

**Terapias de Simplificación en Pacientes con  
Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia  
Humana y su Impacto Metabólico**

Eugènia Negredo Puigmal

Fundació Lluita contra la SIDA

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Barcelona 2002



TERAPIAS DE SIMPLIFICACIÓN EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL  
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA  
Y SU IMPACTO METABÓLICO

Memoria de la tesis presentada para obtener el grado de Doctor en  
Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Bellaterra, Octubre 2002

A todos los pacientes,  
con los cuales comparto todo lo bueno y malo del día a día.

## **Índice general:**

1. Introducción: Breve historia de la infección por el VIH y del tratamiento antirretroviral.
  - a. Era pre-“HAART”
  - b. Era post-“HAART”.
2. Adherencia y fracaso virológico.
3. Reacciones adversas asociadas al tratamiento antirretroviral. Trastornos metabólicos:
  - a. Síndrome de lipodistrofia.
  - b. Alteraciones del metabolismo lipídico.
  - c. Trastornos del metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina.
4. Mecanismos patogénicos de los trastornos metabólicos-morfológicos.
  - a. Mecanismos patogénicos de los trastornos lipídicos.
  - b. Mecanismos patogénicos de la lipodistrofia.
5. Riesgo cardiovascular asociado a la terapia “HAART”.

6. Estudios de simplificación de la terapia “HAART” en pacientes con amplia experiencia a los antirretrovirales:
  - a. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitors-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy.
  - b. Virological, immunological and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with long-lasting viral suppression.
  
7. Reversión de los trastornos del metabolismo lipídico tras la sustitución de los IP por nevirapina:
  - a. Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine.
  
8. Conclusiones.
  
9. Agradecimientos.

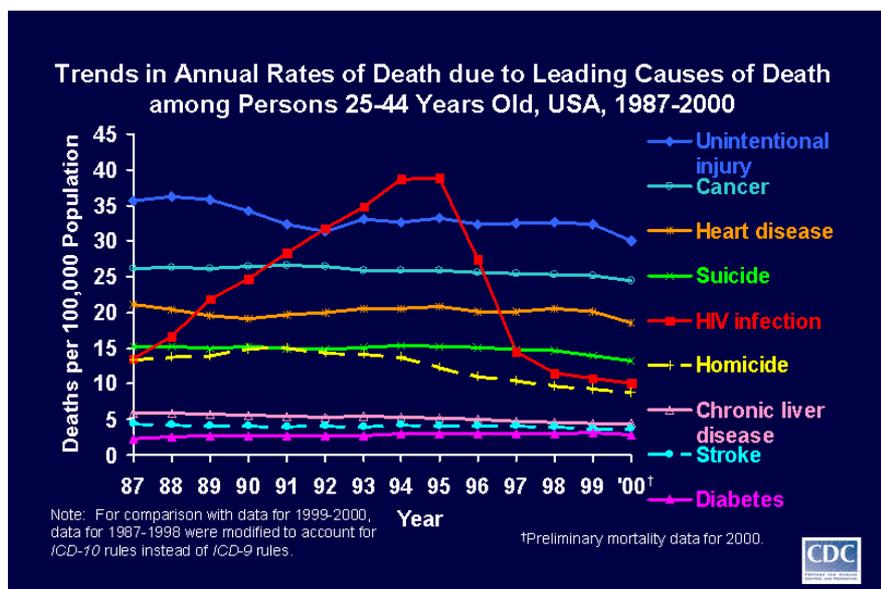
**1. Introducción: Breve historia de la infección por el VIH y del tratamiento  
antirretroviral.**

De la era pre-"HAART" a la era post-"HAART".

A principios de la década de los 80 se describieron los primeros casos de infecciones oportunistas que conducían a la muerte, todos ellos con alteraciones inmunitarias comunes. Pero no fue hasta años después cuando se identificó el agente causal de este síndrome, llamado de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), cuyo único reservorio es la especie humana. Finalmente, en 1987 el comité ejecutivo del Comité Internacional de Taxonomía de Virus aprobó la denominación de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) al agente causal de esta infección.

Durante los años posteriores, la infección se extendió rápidamente a todos los continentes considerándose *la pandemia del siglo XX*, la cual afectaba principalmente a varones con prácticas homosexuales y a usuarios a drogas por vía parenteral que compartían el material de inyección. Sin embargo, poco después se extendería también la transmisión por vía heterosexual y la transmisión vertical madre-hijo. Así, el incremento dramático a escala mundial del número de casos (Figura 1) hizo que la infección pasara a ser un problema de salud pública de primera magnitud, cuyas únicas armas al inicio eran los cuidados paliativos, el tratamiento de algunas de las infecciones oportunistas o la quimioprofilaxis de éstas. En esta ardua labor, pues, tomaron parte diferentes profesionales sanitarios como médicos, enfermeras, psicólogos, dietistas, asistentes sociales, así como instituciones penitenciarias, fundaciones y organizaciones no gubernamentales.

Figura 1. Causas de muerte por año en sujetos entre 25 y 44 años de edad en Estados Unidos (1987-2000).



Como resultado del intenso trabajo por parte de múltiples grupos de investigadores, se empezaron a conocer distintos aspectos del propio virus y de la infección tales como el periodo de incubación, el tratamiento y la profilaxis de algunas infecciones oportunistas, la existencia de actividad viral desde el inicio de la infección y la alta variabilidad del virus (variantes, algunas letales y otras no, fruto de los errores cometidos por la transcriptasa inversa de los virus RNA al replicarse junto con la rápida renovación del virus). Posteriormente se conocería que esta variabilidad es uno de los factores implicados en la aparición de resistencias a los antirretrovirales.

Ante estas expectativas, muchos de los responsables de estos pacientes, depositaron gran confianza en el primer antirretroviral que se comercializó, la

zidovudina o AZT<sup>1</sup>. Esto ocurriría en 1985 y durante un tiempo se consiguieron progresivos avances en términos de supervivencia y de calidad de vida al retrasar la aparición de la enfermedad. No obstante, no todos los grupos estuvieron a favor de la administración del AZT, principalmente por los efectos secundarios de este fármaco, sobre todo en los pacientes más severamente inmunodeprimidos, y la corta duración de los efectos del fármaco sobre la reconstitución inmune.

Ya en este momento se detectó la alta toxicidad de los antirretrovirales que en el caso del AZT sería mayoritariamente a nivel medular y muscular<sup>2</sup>. No era infrecuente encontrar pacientes con anemia grave que requería transfusiones sanguíneas periódicas o con neutropenias que precisaban tratarse con factores estimuladores de colonias por el riesgo a infecciones que comportaban; los casos de miopatía sintomática eran poco frecuentes<sup>3,4</sup>.

Rápidamente se descubrió que el AZT, como monoterapia, no era capaz de detener el proceso, además de la toxicidad que comportaba. Se requerían nuevos fármacos más eficaces. Pronto se introdujeron en el mercado nuevos análogos a nucleósidos como la didanosina o ddI, la zalcitabina o ddC y la lamivudina o 3TC, con el propósito de mejorar el sistema inmunológico y la supervivencia de estos pacientes, prescribiéndose combinaciones de dos y hasta tres nucleósidos. Al mismo tiempo, sin embargo, se iban describiendo nuevas toxicidades secundarias a estos nuevos fármacos, tales como la polineuropatía periférica, la pancreatitis, la hepatitis, etc.

---

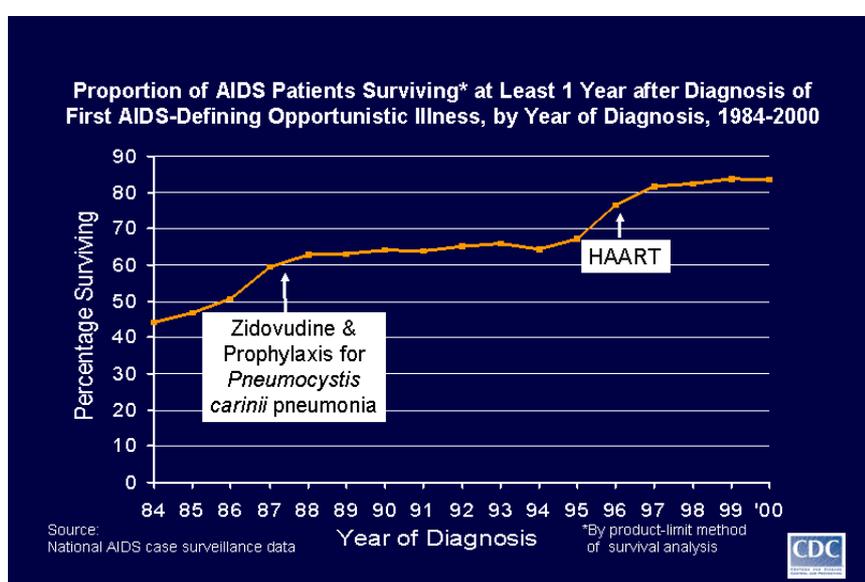
<sup>1</sup> Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987 Jul 23;317(4):185-191.

<sup>2</sup> Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987 Jul 23;317(4):192-197.

<sup>3</sup> Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, Laukaitis JP, Cohen B, Griffin JL. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1098-1105.

No fue hasta 1996, con la introducción de una nueva familia de antirretrovirales, los inhibidores de la proteasa (IPs), cuando se conseguiría una reducción significativa de la carga viral y la disminución de la morbi-mortalidad por el VIH<sup>5</sup> (Figuras 2 y 3), si bien significaría también la aparición de nuevas toxicidades a corto y a largo plazo.

Figura 2. Supervivientes tras un año del diagnóstico de SIDA.



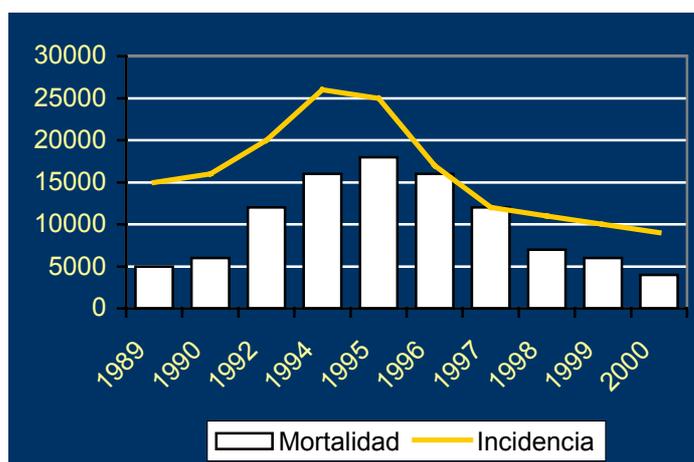
Podríamos resumir diciendo que la evolución de la infección por el VIH ha pasado de una situación en la que el diagnóstico de seropositividad representaba un pronóstico fatal a corto plazo, a un escenario radicalmente distinto, gracias a la terapia antirretroviral de alta eficacia (o también llamada “HAART”). Sin embargo, el tratamiento antiviral se ha visto asociado a un gran número de efectos adversos. Así

<sup>4</sup> Fuster M, Negro E, Domingo P, Cadafalch J, Isabel Illa and Pere Clavé. VIH-associated polymyositis with life-threatening myocardial and esophageal involvement. Archives of Internal Medicine 1999.

<sup>5</sup> Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998;339:853-860.

pues, es necesario investigar sobre los mecanismos de producción de estos efectos secundarios , así como en estrategias para su prevención.

Figura 3. Incidencia de la infección por VIH y su mortalidad asociada.



## **2. Adherencia y fracaso virológico.**

Una buena adherencia es la base del éxito terapéutico.

La máxima supresión viral depende de muchos factores pero sin duda uno de los más importantes es la adherencia al tratamiento antirretroviral, que a su vez dependerá de una buena tolerancia. Otros aspectos que determinan la supresión viral serían la potencia antiviral de los fármacos elegidos y la barrera genética para el desarrollo de resistencias y para asegurar la durabilidad de la eficacia.

Dada su máxima importancia, en este capítulo vamos a tratar exclusivamente sobre la adherencia.

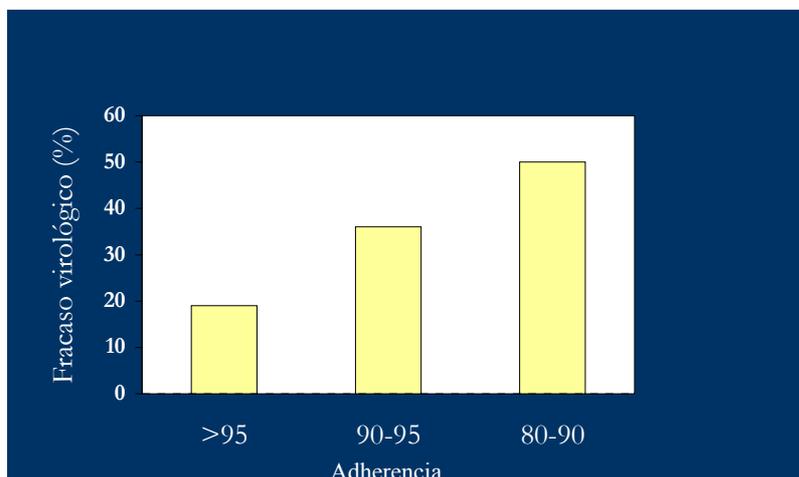
Los regímenes antirretrovirales, formados por un mínimo de 3 fármacos suelen precisar dos, tres o más tomas diarias, que requieren un horario estricto y frecuentemente obligan a respetar requerimientos de alimentación o ayuno. Además, por el momento, es un tratamiento de duración indefinida. Estos requisitos, por si solos ya pueden dificultar la adherencia.

Algunos de los interrogantes más importantes formulados sobre la adherencia han sido: *cuánta adhesión es necesaria para mantener la supresión viral, qué factores son determinantes y cómo mejorar la adherencia.*

En estos últimos años se han ido respondiendo, en parte, algunas de estas preguntas. La cantidad de adhesión necesaria para lograr el control de la replicación viral parece ser prácticamente total. A diferencia del tratamiento de otras enfermedades, como puede ser la hipertensión, en las que el cumplimiento de algo más del 80% de la prescripción suele ser eficaz, en el caso del VIH, la mayor

eficacia se observa entre el 95% y el 100% del consumo de la medicación prescrita<sup>6,7,8,9</sup>.

Figura 1. Adherencia al tratamiento antirretroviral y fracaso virológico.



Por el contrario, está demostrado que una pobre adhesión terapéutica provoca no únicamente el fracaso terapéutico (Figura 1), sino también la emergencia de mutaciones en el genoma viral durante los períodos de dosis subóptimas de medicación que confieren resistencias a los distintos fármacos antirretrovirales<sup>10</sup>. La acumulación de estas mutaciones limitará notablemente los recursos farmacológicos disponibles, hipotecando al mismo tiempo futuros esquemas de tratamiento.<sup>11</sup>.

<sup>6</sup> Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000 Jul 4;133(1):21-30.

<sup>7</sup> Tuldrà A, Fumaz CR, Ferrer MJ. Problemas de adhesión al tratamiento antirretroviral a largo plazo. *AIDS Cyber J*, 1999; 2.

<sup>8</sup> Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Botet J, Díez A. Adherence and effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Arch Int Med*, 1998; 158:1953.

<sup>9</sup> Haubrich RH, Little SJ, Currier JS. Et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS* 1999; 13: 1099-1107.

<sup>10</sup> Wainberg MA, Friedland G. Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *JAMA* 1998; 279: 1977-1983.

<sup>11</sup> Mehta S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997; 11: 1665-1670.

A pesar de que una adhesión incorrecta no es la única causa que pueda provocar dosis subóptimas de medicación, es probablemente la más relevante y su abordaje requiere una atención especial.

Finalmente, no puede olvidarse el importante coste económico de los tratamientos antirretrovirales, hecho que debe motivarnos a utilizar de forma responsable los recursos disponibles.

Contestando a la pregunta *qué factores son determinantes en la adherencia* podemos afirmar que existen factores asociados al propio paciente, otros a la enfermedad, al tratamiento antirretroviral y también al equipo socio-sanitario responsable del paciente (Figura 2).

Los efectos adversos secundarios a la terapia antirretroviral son el motivo principal de un mal cumplimiento y la causa principal de rechazo de la medicación antiviral<sup>12,13,14</sup>. La buena tolerancia al tratamiento es vital para asegurar el éxito del tratamiento a largo plazo puesto que favorece el buen cumplimiento.

Una menor complejidad de los regímenes, incluyendo el menor número de drogas posible y el menor número de tomas diarias, es otro requisito necesario para garantizar una buena adherencia, al mejorar la calidad de vida del paciente<sup>15</sup> (Figura 3).

---

<sup>12</sup> Arminio Monforte A, Cozzi Lepri A, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. *AIDS* 2000;14:499-507.

<sup>13</sup> Mocroft A, Youle M, Moore A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS*. 2001;15(2):185-94.

<sup>14</sup> SelikRM, Byers RH, Dworkin MS. Trends in Diseases Reported on U.S. Death Certificates That Mentioned HIV Infection, 1987–1999. *JAIDS* 2002;29:378-387.

