18: 641-9.
- ⁷⁵ Lee GA, Rao M, Mulligan K, Lo JC, Aweeka F, Schwarz JM, et al. Effects of ritonavir and amprenavir on insulin sensitivity in volunteers. *AIDS* 2007; 21: 2183-90.
- ⁷⁶ Noor MA, Flint OP, Maac JF and Parkera RA. Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. *AIDS* 2006, 20: 1813–1821.
- ⁷⁷ Shlay JC, Visnegarwala F, Bartsch G, et al. Body composition and metabolic changes in antiretroviral-naive patients randomized to didanosine and stavudine vs. abacavir and lamivudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38: 147-155.
- ⁷⁸ Blümer R, van Ponderen M, Satinen J, Hassink E, Ackermans M, van Agtmael, et al. Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008; 22: 227-236.
- ⁷⁹ Tien PC, Schneider MF, Cole SR, et al. Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS* 2007; 21: 1739-45.
- ⁸⁰ Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, et al. A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infections – ACTG 5142 [Abstract THLB0204]. XVI International AIDS Conference, Toronto, 2006.

- ⁸¹ Estrada V, de Villar NGP, Larrad MTM, et al. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for human immunodeficiency virus-infected patients with lipoatrophy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 69-76.
- ⁸² Palacios R, Merchante N, Macias J, González M, Castillo J, Ruiz J, et al. Incidence of and risk factors for insulin resistance in treatment-naïve HIV-infected patients 48 weeks after starting highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2006; 11: 529-35.
- ⁸³ Jones C, Wilson I, Greenberg A, et al. Insulin Resistance in HIV-Infected men and women in the nutrition for Healthy Living Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 202-211
- ⁸⁴ Brown TT, Li X, Cole SR, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*. 2005 Sep 2; 19(13): 1375-83.
- ⁸⁵ Butt AA, Fultz SL, Kwoh CK, Kelley D, Skanderson M, Justice AC. Risk of diabetes in HIV infected veterans pre- and post-HAART and the role of HCV coinfection. *Hepatology*. 2004; 40: 115-9.
- ⁸⁶ Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, Lehmann R, Elzi L, Hirschel B, et al. Swiss HIV Cohort Study. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 111-9.
- ⁸⁷ Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, Visscher BR, Margolick JB, Dobs AS. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1179-84.
- ⁸⁸ Samaras K, Emery S, Wand H, Cooper D, Law M and Carr A. Prevalence of metabolic Syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria. *Diabetes Care* 2007; 30: 113-119.
- ⁸⁹ Howard AA, Floris-Moore M, Arnsten JH, Santoro N, Fleischer N, Lo Y, Schoenbaum EE. Disorders of glucose metabolism among HIV-infected women. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 1492-9.
- ⁹⁰ Yoon C, Gulick RM, Hoover DR, Vaamonde CM, Glesby MJ *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Dec 1; 37(4): 1464-9 Case-control study of diabetes mellitus in HIV-infected patients.
- ⁹¹ De UIT S, Sabin CA, Weber R, Word SW, Reiss P, Cazanave C, et al. Incidence and risk factors for new onset diabetes mellitus in HIV infected patients; the D:A:D study.
- ⁹² Brar I, Shuter J, Thomas A, Daniels E and Absalon J. A comparison of factors associated with prevalent diabetes mellitus among HIV-infected antiretroviral-naïve individuals versus individuals in the National Health and Nutritional Examination Survey Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 66-71.
- ⁹³ Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 2399-2403.
- ⁹⁴ Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996; 334: 952-957.

⁹⁵ Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Hyperinsulinaemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22 year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation* 1998; 98: 398-404.

⁹⁶ Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon SI. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 472-7.

⁹⁷ Grinspoon S. Use of thiazolidinediones in HIV-infected patients: what have we learned? *J Infect Dis.* 2007; 195:1731-3.

⁹⁸ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Professional Practice Committee, American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2006; 49:1711-21.

⁹⁹ Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Inf Dis* 2007; 7:787-96.

¹⁰⁰ Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:613-27.

¹⁰¹ Ballantyne CM. Rationale for targeting multiple lipid pathways for optimal cardiovascular risk reduction. *Am J Cardiol.* 2005; 96 9-27.

¹⁰² Jericó C, Knobel H, Montero M, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care.* 2005; 28(1):132-7.

¹⁰³ Estrada V, Martínez-Larrad MT, González-Sánchez JL, et al. Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *Metabolism.* 2006; 55: 940-5.

¹⁰⁴ Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al; Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 349:1993-2003.

¹⁰⁵ Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1723-35.

¹⁰⁶ Joy T, Keogh HM, Hadigan C, et al. Dietary fat intake and relationship to serum lipid levels in HIV-infected patients with metabolic abnormalities in the HAART era. *AIDS* 2007; 21: 1591-1600

¹⁰⁷ Bouic P. The role of phytosterols and phytosterolins in immune modulation: a review of the past 10 years. *Curr Opin Clin Nutr and Metab Care* 2001; 4: 471-475.

¹⁰⁸ Soler A, Deig E, Guil J, Rodríguez-Martín M, Guelar A, Pedrol E. Eficacia y tolerancia de atorvastatina en la hiperlipemia secundaria al tratamiento antirretroviral. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127: 250-2.

¹⁰⁹ Masana LI. Recomendaciones farmacológicas. Fármacos hipolipemiantes. *Interacciones farmacológicas. Documentos para el manejo de la dislipemia en los pacientes con VIH*. Disponible en <http://www.searteriosclerosis.org>

¹¹⁰ Manfredi R, Chiodo F. Disorders of Lipid Metabolism in Patients with HIV Disease Treated with Antiretroviral Agents: Frequency, Relationship with Administred Drugs, and Role of Hypolipidaemic Therapy with Bezafibrate. *J Infection* 2001; 42: 181 – 188.

¹¹¹ Badiou S, De Boever CM, Dupuy AM, Baillat V, Cristol JP, Reynes J. Fenofibrate improves the atherogenic lipid profile and enhances LDL resistance to oxidation in HIV-positive adults. *Atherosclerosis* 2004; 172: 273-279.

¹¹² American diabetes Association. *Standard of Medical Care in Diabetes 2007*. *Diabetes Care* 2007; 30: S4-S41.

¹¹³ Negredo E, Moltó J, Puig J, et al. Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. *AIDS*. 2006; 20: 2159-64.

¹¹⁴ Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358:1431-43.

¹¹⁵ Hadigan C, Libeau J, Torriani M, Andersen R, y Grispoon S. Improved Triglycerides and Insulin Sensitivity with 3 month of Acipimox in Human Immunodeficiency Virus-infected patients with Hypertriglicredemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4438-4444.

¹¹⁶ Gerber MT, Mondy KE, Yarasheski KE, et al. Niacin in HIV-infected Individuals with Hyperlipidemia Receiving Potent Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Disease* 2004; 39: 419-425.

¹¹⁷ Hellerstein MK, Kenneth W, Michael M, et al. Effects of dietary n-3 Fatty Acid supplementation in men with weight loss associated with the Acquired Immune Deficiency Syndrome: Relation to indices of Cytokine Production. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996; 11:258-70.

¹¹⁸ Harris WS, Bulchandani D. Why do omega 3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 387-393.

¹¹⁹ Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Polyunsaturated Ethyl Esters of n-3 Fatty Acids in HIV-Infected Patients with Moderate hypertriglyceridemia: Comparison with Dietary and Lifestyle Changes, and Fibrate Therapy *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 878-880).

¹²⁰ Wohl DA, Tien HCh, Busby M, al. Randomized study of safety and efficacy of fish oil (omega-3 Fatty Acids) Supplementation with Dietary and exercise Counselling for the Treatment of Antiretroviral Therapy-Associated Hypertriglyceridemia. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1498-1504.

¹²¹ De Truchis P, Kirstetter M, Perier A, et al. Reduction in Triglyceride level with n-3 polyunsaturated fatty acids in HIV-infected patients taking potent antiretroviral therapy. A randomized Prospective Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 278-285.

¹²² Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (A1424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:1484-92.

¹²³ Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS*. 2006; 20: 711-8.

¹²⁴ Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Efficacy and safety of once-daily atazanavir/ritonavir compared to twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine in ARV-naive HIV-1-infected Subjects: The CASTLE Study, 48-week results. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 37.

¹²⁵ Walmsley S, Ruxrungtham K, Slim J, et al. Saquinavir/r (SQV/r) BID versus lopinavir/r (LPV/r) BID, plus emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) QD as initial therapy in HIV-1-infected patients: The Gemini Study. Program and abstracts of the 11th European AIDS Conference/EACS; October 24-27, 2007; Madrid, Spain. Abstract PS1/4.