<sup>15</sup> Claxton. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-1310.

Figura 2. Factores que influyen en la adherencia. Adaptado de Knobel H.

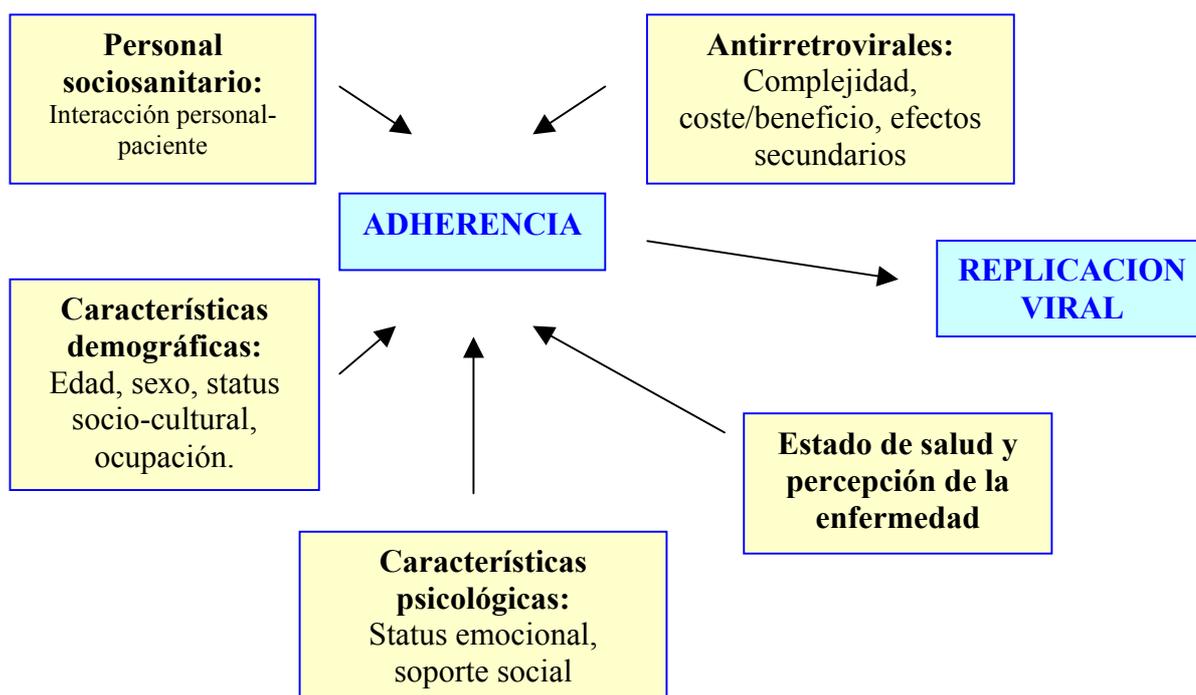
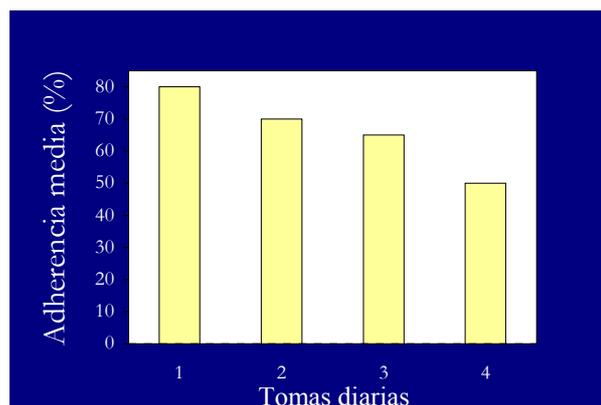


Figura 3. Adherencia frente al número de tomas diarias. Claxton. Clin Ther 2001;23:1296-1310.



Ante estos resultados, la combinación antirretroviral ideal siempre debería ser la menos compleja y la menos tóxica, sin sacrificar la potencia antiviral. Esta elección es factible y, por lo general, fácil de lograr en los pacientes nunca o poco expuestos a los tratamientos antivirales ya que existe un mayor número de combinaciones disponibles. Sin embargo, la situación se complica cuando el sujeto ya ha fracasado o intolerado múltiples fármacos. En este caso, al clínico se le plantea una difícil decisión ya que el número de combinaciones posibles se reduce de tal modo que, en ocasiones, es preciso sacrificar uno o varios de los objetivos citados anteriormente, potencia, comodidad o tolerancia. Es decir, debe elegirse entre una adecuada potencia antiviral o una mayor calidad de vida. Por el contrario, nunca debe tolerarse una mala adherencia. Es por ello que esta decisión debe individualizarse para cada sujeto y éste debe aprobar la elección para asegurar un cumplimiento correcto. La monitorización estrecha de los pacientes es fundamental para lograr el éxito.

La elevada exigencia en cuanto al estricto cumplimiento de la terapia ha obligado a desarrollar estrategias para mejorar la adhesión, sin que por el momento existan estudios concluyentes que puedan demostrar la superioridad de determinadas intervenciones sobre otras. Los resultados de algunos trabajos centrados en la asistencia hospitalaria podrían indicar un camino a seguir<sup>16,17</sup>, mientras otras estrategias como las intervenciones de terapia directamente observada (TDO)

---

<sup>16</sup> Arnsten J, Demas P, Gourevitch M, et al. Adherence and viral load in HIV-infected drug users: comparison of self-report and medication event monitors (MEMS). 7th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections. San Francisco, 2000. Abstract 69.

<sup>17</sup> Tuldrà A, Fumaz C, Ferrer MJ; et al. Prospective, randomised two-arms controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:221-228.

tendrían resultados más limitados fuera de los ensayos clínicos<sup>18</sup>. Es decir, que el desarrollo de intervenciones precisas para la mejora o el mantenimiento de la adhesión, especialmente a largo plazo, sigue siendo todavía una asignatura pendiente de resolución. Bien es verdad que trabajos ya publicados demuestran que pautas más simplificadas, menos complejas, pueden ser una buena estrategia para mantener un cumplimiento correcto del tratamiento a largo plazo al mejorar la calidad de vida<sup>19</sup>.

---

<sup>18</sup> Mitty JA, Mckenzie M, Stenzel M, et al. Modified Directly Observed Therapy for treatment of Human Immunodeficiency Virus. JAMA, 1999; 282: 1334.

<sup>19</sup> Negredo E, Ribera E, Viciano P, et al. QD multicenter Study: simplification therapy with once-daily nevirapine+DDI+TDF (tenofovir). XIV International AIDS conference. Barcelona 2002. Latebreaker PeB9017.

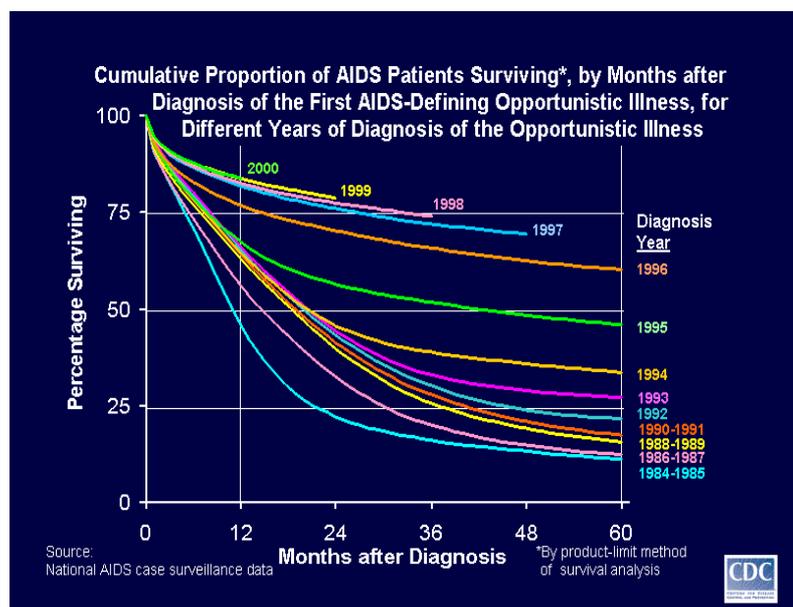
**3. Reacciones adversas a largo plazo asociadas al tratamiento  
antirretroviral.**

**Síndrome de lipodistrofia,  
Alteraciones del metabolismo lipídico y  
Resistencia a la insulina**

Eficacia versus toxicidad a largo plazo.

La comercialización de los inhibidores de la proteasa y la instauración de la terapia antirretroviral altamente eficaz, también conocida como terapia “HAART”, significó un cambio drástico en la evolución de la infección por el VIH entre mitades y finales de la década de los 90. Estas combinaciones, que inicialmente incluían dos análogos a nucleósidos y un inhibidor de la proteasa, han conseguido controlar la replicación del VIH permitiendo la restauración del sistema inmune y la cronificación de la infección, así como la casi desaparición de las enfermedades oportunistas en los pacientes tratados<sup>20</sup> (Figura 1).

Figura 1. Supervivencia tras el diagnóstico de SIDA según el año de diagnóstico.



Sin embargo, si bien la terapia “HAART” ha reducido drásticamente la morbilidad y la mortalidad relativas al SIDA, el hecho de mantener la terapia de forma indefinida ha favorecido la aparición de efectos indeseables a largo plazo que han oscurecido

<sup>20</sup> Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy. The end of the opportunism?. JAMA 1998; 280: 72-77

el positivo impacto producido al inicio. No cabe duda de que la balanza se decanta a favor de los efectos beneficiosos de la terapia "HAART", pero también es innegable que los efectos adversos de la misma tienen una repercusión importante sobre los pacientes. A menudo, estos efectos adversos son los que ocasionan un mal cumplimiento del tratamiento por un rechazo del mismo. Esto, a su vez, conduce a presentar niveles plasmáticos subóptimos de los fármacos, lo que favorece la aparición de resistencias y conlleva al fracaso virológico.

Hasta la introducción de estas combinaciones, el pronóstico de los pacientes con infección por el VIH era tan infausto que se desconocían las complicaciones a largo plazo secundarias a estas terapias o no eran motivo de preocupación entre el personal sanitario responsable y los propios pacientes.

Entre los efectos secundarios que en la actualidad están motivando más estudios destacan los cambios en la redistribución de la grasa corporal, las alteraciones del metabolismo lipídico y la resistencia a la insulina.

### **3.1- Síndrome de Lipodistrofia**

Los síndromes lipodistróficos son un grupo heterogéneo de enfermedades de etiología parcialmente desconocida tales como la lipodistrofia parcial o síndrome de Dunnigan, la lipodistrofia congénita generalizada o síndrome de Berardinelli-Seip y la lipodistrofia adquirida o síndrome de Lawrence. Hacia 1998 se describió una nueva forma adquirida de lipodistrofia en pacientes con infección por el VIH,

caracterizada por una redistribución anómala de la grasa corporal y frecuentemente asociada a hiperlipidemia y resistencia insulínica<sup>21,22,23,24</sup>.

*a). Descripción del síndrome.*

Rápidamente pudo constatar que el síndrome podía presentar distintas formas clínicas y mientras en algunos pacientes predominaba el acúmulo de grasa en el abdomen o en las mamas en las mujeres o se depositaba en forma de “joroba de búfalo”, otros, en cambio, presentaban una lipoatrofia o desaparición del tejido graso subcutáneo en la cara (bolsa de Bichat), extremidades y nalgas. Sin embargo, el fenotipo más común es el mixto, es decir, la combinación de lipo-acumulación y de lipo-atrofia, puesto que mayoritariamente los pacientes reciben al mismo tiempo ambas familias antirretrovirales que están implicadas en el proceso. Asimismo, algunos casos se asocian a trastornos del metabolismo lipídico.

Ocasionalmente los cambios morfológicos pueden ser tan severos que favorecen la aparición de patología asociada tal como dolor en la zona cervical posterior, hernia umbilical, dolor asociado al aumento mamario, entre otras. En otros casos, predominantemente si la afectación es a nivel facial, la lipodistrofia puede estigmatizar dramáticamente al individuo y conllevar patología psicológica-psiquiátrica secundaria al rechazo familiar, social o laboral.

---

<sup>21</sup> Lo JC., Mulligan K., Tai WW et al. Búfalo hump in men with HIV infection. *Lancet* 1998;351:867-870.

<sup>22</sup> Miller KD., Jones E., Yanoski JA et al. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of Indinavir. *Lancet* 1998;351: 871-875.

<sup>23</sup> Carr A., Samaras K., Burton S et al. A síndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:F51-F58.

<sup>24</sup> Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann R, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-2099.

*b). Prevalencia del síndrome.*

A pesar de que la lipodistrofia fue identificada hace ya 5 años, todavía no existe una definición precisa del síndrome de lipodistrofia asociada al tratamiento antirretroviral y, en consecuencia, se desconoce su prevalencia exacta por la diversidad metodológica de los distintos trabajos. Este es el motivo por el cual se han publicado valores tan dispersos de incidencias según los estudios: acúmulo en la región dorso-cervical del 2 al 5%, aumento de mamas del 1 al 37%, acúmulo abdominal del 1 al 56%, lipoatrofia facial del 1 al 24% y lipoatrofia en extremidades del 6 al 11%<sup>25</sup>.

En general, pero, se estima que a partir de los 12-18 meses de tratamiento entre un 10-20% de los enfermos presentarán alteraciones compatibles con lipodistrofia, aunque la prevalencia puede aumentar hasta alcanzar un 50% al cabo de 36 meses de mantener la terapia con IPs.

*c). Diagnóstico del síndrome.*

El diagnóstico de lipodistrofia es básicamente clínico pero puede complementarse con el examen físico y las mediciones antropométricas. Asimismo, el contenido de grasa corporal puede ser cuantificado mediante distintas técnicas.

Una de las más sencillas y baratas es la bioimpedancia eléctrica pero presenta un inconveniente que limita su utilidad para la determinación de los cambios de grasa corporal regional puesto que calcula la grasa corporal total.

La DEXA (absorciometría por rayos X de doble energía) es el método más usado en los distintos estudios sobre lipodistrofia y mide la absorción diferencial de 2 rayos de

---

<sup>25</sup> Safrin S and Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. AIDS 1999;13:2493-2505.

distinta energía. Cuantifica el hueso, el músculo y la grasa según las distintas densidades, ofreciendo las mediciones de forma regional pero sin poder separar la grasa visceral, al ser una técnica bidimensional.

Para ello disponemos de la tomografía computerizada y de la resonancia nuclear magnética, aunque estas técnicas incrementan significativamente el coste.

El área facial es la región cuya cuantificación de la grasa es más difícil de determinar y que hasta el día de hoy su control ha sido únicamente clínico, mediante la valoración subjetiva del médico y del propio paciente. Sin embargo, más recientemente se han presentado datos sobre el estudio de la lipotrofia en esta región mediante ecografía<sup>26</sup>.

Hasta el momento, pero, ninguna de estas técnicas se solicita de forma rutinaria para el manejo de los pacientes con infección por el VIH a no ser que formen parte de estudios clínicos.

Actualmente están en vías de publicación los resultados de un estudio multicéntrico, randomizado, de cerca de 800 pacientes (417 casos y 371 controles) (An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults. A Carr on behalf of the HIV lipodystrophy case definition study group; pendiente publicación). El propósito de este trabajo ha sido establecer una definición unánime de lipodistrofia que permita unificar los criterios en todos los estudios y así determinar de forma más fiable la prevalencia, la patogénesis y los factores de riesgo del síndrome, así como su prevención y tratamiento. Con un modelo de 10 variables, *epidemiológicas* (edad, sexo, duración infección por el VIH, estadio de la infección), *analíticas* (colesterol HDL, anion gap), *medidas antropométricas* y por técnicas de imagen, *DEXA* y *TAC*, (índices cintura/cadera , grasa truncal/periférica y grasa intra/extra-abdominal, así

---

<sup>26</sup> Martínez E, Bianchi L, García-Viejo MA, Bru C, Gatell JM. Sonographic assessment of regional fat in HIV-1-infected people. Lancet 2000; 356:1412-1413.

como el porcentaje de grasa en extremidades inferiores), se ha obtenido una sensibilidad del 79% y una especificidad del 80% para el diagnóstico de lipodistrofia, que disminuyen considerablemente si se simplifica el modelo. Este sistema de puntuación está disponible en: <http://www.med.unsw.edu.au/nchecr>.

*d). Etiología del síndrome (la patogenia será discutida en el capítulo siguiente).*

La asociación temporal entre la aparición de estos trastornos y el uso de los IPs fue lo que inicialmente hizo pensar que esta familia de antirretrovirales eran los únicos causantes del síndrome. No obstante, otras series han demostrado la presencia de cambios similares en pacientes que no habían recibido esta familia antirretroviral<sup>27</sup>, llevando a la conclusión que los IPs no son el determinante único de los cambios en la redistribución de la grasa (ver apartado *Mecanismos etiopatogénicos*). Hay datos que apoyan la teoría que la combinación de ambas familias de antirretrovirales, los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos (ITIAN) y los IPs, aumentan significativamente el riesgo de lipodistrofia comparado con el de cada familia por separado<sup>28,29</sup>. En un grupo de pacientes pertenecientes al estudio Prometheus se observó un aumento del riesgo de desarrollar cambios en la grasa corporal de 5 veces tras añadir estavudina a una terapia estable con ritonavir más saquinavir<sup>28</sup>.