¹²⁶ Clotet B, van der Valk M, Negredo E, Reiss P. Impact of nevirapine on lipid metabolism. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Sep; 34 Suppl 1:S79-84.

¹²⁷ Mills et al. ARTEMIS: Efficacy and Safety of Darunavir/ritonavir (DRV/r) 800/100 mg once daily vs. Lopinavir (LPV/r) in treatment naive, HIV-1 infected patients at 96 weeks. 48th ICAAC Washington 2008 Abstract n° H-1250 c

¹²⁸ Schewe CK, Maserati R, Wassmer G, Adam A, Weitner L. Improved lipid profiles and maintenance of virologic control in heavily pretreated HIV-infected patients who switched from stavudine to tenofovir treatment. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:145-7.

¹²⁹ Gallant JE, de Jesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006; 354: 251-260.

¹³⁰ Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003; 17: 851 – 859.

¹³¹ Smith SC, Greenland P, Grundy SM. Prevention Conference: identifying the high-risk patient for primary prevention. Executive Summary. *Circulation* 2000; 101: 111-6.

¹³² Villar F, Banegas JR, Donado JM, y col. *Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2003. Madrid: Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2004.*

¹³³ Triant VA, Lee H, Hadigan C, et al. *Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. J Clin Endocrin Metab. 2006; 92:2506-12.*

¹³⁴ Obel N, Thomsen HF, Kronborg, et al. *Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study: Clin Infect Dis. 2007; 44:1625-31.*

¹³⁵ Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, et al. *Do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity?. Clin Infect Dis. 2007; 45:1593-601.*

¹³⁶ Khalsa A, Karim R, Mack WJ, et al. *Correlates of prevalent hypertension in a large cohort of HIV-infected women: Women's Interagency HIV Study. AIDS. 2007; 21:2539-41.*

¹³⁷ Savès M, Chêne G, Ducimetière P, et al. *Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. Clin Infect Dis. 2003; 37:292-8*

¹³⁸ Jericó C, Knobel H, Montero M, et al. *Hypertension in HIV-infected patients: prevalence and related factors. Am J Hypertens. 2005; 18:1396-401.*

¹³⁹ Bergersen BM, Sandvik L, Dunlop O, et al. *Prevalence of hypertension in HIV-positive patients on highly active retroviral therapy (HAART) compared with HAART-naïve and HIV-negative controls: results from a Norwegian study of 721 patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003; 22: 731-6.*

¹⁴⁰ Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. *Cardiovascular disease risk factors in HIV patients association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. AIDS. 2003; 17:1179-93.*

¹⁴¹ Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, et al. *Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. HIV Med. 2006; 7:404-10.*

¹⁴² García-Lázaro M, Rivero Román A, Camacho Espejo A, et al. *Variabilidad del riesgo coronario en pacientes con infección por VIH. Med Clin (Barc). 2007; 129: 521-4.*

¹⁴³ Martínez E, Arribas J, López Aldegue J, et al. *Factors Associated with a High Cardiovascular Risk in HIV-infected patients in Spain: A Multicenter, Nationwide, Cross-Sectional Study. 12th CROI 2005. February 22-25. Boston. Abs 870*

¹⁴⁴ The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. *CD4+ Count-Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. N Engl J Med. 2006; 355:2283-96.*

¹⁴⁵ Thiébaud R, El-Sadr WM, Friis-Moller N, et al. *Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV-infected patients. Antivir Ther. 2005; 10:811-23.*

¹⁴⁶ Palacios R, Santos J, García A, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naïve patients. *HIV Med.* 2006; 7:10-5.

¹⁴⁷ Seaberg EC, Muñoz A, Lu M, et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hipertensión in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS.* 2005; 10:953-60.

¹⁴⁸ Grandominico JM, Fichtenbaum CJ. Short-term effect of HAART on blood pressure in HIV-infected individuals. *HIV Clin Trials.* 2008; 9:52-60.

¹⁴⁹ Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2006; 24:1019-26.

¹⁵⁰ Schillaci G, De Socio GV, Pirro M, et al. Impact of treatment with protease inhibitors on aortic stiffness in adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 2381-85.

¹⁵¹ Chow DC, Souza SA, Chen R, et al. Elevated blood pressure in HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials.* 2003; 4:411-6.

¹⁵² Worn SV, De Wit S, Weber R, et al. Does diabetes mellitus confer an equivalent risk of coronary disease (CHD) to pre-existing CHD in HIV-positive individuals?. *Antivir Ther.* 2007; 12:L10

¹⁵³ Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med.* 2008; 9:72-81.

¹⁵⁴ Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007; 25: 1105-87

¹⁵⁵ Chobanian AV, Bakris GL, Black, HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Comité on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289:2560-72.

¹⁵⁶ García Polo I. Tratamiento de la Hipertensión Arterial. En *Protocolos Riesgo Vascular. Sociedad Española de Medicina Interna. Suárez Fernández C, Ed. ELSEVIER* 2006. 81-95.

¹⁵⁷ Staessen JA, Wang J, Thies L, Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: A qualitative overview updated until March 2003. *J Hypertens.* 2003; 21:1055-76.

¹⁵⁸ Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2008) <http://www.gesida.seimc.org>

¹⁵⁹ El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355:2283-96

¹⁶⁰ Calmy A, Nguyen A, Montecucco F et al. HIV activates markers of cardiovascular risk in a randomized treatment interruption trial: STACCATO. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 140

¹⁶¹ Ross AC, Armentrout R, O'Riordan M, et al. Endothelial markers are linked to HIV status and are independent of ART and lipoatrophy. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 954

¹⁶² Masia-Canuto M, Bernal-Morell E, Gutierrez-Rodero F. Lipid alterations and cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:637-48

¹⁶³ Sabin C, Worm S, Weber R, et al. Do thymidine analogues, abacavir, didanosine and lamivudine contribute to the risk of myocardial infarction? The D:A:D study. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 957C

¹⁶⁴ Bernal E, Masia M, Padilla S, Martin-Hidalgo A, Gutierrez F. [Prevalence and characteristics of metabolic syndrome among HIV-infected patients from a mediterranean cohort]. *Med Clin (Barc)* 2007 Feb 10;128(5):172-5

¹⁶⁵ Lai S, Fishman EK, Lai H, et al. Long-Term Cocaine Use and Antiretroviral Therapy Are Associated with Silent Coronary Artery Disease in African Americans with HIV Infection Who Have No Cardiovascular Symptoms. *Clin Infect Dis* 2008 Jan 14 [Epub ahead of print]

¹⁶⁶ National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421

¹⁶⁷ Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006;7:218-30

¹⁶⁸ Mangili A, Jacobson DL, Gerrior J, Polak JF, Gorbach SL, Wanke CA. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2007;44:1368-74

¹⁶⁹ Bots, M.L., Hoes, A.W., Koudstaal, P.J., Hofman, A., Grobbee, D.E. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-7

¹⁷⁰ Hsue P, Hunt P, Martin J, Schnell A, Kalapus C, Deeks S. Role of ART, viral replication, and HIV infection in atherosclerosis. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 951

¹⁷¹ Jerico, C., Knobel, H., Calvo, N. et al. Subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients: Role of combination antiretroviral therapy. *Stroke* 2006; 37: 812-7

¹⁷² Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1463-9

¹⁷³ Bernal E, Masiá M, Padilla S, Hernández I, Gutiérrez F. Low prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected patients with multiple cardiovascular risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:126-7

¹⁷⁴ Mangili, A., Gerrior, J., Tang, A.M. et al. Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: A study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1482-9

¹⁷⁵ Masia M, Bernal E, Padilla S, Graells ML, Jarrin I, Almenar MV, et al. The role of C-reactive protein as a marker for cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Atherosclerosis*. 2007;195:167-71

¹⁷⁶ Kuller L, SMART study group. Elevated levels of interleukin-6 and D-dimer are associated with an increased risk of death in patients with HIV. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 139

¹⁷⁷ Masiá M, Padilla S, Bernal E, Almenar MV, Molina J, Hernández I, et al. Influence of antiretroviral therapy on oxidative stress and cardiovascular risk: a prospective cross-sectional study in HIV-infected patients. *Clin Ther* 2007;29:1448-55

¹⁷⁸ Sloth U, Kofoed K, Kronborg G, Giger AK, Kjaer A, Lebech AM. A longitudinal study of changes in circulating markers of endothelial function in HIV patients starting combination ART. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 953

¹⁷⁹ Torriani FJ, Komarow L, Cotter BR, et al. Control of HIV viral replication is associated with rapid improvement in endothelial function sustained over 24 weeks: A5152s, a substudy of A5142. *Antivir Ther* 2007; 12:L15