---

<sup>27</sup> Madge S, Kinloch-DeLoes S, Tyrer M, Johnson MA. Lipodystrophy in patients naive to protease inhibitors. *AIDS* 1999;13:735-737.

<sup>28</sup> Gisolf EH, Jurriaans S, Pelgrom J, et al. (Prometheus Study group). The effect of treatment intensification in HIV-infection: a study comparing treatment with ritonavir/saquinavir and ritonavir/saquinavir/stavudine. *AIDS* 2000;14:405-413.

<sup>29</sup> Van de Valk M, Gisolf EH, Reiss P et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:847-855.

Aunque no existen marcadores claros predictores de riesgo de lipodistrofia, análisis multivariantes estudiando cohortes amplias determinan un riesgo más elevado entre las mujeres, respecto a los hombres; entre los homosexuales y heterosexuales, respecto a los adictos a drogas por vía parenteral; entre los sujetos de edad más avanzada y los que han recibido mayor tiempo de exposición a los antirretrovirales, sin detectar ningún marcador virológico ni inmunológico<sup>30</sup>. Otros trabajos añaden el tiempo acumulativo con nucleósidos, principalmente con estavudina, como factor de riesgo para lipoatrofia y a los IPs como factores agravantes de la lipodistrofia<sup>31,32,33</sup>. Esto lleva a especular que el tratamiento antirretroviral y la duración del mismo son factores determinantes para el desarrollo de estas alteraciones pero no suficientes. Coexisten otros factores no farmacológicos propios del paciente y del virus que determinan que ciertos pacientes presenten estos trastornos mientras que otros no e influyen en la forma clínica de presentación o incluso en la gravedad del síndrome.

### **3.2- Trastornos del metabolismo lipídico.**

Las alteraciones metabólicas, caracterizadas principalmente por una hipercolesterolemia y/o una hipertrigliceridemia ya fueron descritas previamente a la

---

<sup>30</sup> Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001;357:592-598.

<sup>31</sup> Mallal SA, John M, Moore CB, James IR and McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000;14:1309-1316.

<sup>32</sup> Chene G, Angelini E, Cotte L et al. Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002;34:649-657.

introducción de las combinaciones “HAART”<sup>34</sup>. Ya en esta época se describieron decrementos del colesterol HDL en fases muy tempranas de la infección, seguidos de incrementos del colesterol LDL y reducción del tamaño de estas partículas. En la etapa de SIDA se observaría un aumento de los triglicéridos, como consecuencia de una elevación de las VLDL<sup>35</sup>. En este trastorno y secundariamente a una respuesta no específica a una infección crónica, estarían implicadas las citoquinas IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , puesto que existe una buena correlación entre las concentraciones plasmáticas de estos factores y de los niveles de triglicéridos<sup>36</sup>.

Sin embargo, la instauración de las terapias altamente eficaces ha aumentado la incidencia de dislipemia en este colectivo, pasando a ser mucho más relevante. Este hecho junto con su similitud con el síndrome X o síndrome metabólico múltiple, caracterizado por una obesidad central-visceral, hiperlipidemia, resistencia a la insulina, hipertensión arterial e hiperuricemia y por conferir un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular, hace pensar que los cambios metabólicos propios de los pacientes tratados con antirretrovirales puedan inducir patología cardiovascular a largo plazo.

*a). Descripción de la dislipemia secundaria a los antirretrovirales y su prevalencia.*

El perfil lipídico más frecuentemente observado en los pacientes con infección por el VIH en tratamiento con “HAART” es una hipercolesterolemia, con aumento del colesterol-LDL y VLDL, junto con hipertrigliceridemia.

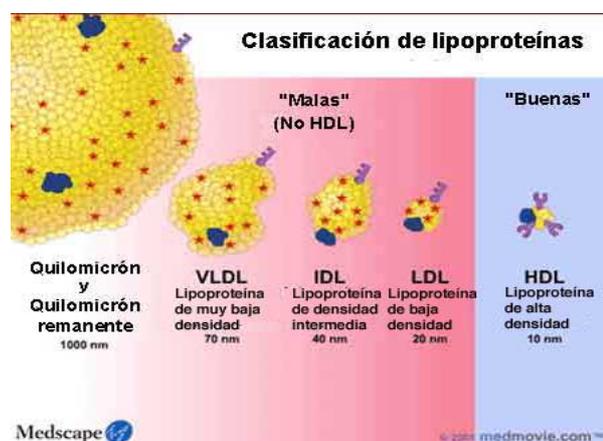
---

<sup>33</sup> Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. AIDS 1999;13:1659-67

<sup>34</sup> Grunfeld C, Feingold KR. Seminars in medicine of the Beth Israel hospital, Boston. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1992;327:329-337.

<sup>35</sup> Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson Jr RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1989;86:27-31

Figura 2. Clasificación de las lipoproteínas.



Múltiples grupos han descrito diferencias considerables en los valores de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL entre los sujetos en terapia con IPs y aquellos que no recibían IPs<sup>24,37,38</sup>. En un estudio llevado a cabo por Carr y sus colaboradores, los triglicéridos y el colesterol fueron un 106% y un 31%, respectivamente, más elevados en el grupo con IPs, mientras que no se encontraron diferencias en el colesterol HDL<sup>24</sup>. El grupo de Behrens además observaría un aumento del colesterol LDL entre los pacientes tratados con IPs<sup>37</sup>.

Se ha calculado que la prevalencia de la dislipemia entre los pacientes en tratamiento antirretroviral sería del 30 al 40%<sup>39,40</sup>, siendo más común entre los enfermos con lipodistrofia.

<sup>36</sup> Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, et al. Lipids, lipoprotein, triglyceride clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045-1052.

<sup>37</sup> Behrens G, Dejam A, Schmidt H et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13:F63-F70.

<sup>38</sup> Mulligan K, Grundfeld C, Tai VW et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:35-43.

<sup>39</sup> Kingsley L, Smit E, Riddler S et al. Prevalence of lipodystrophy and metabolic abnormalities in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 2001. Abstract 538.

<sup>40</sup> Romeu J, Sirera G, Rego MJ, et al. Cumulative risk for developing hyperlipidemia in HIV infected patients treated with protease inhibitors. 39<sup>th</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy 1999. Abstract 1293.

Las alteraciones lipídicas secundarias al tratamiento antirretroviral suelen aparecer más precozmente que los cambios corporales, observándose ya cambios a las pocas semanas tras la instauración de la terapia "HAART"<sup>41,42</sup>. El seguimiento de una cohorte de 37 pacientes con primoinfección por VIH que iniciaron terapia antirretroviral (12 de ellos incluyendo saquinavir y 25 incluyendo ritonavir + saquinavir), demuestra un incremento de los triglicéridos y del colesterol ya en los primeros 6 meses de tratamiento en el grupo con ritonavir + saquinavir (incremento medio de triglicéridos de 120 mg/dl y de colesterol de 58 mg/dl)<sup>41</sup>.

*b). Etiología de la dislipemia secundaria a los antirretrovirales (la patogenia será discutida en el capítulo siguiente).*

Estos cambios lipídicos junto con otros cambios metabólicos, tales como la resistencia a la insulina y la hiperglicemia, han sido asociados claramente a las combinaciones con IPs. Esta dislipemia asociada a la terapia "HAART" fue inicialmente descrita para el ritonavir<sup>43</sup>. En un estudio inicial con este antirretroviral se detectaron incrementos mayores del 200% de los niveles plasmáticos de triglicéridos acompañados de aumentos del 30-40% del colesterol total tras una semana de tratamiento con ritonavir más nucleosidos<sup>43</sup>. Estos resultados se confirmarían posteriormente en numerosos estudios y a su vez que se demostraría que el efecto del ritonavir sobre los lípidos no es específico para la población con

---

<sup>41</sup> Capiluppi B, Giuffreda D, Sciandra M, Marroni M, Tambussi G and Lazzarin A. Metabolic disorders in a cohort of patients treated with highly aggressive antiretroviral therapies during primary HIV-1 infection. AIDS 2000;14:1861-1862

<sup>42</sup> Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activity in normal subjects. AIDS 2000;14:51-57.

<sup>43</sup> Danner SA, Carr A, Leonard JM et al. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. N Engl J Med 1995;333:1528-1533.

infección por VIH ya que alteraciones lipídicas similares aparecerían también en un grupo de 11 voluntarios sanos tras recibir 2 semanas de ritonavir<sup>42</sup>.

No obstante, el efecto sobre el metabolismo lipídico es diferente para los distintos IPs. En este sentido, atazanavir sería un nuevo IP al cual no se le atribuye ningún efecto sobre los lípidos<sup>44</sup> mientras que lopinavir, en combinación con ritonavir, y amprenavir frecuentemente inducen trastornos lipídicos tras pocas semanas de tratamiento<sup>45,46</sup>.

En cambio, existe controversia sobre si los análogos a nucleósidos tienen algún efecto sobre el metabolismo lipídico. Algunos autores descartan cambios metabólicos tras la instauración de combinaciones sin IPs mientras, a su vez, otros trabajos hipotetizan que los ITIANs podrían tener un papel independiente sobre los lípidos al observar trastornos en el metabolismo lipídico asociados a los análogos a nucleósidos<sup>27-29,33,47</sup>. En tal caso, la afectación de los lípidos secundaria a los análogos a nucleósidos parece mucho menos marcada que cuando se incluyen IPs. Por otro lado y al contrario de lo que ocurre con los IPs, los inhibidores de la proteasa inversa no análogos a nucleósidos (ITINAN) podrían tener un efecto beneficioso sobre el metabolismo lipídico. Este punto se discutirá más extensamente a lo largo de los capítulos siguientes.

---

<sup>44</sup>Pillero PJ., Cahn P., Pantaleo G et al. Atazanavir: a once-daily protease inhibitor with a superior lipid profile. Results of clinical trials beyond week 48. 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2002. Abstract 706.

<sup>45</sup>Murphy RL, Brun S, Hicks C, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48-week results. AIDS 2001;15:1-9.

<sup>46</sup>Dubé MP, Qian D, Edmonson-Melancon M et al. Prospective, intensive study of metabolic changes associated with 48 weeks of amprenavir-based therapy. Clin Infect Dis 2002;35 (in pres).

<sup>47</sup>Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HI nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. AIDS 2000;14:F25-F32.

Tabla 1. Dislipemia en pacientes en terapia antirretroviral. Resultados del Estudio D:A:D (Data collection on adverse events of anti-HIV-drugs).

<b>mmol/l</b>	<b>TG</b> <b>&gt; 2.3</b>	<b>Chol</b> <b>&gt; 6.2</b>	<b>LDL-Chol</b> <b>&gt; 3.4</b>	<b>HDL-Chol</b> <b>&lt; 0.9</b>
mg/dl	> 200	> 240	> 130	< 35
Naïve	15	7	31	23
ITIAN	22	9	37	22
ITIAN + IP	39	26	58	23
ITIAN + ITINAN	32	22	54	16
ITIAN + IP + ITINAN	54	43	68	22

Aunque el efecto de estos fármacos sobre los lípidos es impredecible y no existen claros factores de riesgo para el desarrollo de dislipemia secundaria a los antirretrovirales, algún trabajo ha demostrado una asociación positiva entre la carga viral y el aumento de triglicéridos, resultados que estarían de acuerdo con los datos descritos en la era pre-“HAART”, aunque deberían confirmarse.

La existencia de asociación o no entre estos trastornos metabólicos y los cambios en la redistribución de la grasa corporal es otro tema en debate ya que han sido publicados resultados dispares sobre esta vinculación. Autores como Carr y sus colaboradores hallaron unos valores más altos de triglicéridos, péptido C e insulina entre los pacientes en tratamiento con IPs y lipodistrofia que entre los que no presentaban lipodistrofia<sup>24</sup>, mientras otros sólo consideran factor determinante al tratamiento con IPs, independientemente de la existencia de alteraciones de la grasa corporal<sup>48</sup>.

<sup>48</sup> Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. AIDS 1999;13:465-471.

### 3.3- Trastornos en el metabolismo de la glucosa y resistencia insulínica

Previamente a la introducción de los IPs los incrementos de la glicemia y la resistencia a la insulina, definida como la elevación del ratio insulina/glucosa en ayunas, no habían sido descritos entre la población con infección por VIH.

Tras el uso de los IPs existe una clara y creciente evidencia de alteraciones en la homeostasis de la glucosa<sup>49,50,51</sup>, principalmente entre los sujetos con lipodistrofia, relacionadas con el efecto directo de los antirretrovirales así como con los trastornos propios de la redistribución de la grasa corporal.

#### *a). Prevalencia de las alteraciones del metabolismo de la glucosa.*

Diversos estudios nos orientan sobre la frecuencia con que estas alteraciones aparecen en esta población.

En uno de ellos los autores compararon la aparición de trastornos en el metabolismo de la glucosa entre sujetos en terapia con IPs y sujetos sin IPs; un 46% de los 38 pacientes en tratamiento con IPs presentaron intolerancia a la glucosa en el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) y un 13% cumplía criterios de diabetes mellitus, mientras que en el grupo de 17 pacientes sin IPs<sup>52</sup> sólo un

---

<sup>49</sup> Dube MP, Johnson DL, Currier JS, Ledom Jm,. Protease inhibitor-associated hyperglycaemia. Lancet 1997;350:713-714.

<sup>50</sup> Eastone JA, Decker CF. New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitors. Ann Intern Med 1997;127:948.

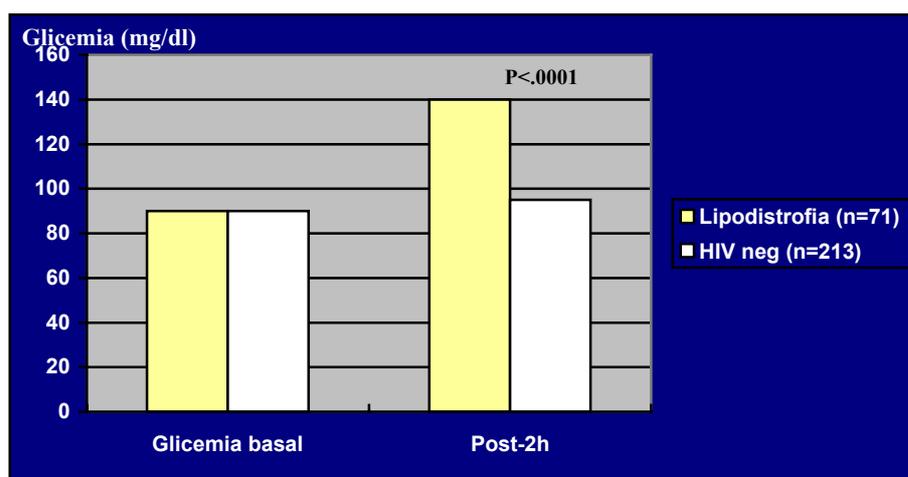
<sup>51</sup> Carr A, Samaras K, Burton S, et al. Walli R, Herfort O, Michl GM et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1 infected patients. AIDS 1998;12:F167-F173.

<sup>52</sup> Behrens G, Dejam A, Schimdt H et al, Impaired glucosa tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. AIDS 1999; 13:F63-F70.

24% del grupo mostraron alteraciones en el TTOG y no se detectó ningún caso de diabetes.

Considerando como grupo control a sujetos sin infección por el VIH, Hadigan y colaboradores compararon la glicemia en ayunas y tras 2 horas de 75 gr. de glucosa en pacientes con lipodistrofia y en sujetos de la cohorte de Framingham, HIV negativos, de la misma edad y con el mismo índice de masa corporal<sup>53</sup>. Mientras la glicemia basal fue normal en todos los individuos, se detectaron valores significativamente más elevados de la glucosa a las 2 horas en los pacientes con lipodistrofia. Un 35% de los pacientes de este grupo presentaron alteraciones en el test de la glucosa, mientras que sólo fueron un 5% en el grupo control, así como un 8% de los pacientes en el grupo con lipodistrofia presentaron criterios de diabetes mellitus (glicemia >200 mg/dl a las 2 h tras 75g de glucosa), comparado con un 0.5% en el grupo control.

Figura 3. Tolerancia a la glucosa en pacientes con lipodistrofia. Hadigan. Clin Infect Dis 2001;32:139.



<sup>53</sup> Hadigan C, Meigs JB, Corcora C et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. Clin Infect Dis 2001;32:130-139.