¹⁸⁰ Guidelines for the Prevention and Management of Metabolic Diseases in HIV. European AIDS Clinical Society (EACS), 2007. Available at www.eacs.eu (Accessed, 29 February, 2008)

¹⁸¹ Calza L, Manfredi R, Colangeli V, et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS* 2005; 19: 1051-8

¹⁸² Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Santono N, Schoenbaum EE. HIV infection and bone mineral density in middle-aged women. *Clin. Infect Dis* 2006 Apr 1;42(7): 1014-20

¹⁸³ Dolan SE, Carpenter S, Grinspoon S. Program in Nutritional Metabolism and Neuroendocrine Unit. *J. Acquir Immune defic Syndr*. 2007 Jun 1;45(2); 161-7

¹⁸⁴ Vazquez Diaz M, Lopez Garcia Franco A, Isasi Zaragoza C, Aguado Acin P. Fractura osteoporótica: valoración del riesgo en la práctica clínica. *Med Clin(Barc)* 2007; 129(11): 418-23

¹⁸⁵ Cazanave C, Dupon M, Lavignolle- Aurillac V, Barthe N, Lawson- Ayayi S, Mehse N, Mercie P, Morlat P, Thiebaut R, Davis F, Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine AIDS 2008 Jan 30; 22(3): 395-402

¹⁸⁶ Jones S, Restrepo D, Kasowitz A, Korenstein D, Wallesteins S, Schneider A, Keller MJ. Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in the elderly. *Osteoporos Int.* 2007 Dec 11 (pendiente de publicación)

¹⁸⁷ Sosa Henriquez M, Diaz Curiel M, Diez Perez A, Gomez Alonso C, Gonzalez Macias J, Farrerons Minguella J, Filgueira Rubio J, Mellibovsky Saidler L, Nogue Solan X, Hernandez Hernandez D. Grupo de Trabajo en Osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna (GTO- SEMI) *Rev Clin Esp.* 2008; 208 (1): 33-45

¹⁸⁸ Fernández- Rivera J, Garcia R, Lozano F, Macias J, Garcia- Garcia JA, Mira JA, Corzo JE, Gomez- mateos J, Rueda A, Sánchez- Burson J, Pineda JA. Relationship between low bone mineral density and highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors in HIV- infected patients. *HIV Clin Trials* 2003 Sep- Oct; 4(5): 337-46

¹⁸⁹ Bolland MJ, Grey AB, Horne AM, Thomas MG, Ellis- Pegler RB, Woodhouse AF, Gamble GD, Reid IR. Bone mineral density remains stable in HAART- treated HIV- infected men over 2 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007, Aug; 67 (2): 270- 5

¹⁹⁰ Glesby M.J. Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2003; 37 Suppl 2: S91-95

¹⁹¹ Lin D, Rieder MJ. Interventions for the treatment of decreased bone mineral density associated with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18; (2): CD005645

¹⁹² Guaraldi G, Madeddu G, Vescini F, Ventura P, Campostrini S, Mura MS, Parise N, Caudarella R, Esposito R. Alendronate reduces bone resorption in HIV- associated osteopenia/osteoporosis. *HIV Clin Trials* 2004 Sep- Oct; 5(5): 269- 77

¹⁹³ McComsey GA, Kendall MA, Tebas P, Swindells S, Hogg E, Alston- Smith B, Suckow C, Gopalakrishnan G, Benson C, Wohl DA. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV. *AIDS* 2007 Nov 30; 21(189):2473-82.

¹⁹⁴ Bolland MJ, Grey AB, Horne AM, Briggs SE, Thomas MG, Ellis-Pegler RB, Woodhouse AF, Gamble GD, Reid IR. Annual Zoledronate increases bone density in highly active antiretroviral therapy- treated human immunodeficiency virus- infected men: a randomized controlled trial. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2007 Apr; 92(4): 1283-8

¹⁹⁵ 160 Schambelan M, Benson CA, Carr A et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *JAIDS* 2002; 31:257-275.

¹⁹⁶ Carr A, Lactic acidemia in infection with Human Immunodeficiency Virus. *CID* 2003; 36 (Suppl 2): S96-S100.

¹⁹⁷ AIDS Clinical Trials Group. Hyperlactatemia Acidosis. En: AACTG metabolic Guides. Accesible en URL: <http://aactg.s-3.com/metabolic/default.htm>

¹⁹⁸ 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. *CID* 2002; 34: 838-846.

¹⁹⁹ 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 (Barc)* 2002; 117: 36.

²⁰⁰ Soler A, Deig E, Ribell M, Pérez M, Pedrol E. Consultas urgentes por efectos secundarios del tratamiento antirretroviral y su manejo. En: Urgencias y VIH. Pedrol E y Soler A ed. Granollers, Barcelona, 2004.

²⁰¹ DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Marzo-2004.

²⁰² Ribell M, Soler A, Villá C, Pérez M, Casas G, Pedrol E. Focus on lactic acidosis therapy in HIV patients under nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). *Sixth International Congress on Drugs Therapy in HIV Infection*. Glasgow (reino Unido). 17-21 Noviembre, 2002. Libro de resúmenes: 53 (P125).

²⁰³ Clumeck N., Pozniak A., Raffi F, EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med.* 2008 Feb; 9 (2): 65-71

²⁰⁴ Lactic acidosis Internacional Study Group. Risks factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1 infected adults exposed to antiretroviral therapy. *AIDS* 2007; 21: 2455-64

²⁰⁵ 168 Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 2001; 15: 1019-1023.

²⁰⁶ Florence E, Schrooten W, Dreezen C, et al. Prevalence and factors associated with sexual dysfunction among HIV-positive women in Europe. *AIDS Care* 2004; 16: 550-557.

²⁰⁷ Cánoves D. Implicaciones del tratamiento antirretroviral en la disfunción sexual del paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Tesis Doctoral. Facultad de Psicología, Valencia, 2006

²⁰⁸ Collazos J. Sexual dysfunction in the highly active antiretroviral era. *AIDS Rev* (en prensa).

²⁰⁹ Ende AR, Lo Re V 3rd, DiNubile MJ, Mounzer K. Erectile dysfunction in an urban HIV-positive population. *AIDS Patient Care STDS* 2006; 20: 75-8.

²¹⁰ Lamba H, Goldmeier D, Mackie NE, Scullard G. Antiretroviral therapy is associated with sexual dysfunction and with increased serum oestradiol levels in men. *Int J STD AIDS* 2004; 15: 234-237.

²¹¹ Collazos J, Mayo J, Martínez E, Ibarra S. Association between sexual disturbances and sexual hormones with specific antiretroviral drugs. *AIDS* 2002; 16: 1294-1295.

²¹² Collazos J, Martínez E, Mayo J, Ibarra S. Sexual dysfunction in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 322-326.

²¹³ Guaraldi G, Luzi K, Murri R, et al. Sexual dysfunction in HIV-infected men: role of antiretroviral therapy, hypogonadism and lipodystrophy. *Antivir Ther* 2007; 12: 1059-65.

²¹⁴ Richardson D, Goldmeier D, Frize G, et al. Letrozole versus testosterone. A single-center pilot study of HIV-infected men who have sex with men on highly active anti-retroviral therapy (HAART) with hypoactive sexual desire disorder and raised estradiol levels. *J Sex Med* 2007; 4: 502-8.

²¹⁵ Crum NF, Furtek KJ, Olson PE, Amling CL, Wallace MR. A review of hypogonadism and erectile dysfunction among HIV-infected men during the pre- and post-HAART eras: diagnosis, pathogenesis, and management. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19: 655-71.

²¹⁶ Crum-Cianflone NF, Bavaro M, Hale B, et al. Erectile dysfunction and hypogonadism among men with HIV. *AIDS Patient Care STDS* 2007; 21: 9-19. Collazos J. Ginecomastia, disfunción sexual y alteraciones hormonales. En "Efectos adversos del tratamiento antirretrovirico". Lippincott Williams & Wilkins, Madrid, 2006, pp. 244-254.

²¹⁷ Collazos J. Ginecomastia, disfunción sexual y alteraciones hormonales. En "Efectos adversos del tratamiento antirretrovirico". Lippincott Williams & Wilkins, Madrid, 2006, pp. 244-254.

²¹⁸ Collazos J, Martínez E, Mayo J, Ibarra S. Sexual hormones in HIV-infected patients: the influence of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 934-937.

²¹⁹ Dubé MP, Parker RA, Mulligan K, et al. Effects of potent antiretroviral therapy on free testosterone levels and fat-free mass in men in a prospective, randomized trial: A5005s, a substudy of AIDS Clinical Trials Group Study 384. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 120-6. Erratum in: *Clin Infect Dis* 2007; 45: 941

²²⁰ Chen F, Day SL, Metcalfe RA, et al. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 98-106.