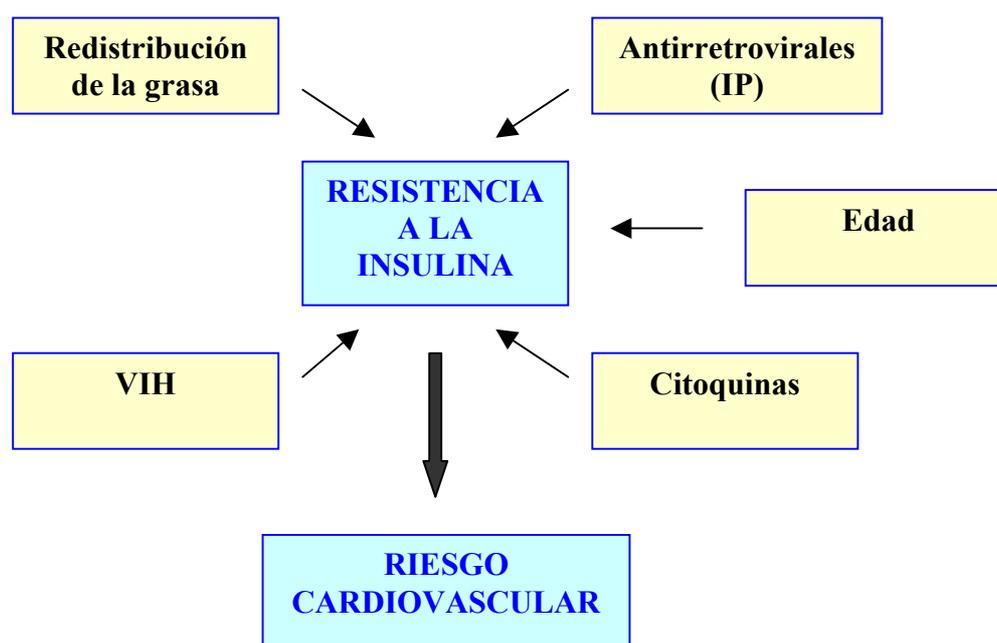
Afortunadamente el diagnóstico de diabetes mellitus secundario a la terapia antirretroviral es mucho menos frecuente que el de intolerancia a la glucosa, aunque más elevado de lo esperado comparado con la población general.

*b). Etiopatogenia de las alteraciones del metabolismo de la glucosa.*

Diferentes factores pueden contribuir a la aparición de resistencia a la insulina en estos individuos. Ha sido propuesta una reducción de la sensibilidad a la insulina inducida por el tratamiento con IPs, llevando a la intolerancia a la glucosa y en algunos casos a diabetes mellitus.

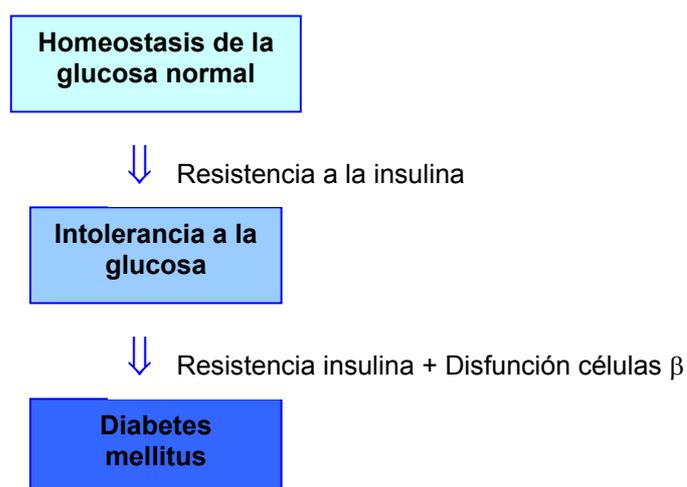
Asimismo, las alteraciones de la grasa corporal *per se* presentes en muchos de estos sujetos, incluyendo el acúmulo de tejido adiposo truncal y la pérdida de grasa subcutánea, podrían contribuir también a la resistencia a la insulina.

Figura 4. Mecanismos potenciales de resistencia a la insulina en pacientes con infección por VIH.



Se ha podido demostrar que en pacientes bajo terapia con IPs la respuesta insulínica en el TTOG está aumentada y retardada, mientras que un rápido aumento de secreción de insulina se observa ya en la primera fase de la curva en los pacientes sin IPs<sup>54</sup>. Del mismo modo, los niveles de proinsulina también están significativamente más elevados en los pacientes con IPs, indicando una disfunción de las células beta<sup>52</sup>.

Figura 5. Alteraciones del metabolismo de la glucosa. Adaptación Walli et al.



Estos resultados han sido confirmados con datos recientes en individuos sanos. Noor y colaboradores detectan resistencia a la insulina en sujetos sin infección por el virus tras 4 semanas de terapia con indinavir<sup>55</sup>, uno de los IPs al cual se le

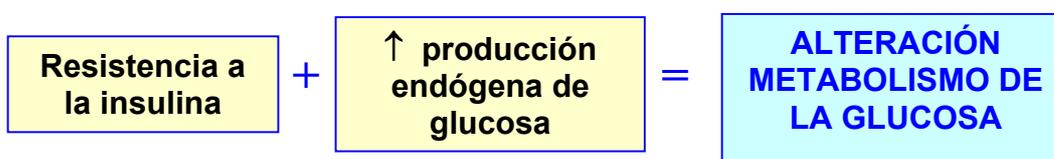
<sup>54</sup> Walli R, Herford O, Michl GM et al. Treatment with PI associated with peripheral insulin resistance and impaired glucose tolerance in HIV-1 infected patients. *AIDS* 1999;12:F167-F173.

<sup>55</sup> Noor M, Lo JC, Mulligan K et al. Metabolic effect of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001;15:11-18.

atribuye mayor efecto sobre el metabolismo de la glucosa, o incluso tras una dosis única de indinavir (la sensibilidad de los tejidos a la insulina descendió un 20%)<sup>56</sup>.

Una nueva hipótesis se añade a los resultados citados anteriormente. Van de Valk y colaboradores estudiaron en este caso a un grupo de 6 pacientes en tratamiento con IPs y con lipodistrofia, comparando con 6 voluntarios sanos<sup>57</sup>. Detectaron, no sólo una disminución de la sensibilidad a la insulina, sino también un aumento de la producción endógena de glucosa (medido durante clampaje euglicémico hiperinsulinémico) y de la lipólisis, reflejado por una elevada concentración de ácidos grasos libres, en el grupo con IPs y lipodistrofia.

Figura 6. Mecanismo de las alteraciones del metabolismo de la glucosa. Adaptación de Van der Valk.



La vía responsable por la cual parece que los IPs provocan la resistencia a la insulina es por el bloqueo del canal transportador de la glucosa a la célula mediada por la insulina. Murata y colaboradores observaron un bloqueo del 50% de la isoforma Glut 4, encargada de este transporte<sup>58</sup>. Esto significa un aumento de glucosa en el torrente sanguíneo por cuyo motivo aumenta más la insulina perpetuando la resistencia a la insulina.

<sup>56</sup> Noor M, Seneviratne T, Aweeke FT et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulate glucose disposal in human: a randomized, placebo-controlled study. AIDS 2002;16:F1-F6.

<sup>57</sup> Van der Valk M, Bisschop PH, Romijn A, et al Lipodystrophy in HIV-1 positive patients is associated with insuline resístanse in múltiple metabolic pathways. AIDS 2001;15:2093-2100.

A pesar de que el TTOG no forma parte del control habitual en el manejo de los pacientes en terapia antirretroviral, se aconseja su práctica en aquellos pacientes con factores de riesgo de intolerancia a la glucosa tales como obesidad, glicemia en ayunas alterada o antecedentes familiares de diabetes mellitus, entre otros.

Las troglitazonas, agentes sensibilizadores de la insulina (agonistas de la PPAR  $\gamma$ , aumentan el transporte de la glucosa y la adipogénesis), podrían jugar un papel importante en el tratamiento de estos trastornos. En este sentido, sólo cabe esperar los resultados de estudios que están en marcha cuyo objetivo es el describir el efecto de las troglitazonas sobre estos trastornos en la población con infección por el VIH.

---

<sup>58</sup> Murata H, Hruz PW, Muekler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut 4 at physiologic concentrations. AIDS 2002;16:859-863.

#### **4. Mecanismos patogénicos de los trastornos metabólicos-morfológicos.**

#### 4.1- Mecanismos patogénicos de los trastornos lipídicos

Sobre la patogenia de la dislipemia se están barajando diferentes hipótesis.

La primera, postulada por Carr y sus colaboradores, sugería que los IPs inhibían a determinadas proteínas humanas involucradas en el **metabolismo lipídico** (proteína asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad-LDL- o LRP y proteína ligadora de ácido retinoico citoplásmico tipo 1 o CRABP-1) dada su gran similitud con la zona catalítica de la proteasa del virus a la cual se unen los IPs<sup>59</sup>.

El complejo LRP es un receptor hepático y endotelial, que interviene en el aclaramiento de quilomicrones post-pandiales, con la lipoprotein lipasa. Este enzima permite el paso de triglicéridos circulantes a ácidos grasos libres, los cuales entrarán en el adipocito y se almacenarán. En condiciones normales, las fracciones lipídicas elevadas en la fase post-prandial, serían aclaradas de la circulación periférica por la lipoprotein lipasa, pasando los ácidos grasos al tejido adiposo donde se almacenarán en forma de triglicéridos. Sin embargo, la inhibición del LRP conduciría al descenso de la lipoprotein lipasa a nivel endotelial y hepático. Esto podría explicar un retraso en la eliminación de los lípidos y lipoproteínas de la circulación sanguínea, con el consiguiente aumento plasmático de triglicéridos y colesterol acompañado de resistencia a la insulina y aumento de los ácidos grasos libres. Sin embargo, estudios en experimentación animal pondría en duda esta teoría al no detectar afectación en el aclaramiento de estas partículas en ratas tratadas con IPs.

---

<sup>59</sup> Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;351:1881-1883.

A su vez, a nivel del adipocito la inhibición de la proteína ligadora del ácido retinoico tipo 1 o CRABP-1 disminuiría la síntesis de ácido 9-cis retinoico, interfiriendo en la **diferenciación del adipocito** y en la apoptosis puesto que el ácido 9-cis retinoico es un activador de factores nucleares que regulan estos procesos tales como el receptor retinoico X (RXR) y el receptor proliferador del peroxisoma activado tipo gamma (PPAR- $\gamma$ ). Este último receptor (PPAR) se expresa mayoritariamente en la grasa periférica y en mucho menor grado en la central, lo cual podría explicar la atrofia periférica en estos pacientes. A todo ello se añade que el citocromo P450 3a es el único enzima que interviene en el paso de ácido retinoico a ácido 9-cis retinoico, el cual puede ser fácilmente inhibido por los IPs. ¿Podría esto explicar que el ritonavir sea uno de los IPs más involucrado en la lipodistrofia, puesto que es uno de los mayores inhibidores del citocromo?.

Esta última teoría sobre la acción de los IPs en la diferenciación del adipocito podría explicar, al menos en parte, la patogenia de la lipodistrofia secundaria a los IPs.

Por otro lado, una segunda teoría aboga que los IPs aumentarían los niveles lipídicos plasmáticos al **acelerar la producción** de partículas VLDL a nivel hepático. Diferentes trabajos apoyarían esta hipótesis. In vitro, ha sido demostrada una hiperestimulación de la producción de lipoproteínas ricas en triglicéridos por las células HepG2 secundaria a los IPs<sup>60</sup>. Complementando al anterior trabajo, otros estudios han detectado aumentos de la SREBP-1c (sterol regulatory element-

---

<sup>60</sup> Lenhard JM, Croom DK, Weiel JE, Winegar DA. HIV protease inhibitors stimulate hepatic triglyceride synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2625-2629.

binding protein), proteína que regula a los genes lipogénicos, tras el inicio de tratamiento con ritonavir<sup>61,62</sup>.

Paralelamente, se ha descrito un retraso en la degradación de la forma activa de la SREBP-1c ya que los IPs inhiben determinadas proteasas y la actividad de la proteasoma<sup>63</sup>. Por tanto, la lipogénesis acelerada junto con una degradación intracelular retardada de la SREBP-1c, y consecuentemente de la apolipoproteína B-100, contribuirían al aumento de partículas VLDL en plasma.

Sin embargo, todos estos datos deben confirmarse puesto que más recientemente se han publicado otros trabajos de investigación básica con indinavir donde detectan descensos en la actividad de la lipoprotein lipasa y de la ácidos graso sintetasa, dependientes de la SREBP-1c/ADD-1, pero no de la LRP<sup>64,65</sup>.

Simplificando el tema, podrían definirse dos escenarios diferentes. El primero, ya citado anteriormente, defendería que el trastorno post-prandial del metabolismo lipídico secundario a los IPs conduciría a una resistencia a la insulina, mientras un escenario alternativo sería el que consideraría a la resistencia insulínica, secundaria a una inhibición de la GLUT4 (transportador de la glucosa mediado por insulina) por los IPs (ver capítulo anterior), la causante de los defectos en el metabolismo lipídico post-prandial.

---

<sup>61</sup> Kuhel DG, Woollet LA, Fichtebaum CJ, Hui DY. HIV-protease inhibitor-induced hyperlipidemia and lipodystrophy is mediated through regulation of sterol responsive element binding protein (SREBP) responsive genes. *Circulation* 2000;102(suppl II):II-360.

<sup>62</sup> Nguyen at, Gagnon AM Angel JB, Sorisky A. Ritonavir increases the level of active ADD-1/SREBP-1 protein during adipogenesis. *AIDS* 2000;14:2467-2473.

<sup>63</sup> André P, Groettrup M, Klenerman P et al. An inhibitor of HIV-1 protease modulates proteasome activity, antigen presentation, and T cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13120-13124.

<sup>64</sup> Miserez A, Muller P, Spaniol V. Indinavir inhibits sterol-regulatory element-binding protein 1c-dependent lipoprotein lipase and fatty acid synthase gene activations. *AIDS* 2002;16:1587-1594.

<sup>65</sup> Caron M, Auclair M, Vigouroux C, glorian M, Forest c and capeau J, the HIV-protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes* 2001;50:1378-1388.

Si a los ITIAN finalmente se les atribuyera un efecto sobre el metabolismo de los lípidos podría explicarse por la propia toxicidad mitocondrial secundaria a estos antirretrovirales. El adipocito básicamente utiliza la energía producida en la mitocondria para la transformación de ácidos grasos libres en triglicéridos y su almacenamiento. Si la producción de energía está disminuida por una disfunción mitocondrial, estos procesos podrían afectarse.

Aunque existe ya un gran conocimiento de los mecanismos patogénicos de estos trastornos, quedan aún muchos enigmas por descifrar.

#### **4.2- Mecanismos patogénicos de la lipodistrofia**

El mecanismo patogénico de la lipodistrofia aún no está completamente aclarado pero parece ser multifactorial y parcialmente relacionado con los mecanismos patogénicos de los trastornos metabólicos.

Una de las primeras localizaciones descritas con distribución anómala de grasa corporal fue en la zona cervical posterior o también llamada *joroba de búfalo*<sup>21</sup>. Posteriormente, el acumulo de grasa en esta zona se consideraría parte del síndrome de lipodistrofia. Su semejanza con la *joroba* que presentan los pacientes con síndrome de Cushing hizo pensar que se trataba de un cuadro de

hipercorticismo, como mecanismo etiopatogénico<sup>66</sup>. Sin embargo, trabajos ulteriores lo descartarían<sup>49</sup>.

Posteriormente aparecieron casos publicados de acúmulo de grasa en abdomen o en mamas en mujeres<sup>67,68</sup>. Estos casos presentaban una fuerte similitud con el síndrome de Madelung o lipomatosis simétrica múltiple, facilitando posteriormente el nacimiento de nuevas teorías sobre la etiopatogenia del síndrome<sup>69</sup>.

A su vez, surgiría un nuevo fenotipo entre los pacientes tratados con antirretrovirales que consistía en la pérdida del tejido adiposo subcutáneo en extremidades, nalgas y cara. Estos casos serían atribuidos a un mecanismo de apoptosis de los adipocitos subcutáneos<sup>70</sup>.

La similitud en determinados aspectos físicos y en la presencia de hiperlactatemia entre algunos pacientes con lipodistrofia y la enfermedad de Madelung, causada por una disfunción mitocondrial, hizo surgir una nueva hipótesis. En 1999, Brinkman y colaboradores explicarían los efectos adversos de los análogos a nucleósidos, incluida la lipodistrofia, por una toxicidad mitocondrial. Los ITIAN actúan inhibiendo la actividad de la polimerasa de la transcriptasa inversa del virus de la inmunodeficiencia humana. Sin embargo, también pueden tener una acción inhibitoria sobre algunas polimerasas humanas. Mientras la polimerasa  $\alpha$ , involucrada principalmente en la síntesis del DNA nuclear, es capaz de discriminar

---

<sup>66</sup> Miller K, Daly P, Sentochnick D et al. Pseudo-Cushing syndrom in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1998;27:68-72.