²²¹ Afhami S, Haghpanah V, Heshmat R, et al. Assessment of the factors involving in the development of hypothyroidism in HIV-infected patients: a case-control study. *Infection* 2007; 35: 334-8.

²²² Hoffmann CJ, Brown TT. Thyroid function abnormalities in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 488-94.

- ²²³ Madge S, Smith CJ, Lampe FC, et al. No association between HIV disease and its treatment and thyroid function. *HIV Med* 2007;8:22-7.
- ²²⁴ Bongiovanni M, Adorni F, Casana M, et al. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected subjects. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1086-9.
- ²²⁵ Madeddu G, Spanu A, Chessa F, et al. Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:375-83.
- ²²⁶ Beltran S, Lescure FX, El Esper I, Schmit JL, Desailoud R. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected patients is not an autoimmune disease. *Horm Res* 2006;66:21-6.
- ²²⁷ Collazos J, Ibarra S, Mayo J. Thyroid hormones in HIV-infected patients in the HAART era. Evidence for an interrelation between the thyroid axis and the immune system. *AIDS* 2003;17:763-765.
- ²²⁸ Kee KM, Le CM, Wang JH. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 319-326.
- ²²⁹ Samaras K, Pett S, Gowers A, McMurchie M, Cooper DA. Iatrogenic Cushing's syndrome with osteoporosis and secondary adrenal failure in human immunodeficiency virus-infected patients receiving inhaled corticosteroids and ritonavir-boosted protease inhibitors: six cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4394-4398.
- ²³⁰ Collazos J, Mayo J, Martínez E, Ibarra S. Serum cortisol in HIV-infected patients with and without highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:123-126.
- ²³¹ Collazos J, Ibarra S, Loureiro M. Cortisol serum levels and their relationship to certain antiretroviral drugs. *Scand J Infect Dis* 2004;36:480-482.
- ²³² Collazos J, Ibarra S, Martínez E, Mayo J. Serum prolactin concentrations in patients infected with human immunodeficiency virus. *HIV Clin Trials* 2002;3:133-138.
- ²³³ Ram S, Acharya S, Fernando JJ, Anderson NR, Gama R. Serum prolactin in human immunodeficiency virus infection. *Clin Lab* 2004;50:617-620.
- ²³⁴ Leanos-Miranda A, Contreras-Hernandez I. Antiprolactin autoantibodies are associated with hyperprolactinemic status in men infected with human immunodeficiency virus. *Endocrine* 2002;19:139-146.
- ²³⁵ Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
- ²³⁶ Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, Orlando G, D'Amico R, Ligabue G, Fiocchi F, Zona S, Loria P, Esposito R, Palella F. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-

infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 250-7.

²³⁷ Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"?. *Gastroenterology* 1998; 114: 842-5.

²³⁸ Marceau P, Biron S, Hould F-S, Hould FS, Marceau S, Simard S, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 1513-7.

²³⁹ Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshashi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001; 120: 1183-92.

²⁴⁰ Perez-Aguilar F. Etiopatogenia de la esteatohepatitis no alcohólica. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 396-406.

²⁴¹ Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic esteatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.

²⁴² Jacobs JE, Birbaum BA, Shapiro MA, Langlotz CP, Slosman F, Rubesin SE, Horii SC. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 659-64.

²⁴³ Martí-Bonmatí L. [Imaging tests for the diagnosis of metabolic diseases] *Gastroenterol Hepatol*. 1999 Feb; 22 Suppl 1: 25-6.

²⁴⁴ Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-50.

²⁴⁵ Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary?. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 539-43.

²⁴⁶ Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004; 14: 635-7

²⁴⁷ Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 6.

²⁴⁸ Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Messous D, Munteanu M, Imbert-Bismut F et al. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 34

²⁴⁹ Shimada M, Hashimoto E, Kaneda H, Noguchi S, Hayashi N. Nonalcoholic steatohepatitis: risk factors for liver fibrosis. *Hepatol Research* 2002; 24: 429-38.