<sup>67</sup> Stricker R, Goldberg B, Martinez E. Fat accumulation and HIV-1 protease inhibitors. *Lancet* 1998;352:1392.

<sup>68</sup> Striker R, Conlin D, Marx M, Wiviott L. Localized adipose tissue hypertrophy in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998;27:210-220.

<sup>69</sup> Hengel RL, Geary JAM, Vuchetich MA et al. Multiple symmetrical lipomatosis associated with protease inhibitors therapy. 5<sup>th</sup> CROI. Chicago. Enero 1998. Abstract 407.

contra los análogos a nucleósidos, esta propiedad no está compartida por la polimerasa responsable de la síntesis del DNA mitocondrial, la polimerasa  $\gamma$ . La hipótesis “pol  $\gamma$ ” sostiene que los ITIAN inhiben la polimerasa  $\gamma$ , conduciendo a la inhibición de la síntesis de DNA mitocondrial y por tanto al descenso del contenido celular de DNA mitocondrial, indispensable para la codificación de algunos complejos de la cadena enzimática respiratoria. El resultado de este efecto, cuando los niveles de DNA disminuyen por debajo de niveles críticos, es la disminución de la producción de energía<sup>71</sup>.

Posteriormente nacería la versión modificada de la teoría “pol  $\gamma$ ” la cual postula que tras entrar los ITIAN en la célula por difusión pasiva y siendo posteriormente fosforilados a mono-, di- y finalmente trifosfato activo (mediante la timidin kinasa, timidilato kinasa y pirimidin difosfato kinasa), la forma trifosforilada entraría en la mitocondria y sería la que inhibiría la DNA polimerasa  $\gamma$ . De los dos análogos timidínicos, la zidovudina y la estavudina, este último sería el que en forma de trifosfato tendría mayor habilidad para entrar en la mitocondria e inhibir la polimerasa; a la dosis habitual farmacológica la zidovudina, zidovudin-trifosfato, tendría efecto sobre la polimerasa sólo muy débil<sup>72</sup>, mientras la estavudina tiene una gran facilidad para entrar en la mitocondria y gran afinidad por la polimerasa  $\gamma$ .

Diferentes grupos han demostrado un descenso del DNA mitocondrial en grasa subcutánea de individuos tratados con antirretrovirales y con lipodistrofia<sup>73,74</sup>, así

---

<sup>70</sup> Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitors-associated lipodystrophy. *AIDS* 1999;13:2261-2267.

<sup>71</sup> Brinkman K, Swetink JA, Romjin JA and Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-1115.

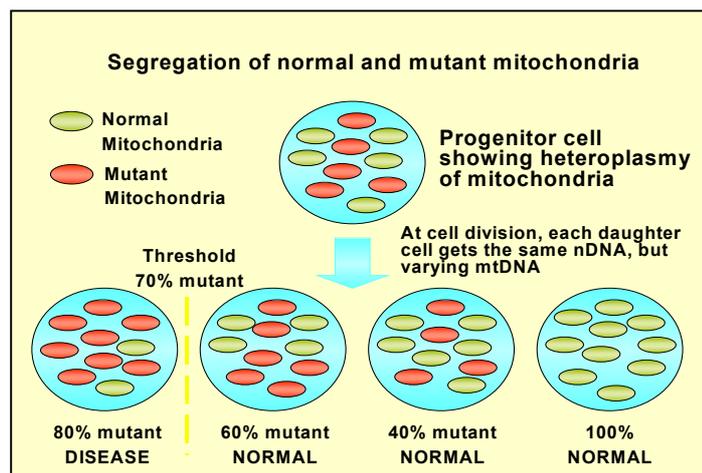
<sup>72</sup> Dolce V, Fiermonte G, Runswick MJ, Palmieri F and Walker JE. The human mitochondrial deoxynucleotide carrier and its role in the toxicity of nucleoside antivirals. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 2001;98:2284-2288.

<sup>73</sup> Walker UA, Bickel M, Lutke Volksbeck SI et al. Decrease of mitochondrial DNA contents in adipose tissue of HIV-1 infected patients treated with NRTIs. *Antiviral Therapy* 2000;5(Suppl.5):5.

como más recientemente en linfocitos periféricos en pacientes con hiperlactatemia sintomática<sup>75</sup>.

Aunque es difícil establecer un punto de corte en el decremento del DNA donde considerarlo patológico, se sabe que una disfunción sub-letal crónica en el adipocito secundaria a los ITIAN conlleva a la glicólisis, producción de ácido láctico y acúmulo de ácidos grasos, puesto que la función principal de la mitocondria en el adipocito es la síntesis de triglicéridos y su almacenamiento. Si la afectación es más grave conducirá a la muerte celular o apoptosis.

Figura 1. Proceso de división de la mitocondria.



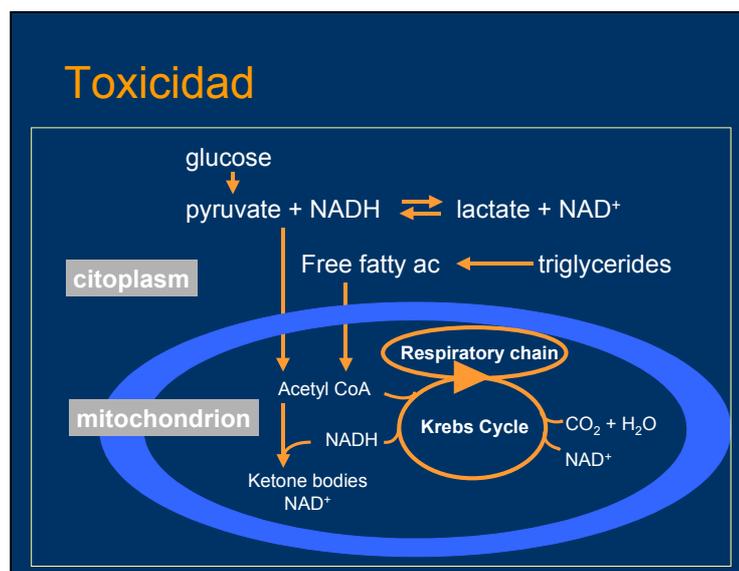
<sup>74</sup> Shikuma C, Hu N, Milne C, et al. Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected individuals with peripheral lipoatrophy. *AIDS* 2001;15:1801-1809.

<sup>75</sup> Côté H, Brumme ZL, Craib K et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV –infected patients. *N Engl J Med* 2002;346:811-820.

Adicionalmente, análisis ultraestructurales de adipocitos o de fibras musculares muestran alteraciones en el número y en la morfología de las mitocondrias<sup>71,76</sup>, que apoyarían esta teoría.

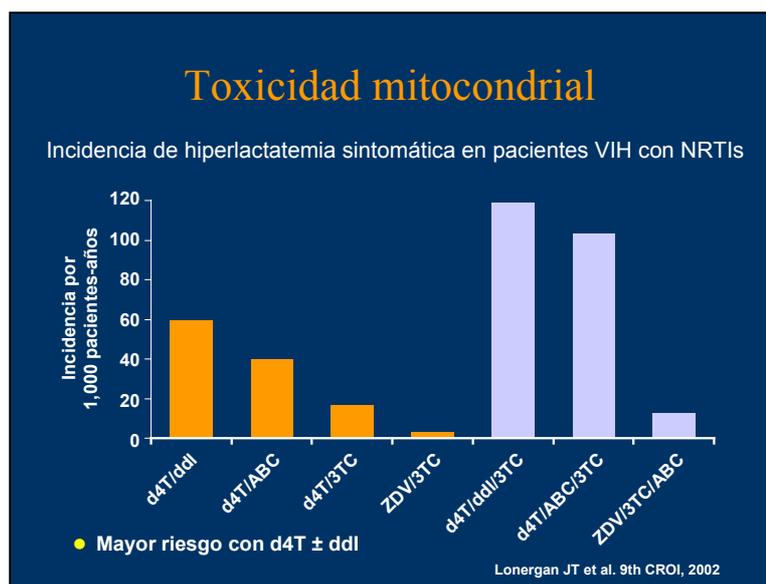
Otros hallazgos no infrecuentes entre los pacientes largamente expuestos a antirretrovirales serían la hiperlactatemia y la esteatosis hepática. Cuando existe una alteración del funcionalismo mitocondrial hay un aumento del ácido láctico. Asimismo, el acúmulo de grasa a nivel hepático, o esteatosis hepática, sería el resultado de la dificultad para metabolizar los ácidos grasos libres mediante la  $\beta$ -oxidación mitocondrial, otra manifestación de disfunción mitocondrial.

Figura 2. Fosforilación oxidativa y ciclo de Krebs.



<sup>76</sup> Negrodo E, Jiménez O, Coll J, et al. Muscle Biopsies to Identify Mitochondrial Toxicity (MT) in HIV-1 Infected Patients. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 2001. Abstract H76e.

Figura 3. Incidencia de hiperlactatemia sintomática en pacientes con ITIANs. Lonergan. 9th CROI 2002.



El “*ranking*” entre los diferentes ITIAN, establecido tras diversos estudios *in vitro* según su capacidad para inhibir la DNA polimerasa  $\gamma$ , sería ddC>ddI>d4T>3TC>ZDV>ABV. No obstante, debe tenerse en cuenta que ésta es información obtenida de estudios en determinadas células, *in vitro*, y cuyo análisis se realiza para cada fármaco en particular, entre otros factores.

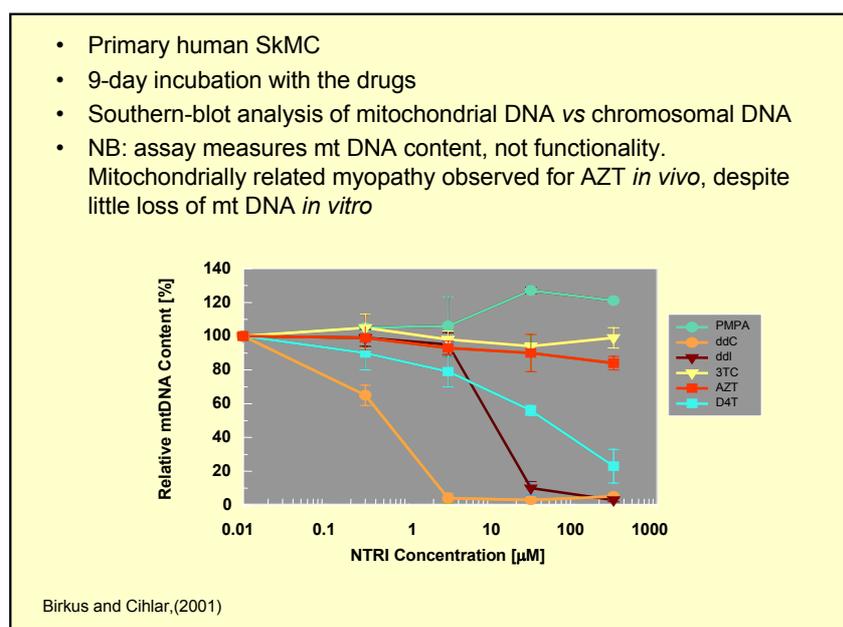
Estos resultados *in vitro* son la base de muchos trabajos en los cuales se sustituirían los ITIAN mayormente involucrados en la toxicidad mitocondrial por otros, como mecanismo para revertir o evitar la lipodistrofia<sup>77,78</sup>. O incluso, más recientemente están en marcha estudios donde se sustituye la terapia “HAART” que siempre incluía ITIAN por combinaciones “*ahorradoras de ITIAN*” con el propósito

<sup>77</sup> Saint-Marc T, Touraine JL. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering lipodystrophy. AIDS 1999;13:2188-2189.

<sup>78</sup> Carr A, Workman C, Smih DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomised Trial. JAMA 2002;288:207-215.

de revertir la toxicidad mitocondrial<sup>79</sup>. Sin embargo, estos estudios precisan seguimientos más prolongados para poder concluir si “el ahorro” de los ITIANs puede hacer revertir o evitar los cambios en la redistribución de la grasa corporal.

Figura 2. Cambios *in vitro* en el DNA mitocondrial asociados a los ITIAN.



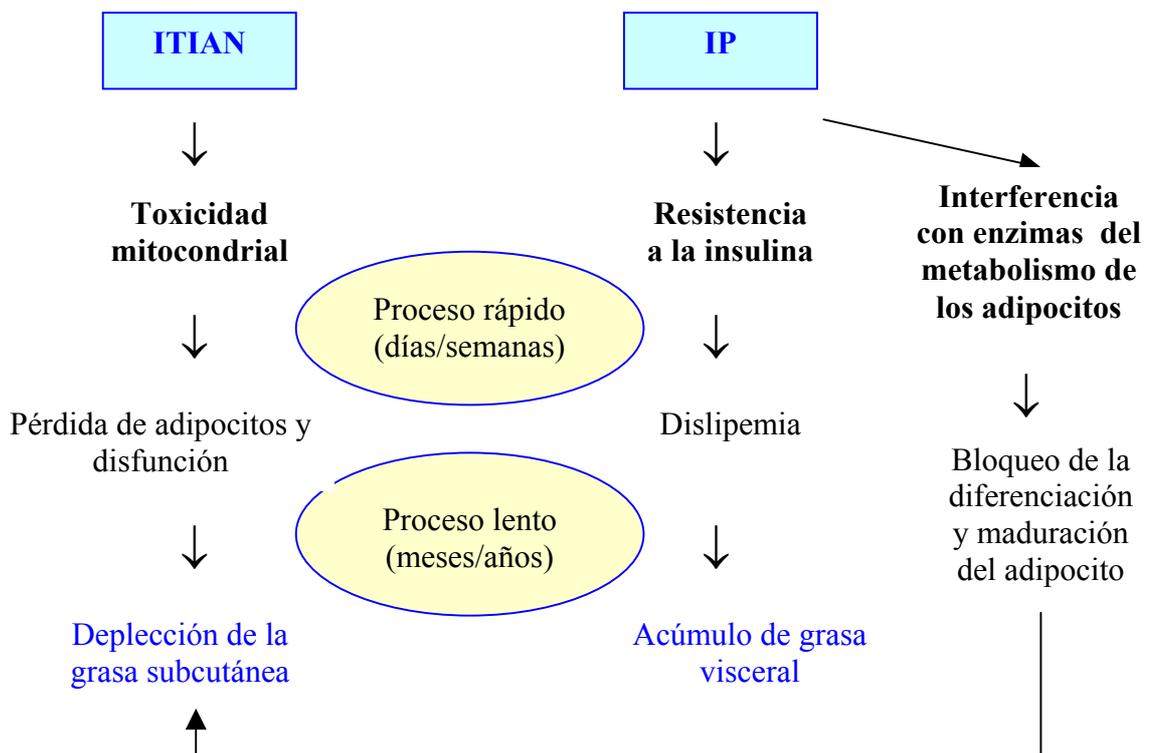
Por otro lado, los IPs también contribuirían a la aparición de la lipodistrofia por otras vías. La resistencia a la insulina que inducen los IPs sería una de ellas puesto que favorecería el acúmulo de grasa visceral. A su vez, diferentes trabajos han demostrado una interferencia de los IPs con los enzimas y los receptores involucrados en el metabolismo de los adipocitos, bloqueando los procesos de diferenciación y de maduración de éstos<sup>47,80</sup>.

<sup>79</sup> Negro E, Bonjoch A, Sirera G, et al. NEKA study: NRTI-sparing regimen. XIV International AIDS Conference. Barcelona 2002. LB PeB9021.

<sup>80</sup> Wentworth JM, Burris TP, Chatterjee VK. HIV protease inhibitors block human preadipocyte differentiation, but not via the PPAR gamma/RXR heterodimer. J Endocrinol 2000;164:R7-R10.

La interacción entre los ITIAN y los IPs es la causante de este fenotipo el cual combina una reducción del tejido adiposo subcutáneo por pérdida de adipocitos (apoptosis por toxicidad mitocondrial e interacción con el proceso de maduración de los adipocitos), con un acúmulo de grasa en los compartimentos viscerales por un aumento del flujo de ácidos grasos y resistencia insulínica.

Figura 1. Esquema sobre los mecanismos patogénicos de los trastornos lipídicos-morfológicos.



## **5. Riesgo cardiovascular asociado a la terapia “HAART”.**

La enfermedad cardiovascular, la cual incluye la enfermedad coronaria, la cerebrovascular, la vascular periférica y todas sus complicaciones (arritmias, enfermedad congestiva cardíaca...), es uno de los motivos principales de morbi-mortalidad en los países desarrollados, con una elevada incidencia de muerte en el primer año y numerosas secuelas en los supervivientes. De aquí radica la importancia de estimar el riesgo absoluto para cada individuo según los factores de riesgo y el tratamiento de éstos en los casos en que sea preciso.

El conocimiento de los factores considerados de riesgo ha sido fruto de múltiples trabajos con poblaciones amplias y seguimientos prolongados. En este sentido, diferentes estudios han mostrado una positiva y fuerte relación entre los niveles de colesterol total y la mortalidad por enfermedad cardiovascular<sup>81,82</sup>. Asimismo, en el estudio Framingham se demostró también que la presencia de diabetes mellitus es, por sí sola, un factor de riesgo<sup>83</sup>, a la vez que otros estudios observan que existe una fuerte relación entre el hiperinsulinismo y la enfermedad cardiovascular, aún sin la existencia de diabetes<sup>84</sup>. En cambio, el colesterol HDL se relaciona inversamente, siendo más protector cuanto más elevados son los valores<sup>85</sup>. Varios factores de riesgo en un mismo individuo tendrán un efecto sinérgico, incrementando más el riesgo cardiovascular. Según el NCEP (National Cholesterol Education Program) cuando existen factores de riesgo, tales como la edad avanzada, el hábito tabáquico, historia familiar de enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial o

---

<sup>81</sup> Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256(20):2823-8.

<sup>82</sup> Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran C. M, Leon A, Rifkind B. M, Tyroler H. A. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322:1700-1707.

<sup>83</sup> Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J*. 1985 Nov;110(5):1100-7.

el bajo colesterol HDL, debe calcularse el riesgo absoluto mediante el algoritmo de Framingham (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>).

Un objetivo principal debe ser mantener el colesterol LDL en niveles adecuados, el cual vendrá determinado por la presencia o no de factores de riesgo y del riesgo absoluto calculado: un colesterol-LDL <100 mg/dL es considerado óptimo y debe mantenerse así en los pacientes con enfermedad cardiovascular previa o diabetes mellitus (si se considera el colesterol no-HDL debe ser <130 mg/dL); con 2 o más factores de riesgo y un riesgo calculado a los 10 años menor del 20% debe ser <130 mg/dL (Colesterol-no-HDL <160 mg/dL); si no existen factores de riesgo o sólo uno debe ser <160 mg/dL (no-HDL <190 mg/dL). En situaciones en que los triglicéridos están por encima de 200 mg/dL, ya que no es posible la determinación del LDL, debe calcularse el colesterol no-HDL (no-HDL= colesterol total menos HDL), el cual contiene las lipoproteínas consideradas aterogénicas (LDL, VLDL, IDL y lipoproteína a).

*a). Estudios clínicos epidemiológicos en pacientes con infección por HIV.*

En la población con infección por VIH se conoce que hay una mayor incidencia, respecto a la población general de la misma edad, de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, niveles plasmáticos bajos de HDL-colesterol e hipertensión arterial. Ante estos datos, y conociendo que los estudios en la población general demuestran un aumento de los eventos cardiovasculares ante la presencia de estos factores de riesgo, empezaron a diseñarse trabajos para determinar el riesgo de enfermedad cardiovascular secundario a estas alteraciones metabólicas-morfológicas asociadas al tratamiento antirretroviral.

---

<sup>84</sup> Després J.-P, Lamarche B, Mauriège P et al. Hyperinsulinemia as an Independent Risk Factor for Ischemic Heart Disease. N Engl J Med 1996;334:952-958.

Figura 1. Factores de riesgo cardiovascular en la población HIV+. Estudio D:A:D  
(Data collection on adverse events of anti-HIV-drugs).

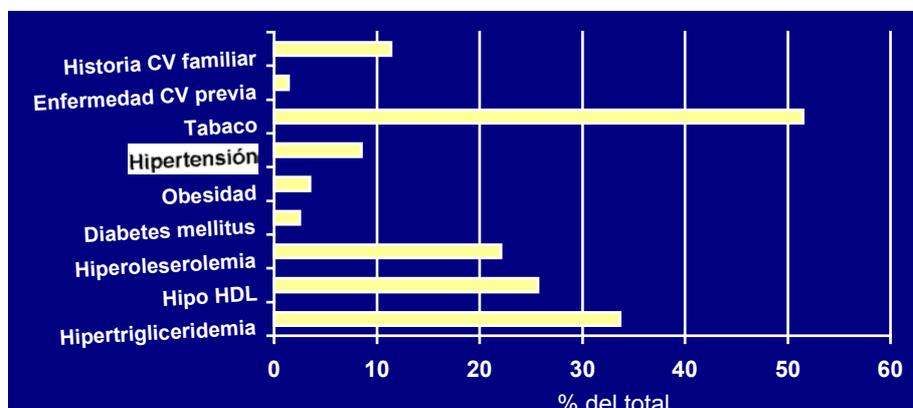
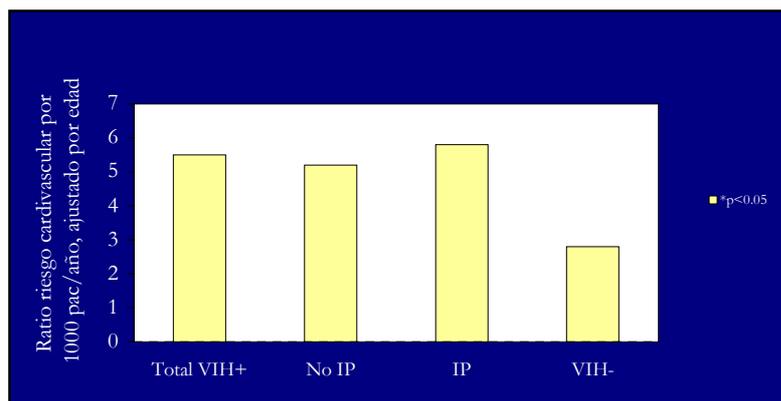


Tabla 1. Factores de riesgo y riesgo absoluto cardiovascular según el régimen antirretroviral recibido. J. L. Wall. CROI 2002; Abst 695-T.

	<b>PI regimen</b>	<b>Non-PI regimen/naïve</b>	<b>P-value</b>
<b>N</b>	<b>84 (68%)</b>	<b>40 (32%)</b>	-
<b>TC</b>	<b>203 mg/dL</b>	<b>197 mg/dL</b>	<b>0.46</b>
<b>HDL</b>	<b>36 mg/dL</b>	<b>44 mg/dL</b>	<b>0.03</b>
<b>LDL</b>	<b>115 mg/dL</b>	<b>115 mg/dL</b>	<b>0.60</b>
<b>TG</b>	<b>200 mg/dL</b>	<b>188 mg/dL</b>	<b>0.41</b>
<b>Glucose</b>	<b>90 mg/dL</b>	<b>87 mg/dL</b>	<b>0.55</b>
<b>Fibrinogen</b>	<b>337</b>	<b>267</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>CD4+ count</b>	<b>344 cells</b>	<b>490 cells</b>	<b>0.02</b>
<b>HIV RNA level</b>	<b>&lt; 400</b>	<b>&lt; 400</b>	<b>0.78</b>
<b>Risk factors</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0.15</b>
<b>10 yr CVD risk</b>	<b>6.0%</b>	<b>3.0%</b>	<b>0.02</b>

Klein y sus colaboradores fueron de los primeros en diseñar un estudio con este propósito<sup>85</sup>, confirmando un aumento del riesgo cardiovascular entre los pacientes con infección por VIH, respecto a los controles seronegativos.

Figura 2. Riesgo cardiovascular en pacientes VIH+. Klein. 8<sup>th</sup> CROI. Abstract 655.



Otro trabajo<sup>86</sup>, el cual reúne a 60 centros hospitalarios de Francia, además sugiere una asociación entre el periodo de exposición a los IPs y probabilidad de infarto de miocardio, al detectar una mayor incidencia de esta patología entre los sujetos en terapia con IPs durante más de 30 meses.

<sup>85</sup> Klein D, Hurley L, Sorel M and Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease among HIV positive patients-follow-up through June 2000. 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 2001. Abstract 655.

<sup>86</sup> Mary-Krause M, Cotte L, Partisani M, Simon A, Costagliola D. Impact of treatment with protease inhibitors on myocardial infarction occurrence in HIV-infected men. 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 2001. Abstract 657.

Figura 3. Riesgo cardiovascular en pacientes con IP. Mary-Krause. 8<sup>th</sup> CROI. Abstract 657.

<b>ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Base de datos de pacientes con infección VIH en Francia: 19.795 hombres expuestos a IPs.</li> <li>• 36.907 personas-años de seguimiento.</li> <li>• Infartos de miocardio 54:</li> </ul>		
	Tiempo Exposición a IPs (meses)	Incidencia (10.000 personas/año)
Grupo I (n=23)	18	8.9
Grupo II (n=18)	18-29	19.2
Grupo III (n=13)	>30	34.7
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La incidencia de morbilidad cardiaca en la población general en hombres con la misma edad es de 10.8 casos por 10.000 personas-años.</li> </ul>		

Del mismo modo, otro grupo apoyaría los resultados anteriores<sup>87</sup>. En este trabajo, estudiando la incidencia de enfermedad coronaria, los pacientes que habían recibido IPs (n=373 pacientes) presentaban un riesgo de 5 veces mayor que el grupo sin IPs (n=951 pacientes).

En cambio, Klein de nuevo<sup>88</sup>, analizando la incidencia de eventos coronarios tras más de 4 años de seguimiento en pacientes con infección por VIH (n=4159 pacientes) y en sujetos sin infección (n=40.000 individuos), descarta diferencias entre los diferentes grupos de tratamientos a pesar de existir una mayor incidencia de cardiopatía isquémica entre el grupo de seropositivos.

<sup>87</sup> Jütte A, Schwenk A, Franzen C et al. Increasing morbidity from myocardial infarction during HIV protease inhibitors treatment?. AIDS 1999;13:1796-1797.

Tabla 2. Hospitalizaciones por infarto de miocardio en pacientes HIV positivos.

Klein. CROI 2002; Abstract 696.

Study Group	Age-adjusted rate (per 1000 person-years)	95% Confidence Interval
All HIV-positive cases <sup>1</sup>	4.3 *	(2.8, 5.8)
No PI exposure	4.4	(2.0, 6.7)
PI exposure	4.3	(2.4, 6.1)
HIV-negative controls <sup>2</sup>	2.9 *	(2.7, 3.2)

Otros grupos investigadores están en completo desacuerdo con los resultados citados previamente al descartar un incremento del riesgo cardiovascular entre la población seropositiva. Bozette y colaboradores<sup>89</sup>, en un análisis sobre enfermedad cardiovascular entre 1993 y 2001, en más de 36.000 individuos de la cohorte de veteranos de Estados Unidos, no sólo descartan que haya un aumento de la incidencia sino que concluyen que incluso hubo una reducción de los ingresos por enfermedad cardiovascular cuando comparaba la época pre-”HAART” con la post-”HAART”.

En general, el corto seguimiento de los trabajos epidemiológicos hace que los datos disponibles en la actualidad no sean concluyentes, si bien es lógico pensar que la mortalidad por causa cardiovascular en esta población puede incrementarse en el futuro si no se interviene activamente sobre las alteraciones metabólicas y la distribución de la grasa corporal.

<sup>88</sup> Klein D, Hurley L. Hospitalizations for coronary heart disease and myocardial infarction among HIV+ patients in the HAART era. 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 2002. Abstract 696.

<sup>89</sup> Bozette SA, Ake C, Carpenter A et al. Cardio- and cerebrovascular outcomes with changing process of anti-HIV therapy in 36.766 US veterans. 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, marzo 2002. LB 9.

*b). Estudios de ateromatosis en pacientes con infección por HIV.*

La presencia de engrosamientos de la íntima-media arterial ha sido considerada una variable intermedia de riesgo cardiovascular puesto que estudios epidemiológicos han demostrado que se trata de un factor de riesgo cardiovascular independiente<sup>90</sup>. Debido a la facilidad para estudiar el grosor de la pared arterial, puesto que se determina mediante procedimientos sencillos y no invasivos, la ecografía-doppler, recientemente ya han aparecido estudios confirmando una mayor proporción de pacientes seropositivos con lesiones ateroscleróticas de lo esperado<sup>91,92,93</sup>.

Tabla 3. Aterosclerosis precoz en pacientes con infección por el VIH en tratamiento con inhibidores de la proteasa. Swiss HIV Cohort Study. AIDS 2001, 15:329-334

	HIV-infected (n = 168)	HIV-negative (n = 68)	P
Age (years)	39.0 ± 5.5	37.5 ± 5.7	0.04
Gender (% M) (M/F)	71.4 (120/48)	79.4 (54/14)	0.21
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.6 ± 2.9	23.5 ± 2.9	0.04
Cigarette smoking	61 (103)	46 (31)	0.03
Total cholesterol (mmol/l)	6.4 ± 1.5	5.8 ± 1.2	0.003
Triglycerides (mmol/l)	2.4 ± 1.7	1.1 ± 0.5	< 0.001
Total cholesterol > 6.5 mmol/l or triglycerides > 2 mmol/l	56 (94)	24 (16)	< 0.001
Total cholesterol > 6.5 mmol/l and triglycerides > 2 mmol/l	30 (50)	0 (0)	< 0.001
HDL cholesterol (mmol/l)	1.3 ± 0.4	1.4 ± 0.3	< 0.001
Total cholesterol : HDL cholesterol ratio	5.2 ± 1.6	4.3 ± 1.2	< 0.001
LDL cholesterol (mmol/l)	4.0 ± 1.2	3.9 ± 1.1	0.52
Prevalence of ≥ 1 femoral or carotid plaque	55.4 (93)	38.2 (26)	0.02
Prevalence of ≥ 1 carotid plaque	38 (63)	28 (19)	0.16
Prevalence of ≥ 1 femoral plaque	42 (70)	23 (16)	0.01

<sup>90</sup> Bonithon-Kopp C, Scarabin PY, Taquet A, Touboul PJ, Malmejac A and Guize L. Risk factors for early carotid atherosclerosis in middle-aged French women. *Arteriosclerosis* 1991;11:966.

<sup>91</sup> Depairon M, Chessex S, Sudre P et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals- focus on protease inhibitors therapy. *AIDS* 2001;15:329-334.

<sup>92</sup> Maggi P, Serio G, Epifani G et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000;14:F123-128.

Aunque hasta el momento existe acuerdo sobre este aumento de incidencia de placas de aterosclerosis entre esta población, de nuevo existe controversia sobre si la influencia sobre la formación de placas es la misma según el régimen antirretroviral recibido. Mientras el grupo de Depairon no encuentra asociación entre los IPs y la presencia de placas<sup>91</sup>, Maggi y colaboradores demuestran una diferencia significativa entre los individuos que no recibían IPs (un 15% de 47 individuos) respecto a los que recibían IPs (un 53% de 55 pacientes)<sup>92</sup>.

Otra medición no invasiva para estudiar el daño vascular es la medición de la reactividad de la arteria braquial. Ésta mide la disfunción endotelial de las arterias en fases tempranas (aterosclerosis subclínica) ya que los cambios en la función endotelial son el primer paso para la aterosclerosis. Tras 2 estímulos distintos (aumento de flujo vascular mediante presión en el antebrazo y la administración de nitroglicerina sublingual) se miden los cambios en el diámetro de la arteria.

En este campo, algunos estudios pilotos ya han demostrado, mediante estas mediciones, disfunción endotelial en pacientes con infección por el VIH en tratamiento con IPs, cuando se comparan con pacientes que no reciben IPs<sup>94</sup>.

Ante la presencia de datos clínicos contradictorios y aunque las variables intermedias (perfil lipídico, resistencia a la insulina, lesiones ateroscleróticas, disfunción endotelial...) sugieren que puede existir un riesgo cardiovascular aumentado entre estos sujetos, queda esperar el resultado de estudios prospectivos con seguimientos prolongados en grupos amplios de pacientes con infección por el

---

<sup>93</sup> Seminari E, Pan A, Voltini G, et al Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors. *Atherosclerosis* 2002;162:433-438.

VIH para determinar si existe un mayor riesgo y, en tal caso, la influencia de cada uno de los regímenes de tratamiento antirretroviral sobre el riesgo cardiovascular.

---

<sup>94</sup> Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL. Use of Human Immunodeficiency Virus-1 Protease Inhibitors Is Associated With Atherogenic Lipoprotein Changes and Endothelial Dysfunction. *Circulation* 2001;104:257-262.

**6. Estudios de simplificación de la terapia “HAART” en pacientes con amplia experiencia a los antirretrovirales.**

- a. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitors-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy.
- b. Virological, immunological and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with long-lasting viral suppression.

En 1998 se consolidó un comité de expertos<sup>95</sup> que, basándose en los estudios publicados y la experiencia acumulada, propondría al tratamiento antirretroviral altamente eficaz (“HAART”) como la terapia necesaria para conseguir el control virológico.

En general esto supuso la instauración de regímenes complejos formados por un mínimo de 3 fármacos, incluyendo IPs e ITIANs, donde múltiples comprimidos o cápsulas, varias veces al día, ocasionalmente respetando el ayuno, deben administrarse de forma rigurosa. Todo ello dificultando el correcto cumplimiento.

Asimismo, la suma de 3 o más fármacos también incrementaría el número de reacciones adversas e interrupciones por intolerancias y toxicidad, que además de disminuir la adherencia, disminuyen también la calidad de vida de los pacientes.