- ²⁵⁰ Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Yamashiro T, Maeshiro T, Miyagi S, et al. Clinical usefulness of biochemical marker of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 255-9.
- ²⁵¹ Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, Beca M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum Markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704-13.
- ²⁵² Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Therneau TM, Henry J, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3206-10.
- ²⁵³ Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001; 35: 195-9.
- ²⁵⁴ Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010-4.
- ²⁵⁵ Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 3-16.
- ²⁵⁶ Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-74.
- ²⁵⁷ Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-25.
- ²⁵⁸ Ramesh S, Sanyal AJ. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2005; 42: S2-S12
- ²⁵⁹ Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714-9.
- ²⁶⁰ Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
- ²⁶¹ Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2042-7.
- ²⁶² Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCollough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
- ²⁶³ Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128:636-41

²⁶⁴ Poutschi H, Negro F, Hui J, et al. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *J Hepatol* 2008; 48: 28-34

²⁶⁵ Tural C, Romero M, Sola R, Planas R, Viloria M, Jiménez M, et al. Insulin Resistance Is a Prognostic Factor of Poor Response to Peg-interferon-Alpha 2a + Ribavirin in HCV⁺/HIV⁺ Patients. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Febrero 5-8, 2006; Denver. Abstract 863.

²⁶⁶ Bugianesi E, Marchesini G, Gentilcore E, Cua IH, Vanni E, Rizzetto M, George J. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: Role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology* 2006; 44: 1648-55

²⁶⁷ Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. Community-based study of hepatitis C virus infection and type 2 diabetes: an association affected by age and hepatitis severity status. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1154-60.

²⁶⁸ Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 570-6.

²⁶⁹ Burgess HA, Daugherty LE, Thatcher TH, et al. PPAR gamma agonists inhibit TGF-beta induced pulmonary myofibroblast differentiation and collagen production: implications for therapy of lung fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L1146-53

²⁷⁰ Shikuma CM, Day LJ, Gerschenson M. Insulin resistance in the HIV-infected population: the potential role of mitochondrial dysfunction. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2005; 5: 255-62.

²⁷¹ Romero-Gómez M. Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis and non-response. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 605-15.

²⁷² Ryan P, Resino S, Miralles P, Cosín J, López J, Moreno S, Catalán P, Ramírez¹ Gutiérrez MI, Berenguer J: Insulin Resistance Impairs Sustained Virologic Response to Interferon plus Ribavirin in HIV/HCV-co-infected Patients. XVI Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Montreal February 8-11 .2009. Abstract 843

²⁷³ Imano E, Kanda T, Ishigami Y, et al. Interferon induces insulin resistance in patients with chronic active hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 28: 189-93.

²⁷⁴ Ito Y, Takeda N, Ishimori M, Akai A, Miura K, Yasuda K. Effects of long-term interferon-alpha treatment on glucose tolerance in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31: 215-20.

²⁷⁵ Tai TY, Lu JY, Chen CL, et al. Interferon-alpha reduces insulin resistance and beta-cell secretion in responders among patients with chronic hepatitis B and C. *J Endocrinol* 2003; 178: 457-65.

²⁷⁶ Ryan P, Berenguer J, Michealud D, et al. Insulin resistance is associated with advanced liver fibrosis and high body mass index in HIV/HCV –Coinfected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 109-10

²⁷⁷ Neuschwander-Tetri BA, Brunt E, Wehmeier K, Oliver D, Bacon B: Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008–1017

²⁷⁸ Neuschwander-Tetri BA, Brunt E, Wehmeier K, Sponseller C, Hampton K, Bacon B. Interim results of a pilot study demonstrating the early effects of the PPAR-gamma ligand rosiglitazone on insulin sensitivity, aminotransferases, hepatic steatosis and body weight in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 434–440.

²⁷⁹ Promrat K, Lutchman G, Uwaifo G, Freedman R, Soza A, Heller T, Doo E, Ghany M, Premkumar A, Park Y, Liang T, Janovski J, Kleiner D, Hoofnagle J. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188–196.

²⁸⁰ Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-307.

²⁸¹ Kawaguchi K, Sakaida I, Tsuchiya M, Omori K, Takami T, Okita K. Pioglitazone prevents hepatic steatosis, fibrosis and enzyme-altered lesions in rat liver cirrhosis induced by a choline-deficient L-aminoacid-defined diet. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 187-95.

²⁸² Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomasselli S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-4.

²⁸³ Kirpichnikov D, McFarlane S, Sowers J. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002; 137: 25–33.

²⁸⁴ Lin HZ, Yang S, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl A: Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000; 6: 998–1003.

²⁸⁵ Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen R, Sylvestre P, Lindor K: Betaine. A promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2711–17.

²⁸⁶ Osman E, Owen J, Burroughs A. S-adenosyl-L-methionine: a new therapeutic agent in liver disease?. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 21–8.