Con la disponibilidad de nuevos fármacos antirretrovirales, podemos diseñar estrategias simplificadas para reducir, en lo posible, la complejidad y la toxicidad de las combinaciones antirretrovirales, sin sacrificar la potencia y el éxito virológico, objetivo final de cualquier régimen antirretroviral.

A continuación se presentan 2 artículos que pretenden describir la eficacia y la tolerancia de las terapias simplificadas, comparándolas con las terapias basadas en IPs. Estos regímenes, “*ahorradores de IPs*“, están basados en combinaciones triples de antiretrovirales incluyendo un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo a los nucleósidos (ITINAN), nevirapina o efavirenz, y 2 ITIANs.

---

<sup>95</sup> Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Panel on clinical practices for the treatment of HIV infections. 1998.

**ESTUDIO A:**

Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitors-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy.

**ESTUDIO B:**

Virological, immunological and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with long-lasting viral

**6.1- Objetivos:**

En ambos estudios se quiso comprobar la igualdad de las combinaciones simplificadas respecto a las terapias estándares, que hasta ese momento incluían IPs, sobre:

1. El control de la replicación viral.
2. La recuperación del sistema inmunitario.
3. La adherencia, puesto que los sujetos reclutados ya eran considerados buenos adherentes a la terapia.

Al mismo tiempo, se quiso demostrar si las terapias simplificadas mejoraban la calidad de vida, respecto a las combinaciones basadas en IPs, analizando:

1. La redistribución de la grasa corporal.
2. La tolerancia.
3. El perfil lipídico.
4. La complejidad de la terapia.

## 6.2- Diseño:

Ambos trabajos fueron prospectivos, randomizados y abiertos, de un año de seguimiento.

El Estudio A, iniciado a mitades de 1998, enroló pacientes de 6 centros nacionales que fueron aleatorizados a dos ramas de tratamiento (Figuras 1 y 2). En cambio el Estudio B, cuyo periodo de inclusión transcurrió entre abril y agosto de 1999, comparó tres grupos (Figuras 1 y 3). En los dos trabajos un grupo de pacientes fue randomizado a seguir con el mismo tratamiento “HAART” incluyendo IPs (grupo control), mientras el resto de participantes cambiaron a terapias de simplificación con nevirapina, en el caso del Estudio A, o con nevirapina o efavirenz, en el Estudio B.

Figura 1. Cronología de los estudios.

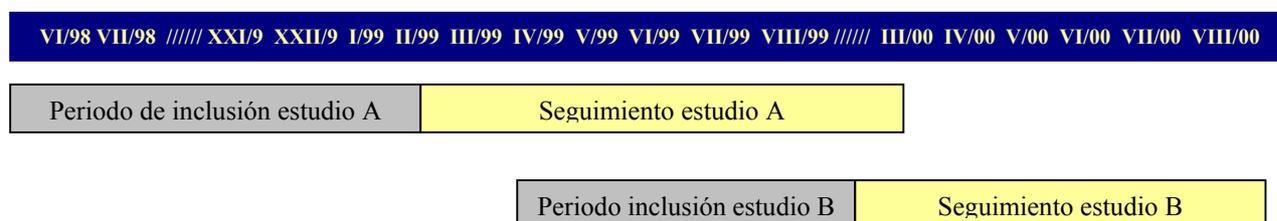


Figura 2. Diseño del Estudio A.

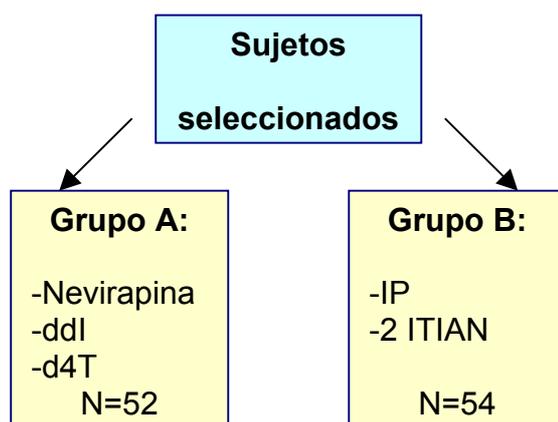
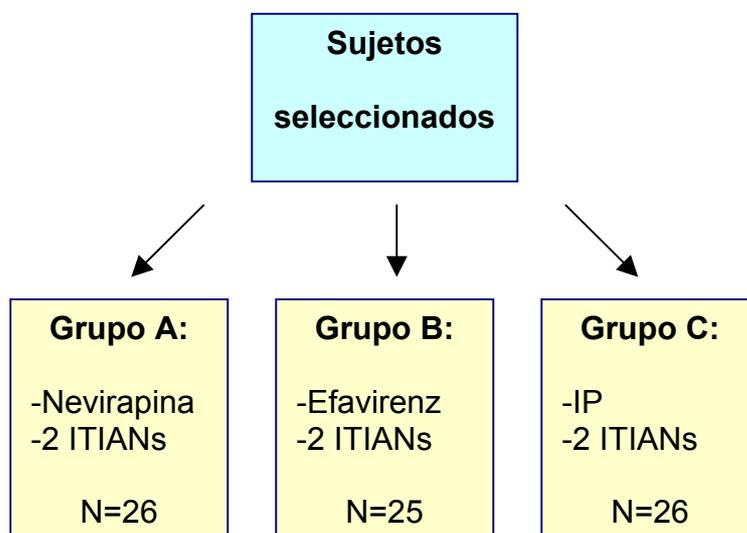


Figura 3. Diseño del Estudio B.



### 6.3- Criterios de inclusión / exclusión:

Los criterios de inclusión/exclusión fueron muy similares en ambos trabajos.

Se incluyeron pacientes con infección crónica por el VIH, en tratamiento “HAART” estable y supresión viral mantenida.

La presencia de lipodistrofia clínica evidente fue otra condición indispensable para poder participar en el primer ensayo clínico (Estudio A), mientras que no fue un criterio de inclusión en el Estudio B, aunque un elevado porcentaje de pacientes presentaban cambios en la redistribución de la grasa corporal en el momento de entrar en este estudio (76.9% en el grupo A, 76% en el grupo B y 72.9% en el C).

La experiencia previa con ITIANs fue motivo de exclusión en los dos estudio.

Figura 4. Criterios de inclusión/exclusión.

ESTUDIO A:	ESTUDIO B:
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Terapia HAART &gt;9 meses</li> <li>-CV&lt;400 copias/mL &gt;6 meses</li> <li>-CD4&gt;100 cel/mm<sup>3</sup></li> <li>-Naive para ITINANs</li> <li>-Lipodistrofia evidente</li> <li>---</li> <li>-No historia de polineuropatía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Terapia HAART &gt;12 meses</li> <li>-CV&lt;80 copias/mL &gt;9 meses</li> <li>-CD4&gt;300 cel/mm<sup>3</sup></li> <li>-Naive para ITINANs</li> <li>---</li> <li>-No hipolipemiantes en 6 meses previos</li> <li>---</li> </ul>

#### 6.4- Seguimiento:

Puesto que en el momento en que se diseñó el Estudio A no existía experiencia con combinaciones “ahorradoras de IPs”, el seguimiento de este primer trabajo fue inicialmente mensual. Transcurridos los primeros 6 meses y comprobada la seguridad de esta pauta, los controles pasaron a ser trimestrales.

En el Estudio B el seguimiento fue desde el inicio cada 3 meses.

A continuación citamos las exploraciones complementarias solicitadas en ambos trabajos.

Seguimiento virológico e inmunológico:

-Carga viral

-Poblaciones linfocitarias CD4 y CD8 y subpoblaciones en el estudio A (CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup> (células naive), CD45RO (células memoria), CD38<sup>+</sup> y CD28<sup>+</sup>).

Monitorización de la función hepática, del perfil lipídico u otras alteraciones bioquímicas/hematológicas:

-Hemograma.

-Bioquímica: Función hepática, perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos y, en el Estudio B, determinación de las fracciones HDL y LDL), amilasas, creatinin kinasa.

Control de los cambios en la redistribución de la grasa corporal:

-Valoración subjetiva médico/paciente mediante un cuestionario.

-Medidas antropométricas (índice de masa corporal, pliegues subcutaneos, circunferencias corporales, índice cintura-cadera).

-DEXA (cada 6 meses).

-Fotografía total y regional (cada 6 meses).

Control de la calidad de vida y de la adherencia:

-Cuestionario MOS-HIV adaptado de calidad de vida.

-Cuestionario sobre la adherencia.

#### *6.5- Resultados y Conclusiones:*

ESTUDIO A:

Los regímenes “ahorradores de IPs” que incluyen nevirapina pueden ser una alternativa eficaz para los pacientes con experiencia a los IPs. Esta conclusión fue

basada en los resultados de nuestro trabajo, a 48 semanas de seguimiento, en el cual los pacientes a los que se les retiraron los IPs e iniciaron Nevirapina+ddl+d4T :

- Mantuvieron el control de los niveles del RNA viral, sin diferencias respecto al grupo control.
- Presentaron ascenso progresivo de los linfocitos CD4 y descenso de los marcadores inmunológicos de activación.
- Mejoraron el perfil lipídico con descensos significativos del colesterol total y de los triglicéridos respecto a los valores basales.
- Mejoraron la calidad de vida, con diferencias respecto al grupo con IPs.
- Mantuvieron la buena adherencia ya constatada en la visita basal, aunque con una mayor facilidad para el cumplimiento debido a la menor complejidad del régimen.
- Sin embargo, no presentaron cambios respecto a la redistribución de la grasa corporal tras un año de haber retirado los IPs.
- El acontecimiento adverso más destacable en este grupo fue la hepatitis aguda asociada a la nevirapina, en un 11.5%, que aconteció siempre en pacientes coinfectados por el VHC y cuyos casos fueron mayoritariamente mujeres (83%).

**ESTUDIO B:**

Nuevamente, en este segundo estudio se demuestra la seguridad y la eficacia de las pautas de simplificación en pacientes con experiencia antirretroviral, así como la equipotencia antiviral entre ambos ITINANs, efavirenz y nevirapina.

Los resultados a las 48 semanas de seguimiento, con las pautas Nevirapina + 2 ITIANs o Efavirenz + 2 ITIANs, comparando con IP + 2 ITIANs fueron:

- El mantenimiento de la supresión viral, sin diferencias entre grupos.
- El aumento de los linfocitos CD4 y el decremento de los CD8, por igual en las tres ramas.
- La mejoría del perfil lipídico exclusivamente en el grupo con nevirapina, con descensos significativos del colesterol total, del colesterol LDL y de los triglicéridos, respecto a los valores basales. No hubo cambios en el colesterol HDL.
- La mejoría de la calidad de vida en los grupos que cambiaron a nevirapina o a efavirenz, con diferencias respecto al grupo con IPs, por la menor complejidad del régimen y la mejor tolerancia.
- La excelente adherencia en los tres grupos de tratamiento.
- No se observaron cambios en cuanto a la redistribución de la grasa corporal en ninguno de los pacientes en que se constató lipodistrofia al inicio del estudio.
- Entre los pacientes tratados con nevirapina el efecto adverso más frecuente fue la hepatotoxicidad, que aconteció siempre en pacientes

coinfectados por el VHC, mientras que entre los que recibieron efavirenz lo fueron las alteraciones del sistema nervioso central.

**7. Reversión de los trastornos del metabolismo lipídico tras la sustitución  
de los IP por nevirapina:**

- c. Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine.

El tercer artículo presentado (Estudio C) tiene por objetivo el análisis detallado del perfil lipídico en pacientes con infección por el VIH que sustituyen los IPs por nevirapina.

Los resultados del trabajo han contribuido a confirmar una vez más el efecto beneficioso de la nevirapina sobre el metabolismo lipídico, con las posibles implicaciones sobre la reducción del riesgo cardiovascular que ello puede comportar.

#### ESTUDIO C:

Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine.

#### 7.1- *Objetivo:*

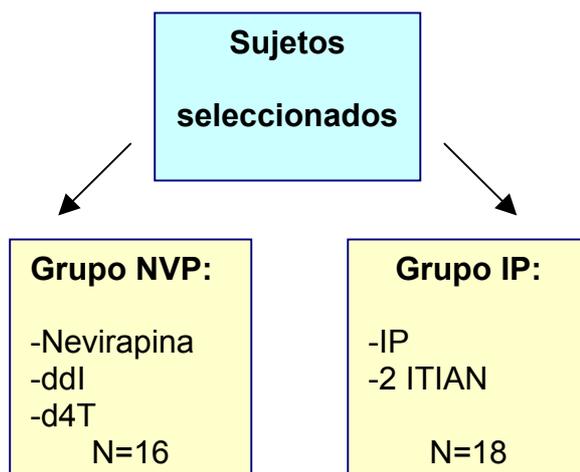
El objetivo de este estudio fue la descripción detallada de los cambios cualitativos y cuantitativos de los lípidos y lipoproteínas tras reemplazar los IPs por nevirapina, determinados por resonancia nuclear magnética (RNM).

#### 7.2- *Diseño y seguimiento:*

En el Estudio C formaron parte los primeros 34 sujetos que fueron incluidos en un estudio multicéntrico, prospectivo y randomizado (Estudio A), diseñado para estudiar la eficacia y seguridad de una combinación con nevirapina comparando:

- Grupo NVP: Sustituir los IP por nevirapina.
- Grupo IP: Seguir con el mismo régimen con IPs.

Figura 1. Diseño del Estudio C.



El análisis lipídico se realizó a ciegas y de forma retrospectiva de las muestras que se habían recogido prospectivamente durante el estudio principal (Estudio A).

Se determinaron los siguientes parámetros en las muestras almacenadas de la visita basal y de la semana 24:

- Colesterol total, LDL, VLDL, IDL y HDL.
- Triglicéridos.
- Tamaño y número de partículas LDL.

### 7.3- Criterios de inclusión / exclusión:

Todos los pacientes cumplían los criterios de inclusión / exclusión del Estudio A, al ser un subgrupo de este estudio (ver capítulo anterior).

Adicionalmente, los siguientes criterios de exclusión se añadieron al estudio actual:

- Falta de plasma recogido en la visita basal y semana 24.
- Tratamiento concomitante con fármacos hipolipemiantes durante los 4 meses previos a la entrada en el estudio.

#### 7.4- Resultados / Conclusiones:

Tras 24 semanas de la sustitución de los IPs por nevirapina, se observaron los siguientes cambios en perfil lipídico, a diferencia del grupo que siguió con IPs que no mostró cambios:

- Reducción del colesterol total.
- Reducción del colesterol LDL.
- Reducción del número de partículas LDL circulantes.
- Reducción de los triglicéridos VLDL1.
- Aumento del colesterol HDL.
- Aumento del tamaño de las partículas HDL.

Los anteriores resultados nos llevaron a confirmar que la sustitución de los IPs por nevirapina mejora el perfil lipídico al reducir las fracciones lipídicas más aterogénicas y al aumentar las protectoras.

Todos estos cambios podrían influir favorablemente sobre el riesgo cardiovascular de los pacientes con infección por el VIH que siguen tratamiento antirretroviral.

## **8. Discusión.**

A finales de la década de los 90 existía la creencia de que los IPs eran los únicos responsables del **síndrome de lipodistrofia** debido a la relación temporal existente. En este sentido, varios grupos de investigadores diseñaron nuevas estrategias de tratamiento sustituyendo los IPs por un ITINAN, nevirapina o efavirenz, con el principal objetivo de mejorar o revertir los cambios anómalos en la redistribución de la grasa corporal. Desafortunadamente los resultados fueron poco esperanzadores ya que la simple sustitución de los IPs por un ITINAN no permitió observar cambios morfológicos objetivos, valorados mediante mediciones antropométricas, DEXA o TAC<sup>96,97,98,99,100</sup>. Asimismo tampoco se detectaron cambios en los estudios de apoptosis realizados en tejido adiposo de zonas lipoatróficas, tras la retirada de los IPs<sup>101</sup>.

El primer artículo presentado (Estudio A) fue diseñado con el propósito de determinar los cambios en la lipodistrofia tras la retirada de los IPs, simplificando la terapia antirretroviral a una pauta que incluía nevirapina y nucleósidos. Este estudio,

---

<sup>96</sup> Raffi F, Esnault JL, Reliquet V et al. The Maintavir study, substitution of a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for a protease inhibitor in patients with undetectable plasma HIV-1 RNA:18 months follow-up. 40<sup>th</sup> Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy 2000. Abstract 474.

<sup>97</sup> Barreiro P, Soriano V, Blanco F et al. Risk and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. AIDS 2002;14:807-812.

<sup>98</sup> Estrada V, P de Villar NG, Martínez Iarrad MT, González López A, Fernández C, Serrano-Rios M. 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.

<sup>99</sup> Bonet EPP, Yovanovitch JD, Mularczyk MB et al. Switching from protease inhibitors to efavirenz does not improve clinical lipodystrophy and hyperlipidemia in HIV-infected patients. 40<sup>th</sup> Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy 2000. Abstract 1538.

<sup>100</sup> Lafon E, Bani Sadr F, Chandemerle C et al. LIPSTOP Study: Evaluation of clinical lipodystrophy, blood lipids, visceral and subcutaneous adipose tissue after switching from protease inhibitors to efavirenz in HIV-1 infected patients. 40<sup>th</sup> Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy 2000. Abstract 1535.

<sup>101</sup> Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM et al. Switching to nevirapine decreases insulin levels but does not improve subcutaneous adipocyte apoptosis in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. J Infect Dis 2002;184:1197-1201.

prospectivo y randomizado, permitió confirmar los hallazgos preliminares descritos por otros grupos.

Con nuestro segundo trabajo (Estudio B) comprobamos de nuevo que la sustitución de los IPs, fuera por nevirapina o por efavirenz (los 2 únicos ITINANs disponibles en nuestro país), resultaba eficaz para mantener la supresión viral, simplificaba el tratamiento antirretroviral, pero no conseguía mejorar los cambios morfológicos secundarios a los antirretrovirales. No obstante, el periodo de seguimiento fue de un año en ambos estudios (Estudios A y B), por lo que no puede descartarse una mejoría clínica tras un periodo de seguimiento más prolongado.

Los escasos o nulos cambios demostrados en la lipodistrofia en todos estos trabajos y el hecho de que en todos ellos únicamente se sustituyeran los IPs por un ITINAN, sin modificar los ITIANs, apoyaron a la teoría que atribuye también a los nucleósidos un papel importante en la patogenia de la lipodistrofia<sup>71,72</sup>. Desde este momento, diferentes grupos han trabajado para conocer mejor los mecanismos patogénicos del síndrome, y hoy en día podemos afirmar que se trata de un proceso multifactorial donde ambas familias de antirretrovirales, los IPs y los ITIANs, actúan sinérgicamente en su desarrollo.

La afectación mitocondrial, sería el mecanismo principal por el cual los ITIANs inducirían toxicidad. Este descubrimiento ha abierto nuevas vías de investigación tales como la sustitución de los ITIANs más implicados en el daño mitocondrial por otros aparentemente menos tóxicos a nivel mitocondrial<sup>77,78</sup> o, más recientemente, la retirada por completo de los ITIANs de las combinaciones antirretrovirales<sup>79</sup>. En este campo, hemos obtenido resultados muy esperanzadores en un proyecto, cuyo

objetivo principal es el estudio de los cambios del DNA mitocondrial tras la retirada de los ITIANs. A las 24 semanas del cambio a Lopinavir/rtv + Nevirapina se observó una mejoría del daño mitocondrial, valorado por un incremento significativo del cociente DNA mitocondrial/ DNA nuclear en linfocitos periféricos<sup>79</sup> que, junto a resultados similares de otros grupos investigadores pioneros en este campo<sup>75,102</sup> podría sugerir una rápida reversibilidad de la disfunción mitocondrial.

En tal caso, cabría esperar una mejoría clínica de las toxicidades secundarias a este daño mitocondrial, si bien es preciso un seguimiento prolongado de estos estudios para poder afirmar o descartar esta reversibilidad clínica.

Sin embargo y en contra de lo esperado, algunos estudios de interrupción de tratamiento antirretroviral descartan mejoría en los cambios de la grasa corporal tras discontinuar los antirretrovirales durante periodos de varios meses<sup>103,104</sup>. En nuestra experiencia (Ruiz L. Estudio TIBET, pendiente publicación), la retirada del tratamiento durante más de un año no se ha asociado a cambios objetivos de la lipodistrofia. Estos resultados sugieren la necesidad de periodos de tiempo más prolongados para la recuperación de la grasa o la posibilidad de que estos cambios, fruto de la apoptosis de los adipocitos, sean irreversibles en determinados sujetos.

---

<sup>102</sup> Côté H, Negredo E, Ruiz L, et al. Antiretroviral Regimen-Dependent Mitochondrial DNA Depletion in Clinical Samples from the SWATCH Trial. 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 2002. Abstract 707 T.

<sup>103</sup> Hatano H, Miller KD, Yoder CP. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2000;14:1935-42.

A pesar de que con las pautas “ahorradoras de IPs” no se pudo constatar un efecto beneficioso sobre los cambios lipodistróficos, sí se demostraría una **equipotencia anti-VIH** entre las estrategias antirretrovirales que contenían IPs y aquellas basadas en cualquiera de los ITINANs disponibles.

Desde entonces, en múltiples estudios se ha demostrado el control de la replicación viral y también la progresiva reconstitución inmune tras la retirada de los IPs y la instauración de combinaciones con un ITINAN más ITIANs<sup>96,98,100,105,106</sup>, pautas que pasarían a ser habituales para el manejo clínico del paciente con infección por el VIH por su mayor simplicidad y por lo tanto, facilitar la adherencia.

Las mismas conclusiones anteriormente comentadas se desprendieron también de nuestros Estudios A y B, tras remplazar los IPs por cualquiera de los dos ITINANs. En todas las ramas de tratamiento (con IPs o con ITINANs) de ambos estudios presentados, se detectaron porcentajes muy bajos de fracaso virológico, siendo únicamente en sujetos previamente multitratados en los que se observó un rebote de la carga viral.

Este hallazgo podría indicar que las terapias de simplificación con un ITINAN deben ser aconsejadas con cautela en aquellos individuos que previamente siguieron una terapia secuencial subóptima con ITIANs. Las posibles mutaciones acumuladas a los mismos durante el tiempo de terapia no supresora y la baja barrera genética del efavirenz o de la nevirapina hacen más probable el fracaso virológico en estos pacientes. En consecuencia, para garantizar la seguridad de un régimen simplificado que incluya un ITINAN, el cambio debería sólo proponerse a pacientes

---

<sup>104</sup> Milinkovic A, Martínez E, Vidal Sey al. The effect of structured therapy interruptions on the evolution of plasma lipids and body fat in patients with primary HIV-1 infection. 3<sup>rd</sup> European workshop on lipodystrophy and metabolic disorders. Marbella, Spain 2002. Abstract O-8.

<sup>105</sup> Carr A, Hudson J, Chuah J, et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre study. AIDS 2001;15:1811-1822.

con supresión viral prolongada y que previamente sólo hubieran recibido terapias supresoras “HAART”. Sin embargo queremos resaltar de nuestros Estudios A y B que, a pesar de que los fracasos virológicos se observaron básicamente en los pacientes con terapias anteriores subóptimas, existió también un elevado porcentaje de los mismos, que aún a pesar de ello, respondieron favorable y prolongadamente a las terapias de simplificación con ITINANs. Quizás, la mantenida supresión viral en todos los participantes, puesto que la misma era obligada para la entrada en el estudio, fue lo que permitió conseguir estos buenos resultados. Probablemente en pacientes con muy baja actividad replicativa, como sucede en aquellos que presentan carga viral indetectable, el mantenimiento de la supresión de la replicación pueda conseguirse con únicamente 2 fármacos activos, a pesar de que éste no es el objetivo deseado.

Por otro lado, y respecto a la equipotencia entre los ITINANs disponibles, el Estudio B constituyó uno de los primeros trabajos donde se comparó la eficacia y la seguridad de la nevirapina y del efavirenz en terapias de simplificación, ya que hasta ese momento no existían datos comparativos directos entre los dos ITINANs de forma aleatorizada y prospectiva.

En nuestro estudio se detectó una actividad antiviral y una mejoría del sistema inmune similares entre el efavirenz y la nevirapina, y entre éstos y la rama que mantenía los IPs, tras un año de seguimiento. Esto mismo se demostraría en trabajos parecidos pero valorando por separado, y no en el mismo estudio, a ambos ITINANs (Nevirapina y Efavirenz)<sup>96,98,100,105,106</sup>. Asimismo, otro grupo de investigadores españoles han confirmado recientemente nuestros resultados sobre

---

<sup>106</sup> Martínez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R and Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitor to nevirapine. AIDS 1999;13:805-810.

la igualdad en cuanto a potencia anti-VIH de ambos ITINANs tras comparar tres combinaciones antirretrovirales, una de ellas incluyendo efavirenz, otra con nevirapina y una tercera con abacavir, en sustitución de los IPs<sup>107</sup>.

Otro aspecto que merece ser destacado es el fenómeno del **“proactive switching”** o cambio de terapia previo al desarrollo de mutaciones. Esta teoría postula que el cambio de un regimen antirretroviral supresivo por otro igualmente activo, antes del rebote viral, puede prolongar la respuesta al tratamiento antiretroviral al eliminar posibles poblaciones minoritarias de VIH resistentes a la terapia previa.

El descenso observado de los linfocitos CD8<sup>+</sup> CD38, detectado únicamente en el grupo con nevirapina del Estudio A, apoyaría esta teoría, puesto que significa una reducción de la actividad inmune celular, reflejando un mejor control de la replicación viral. Otro trabajo de nuestro grupo que avala esta hipótesis es el Estudio Swatch el cual, comparando la eficacia de dos regímenes estándares con la de un régimen alternante, ha demostrado una mayor potencia y durabilidad de la rama que cambia secuencialmente la combinación antirretroviral<sup>108</sup>.

Esta superior actividad de las pautas alternantes se debe al diferente perfil de resistencias de las combinaciones que se van alternando, permitiendo eliminar precozmente aquellos aislados virales mutantes que pueden desarrollarse aún a pesar de no existir elevaciones de la carga viral.

---

<sup>107</sup> Martinez E, Podzamczer D, Ribera E et al. Switching protease inhibitors to nevirapine, efavirenz or abacavir: a randomised, multicentre, open-label, simplification study. 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle 2002. LB 17.

<sup>108</sup> E Negrodo, J Martinez-Picado, L Ruiz, et al. SWATCH Study: Multicenter Trial of Proactive Treatment Switching. Results at 9 Months Follow-up. 8<sup>TH</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 2001. Abstract G150e.

Así pues, resulta muy probable que en un futuro próximo las alternancias de tratamiento, a su vez tendentes a ser cada vez menos complejas, representen otra estrategia a considerar en el manejo del paciente con infección por el VIH.

Me gustaría hacer una breve referencia a la **calidad de vida** ya que, si bien ésta no fue el objetivo principal de nuestros estudios, sí fue común en ambos trabajos (Estudios A y B) el hallazgo de una gran mejoría en la misma, cambios que se observaron muy precozmente tras la sustitución de los IPs por el ITINAN. La menor complejidad y la mejor tolerancia de estas combinaciones serían las causas de esta mejoría<sup>109</sup>, que por otro lado podría favorecer una mayor adhesión al tratamiento.

Sin embargo, aunque en nuestros estudios se observó un inmediato y significativo aumento de la calidad de vida tras el cambio, no se puso de manifiesto ningún incremento en la **adhesión al tratamiento**. La explicación a este hecho podría ser la elevadísima adherencia que desde el inicio del estudio presentaban ya todos los participantes, gracias al intenso soporte psicológico que en nuestra unidad se ofrece a todos los pacientes para conseguir un correcto cumplimiento.

Otro hallazgo muy interesante que pudimos observar tras la sustitución de los IPs por nevirapina (Estudios A y B) y que no era conocido ni esperado en ese momento, fue la mejoría del **metabolismo lipídico** (colesterol total y triglicéridos). Sin

---

<sup>109</sup> Carmina R. Fumaz, Albert Tuldrà, Ma José Ferrer, et al. Quality of Life, Emotional Status, and Adherence of HIV-1-Infected Patients Treated With Efavirenz Versus Protease Inhibitor-Containing Regimens. *Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002;29:244-253.

embargo, ésta no fue observada en igual grado en los pacientes que recibieron efavirenz (Estudio B).

Este hecho diferencial entre la nevirapina y el efavirenz es aún motivo de discusión, puesto que han sido reportados resultados contradictorios<sup>96, 98,99,110</sup>. Sin embargo, datos más recientes sugieren que el efavirenz también podría tener un efecto similar a la nevirapina sobre el metabolismo lipídico<sup>111</sup> y en tal caso el efecto hipolipemiante de ésta no sería único para este fármaco sino un efecto propio de la familia de los ITINANs.

El hallazgo del impacto positivo de la nevirapina sobre el metabolismo lipídico en nuestro primer estudio animó a diseñar el tercer trabajo presentado (Estudio C), cuyo propósito fue el describir en detalle los cambios cualitativos y cuantitativos en los lípidos y lipoproteínas, analizados por RNM, en los pacientes que sustituían los IPs por nevirapina.

Los cambios detectados a nivel lipídico, reducción del colesterol total, de la fracción LDL y del número de partículas LDL circulantes, así como de los triglicéridos VLDL1, acompañados de un marcado incremento del colesterol HDL y del tamaño de estas partículas, constituyen factores de suma importancia para la prevención de la aterosclerosis.

Nuestros resultados en población con múltiple experiencia a los antirretrovirales fueron también observados en pacientes “naive” en el estudio Atlantic<sup>112</sup>. El hallazgo, por separado y por grupos independientes, de los mismos cambios en el

---

<sup>110</sup> Doser N, Sudre P, Telenti A, et al. Persistent dyslipemia in HIV-infected individuals switched from protease inhibitors-containing to an efavirenz-containing regimen. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2001;26:389-395.

<sup>111</sup> Negro E, Ribalta J, Arisa ER, et al. Efavirenz, Lipid Metabolism and Cardiovascular Risk. 42<sup>nd</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. San Diego 2002. Abstract H1918.

perfil lipídico durante la exposición a regímenes que contenían nevirapina, confieren gran fiabilidad a los mismos

Se conoce que el riesgo aterogénico asociado al colesterol no se explica únicamente por la propia molécula de colesterol sino por la de LDL y sus propiedades, ya que esta partícula es la que vehiculiza la entrada de colesterol en la pared arterial. Las partículas VLDL son precursoras del LDL y por tanto cuanto más VLDL1 (la partícula VLDL más pequeña) más aumenta el LDL de pequeño tamaño y mayor riesgo de aterogénesis. En nuestro trabajo (Estudio C) el decremento observado del número de partículas VLDL1, podría ser el responsable de la disminución del colesterol LDL.

Recientemente también se ha sugerido que tanto el número de partículas que contienen apoproteína B como los niveles de colesterol HDL serían los mejores predictores de riesgo cardiovascular en aquellos individuos con niveles bajos de colesterol LDL. De nuevo en nuestro trabajo, el incremento observado del colesterol HDL reforzaría la idea que la nevirapina podría disminuir el elevado riesgo cardiovascular que potencialmente pueden tener estos pacientes.

En el tercer estudio (Estudio C), un 97 por ciento de los pacientes incluidos (33/34) presentó alguna alteración lipídica en el análisis basal (en tratamiento con IPs), lo que indicaría el alto porcentaje de individuos en terapia con IPs afectados por estos trastornos. En 17 de ellos se observó un elevado colesterol total o colesterol LDL (>130 mg/dL, con aumento del número de partículas o LDL de pequeño tamaño), en

---

<sup>112</sup> Van der Valk M, Kastelein J, Murphy R. Et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in a anti-atherogenic lipid profile. AIDS 2001;15:2407-2414.

13 pacientes una hipertrigliceridemia (>200 mg/dL) y, sorprendentemente, un bajo colesterol HDL (VN>35 mg/dL) en 26 sujetos.

Sin embargo, nos llama la atención que aún a pesar de la frecuencia de estas alteraciones lipídicas, las mismas no suelen ser motivo de cambio terapéutico salvo raras excepciones. Muestra de ello son los resultados de un trabajo sobre toxicidad realizado en la cohorte ATHENA. Los autores detectaron que, del total de cambios por toxicidad, sólo un 3 y un 1% de los pacientes en un primer y segundo régimen respectivamente, realizaron un cambio por alteraciones metabólicas<sup>113</sup>.

Probablemente esto refleja una priorización, por parte del médico, a favor de inhibir el VIH a cualquier precio “tolerable” y desconsiderar, al menos a corto plazo, los efectos adversos de la terapia antiretroviral. Diferentes aspectos como el hecho de que la dislipemia es inicialmente asintomática y que la misma ocurre en una población más joven que la tradicionalmente en riesgo para la cardiopatía isquémica hacen que la necesidad de prevención primaria de la misma sea a menudo no considerada. Redundando en lo que acabamos de exponer, la aterosclerosis es una complicación que requiere un cierto tiempo para producir complicaciones clínicamente relevantes y en cambio el control de la replicación viral y la mejoría inmunológica parecen necesidades mucho más acuciantes con un impacto sobre la morbi-mortalidad a más corto plazo.

Sin embargo, con la cronificación de la enfermedad y la mejoría en las expectativas de vida, los trastornos metabólicos cobran un mayor auge y deberán ser considerados adecuadamente, y prevenidos o tratados, para evitar la emergencia significativa de la patología cardiovascular en el contexto de la infección por el VIH.

---

<sup>113</sup> Dieleman JP, Jambroes M, Gyssen IC et al. Determinants of recurrent toxicity-driven switches of highly active antiretroviral therapy. The ATHENA cohort. AIDS 2002;16:737-745.

En concordancia con esta observación, vemos de forma creciente, la aparición de trabajos con el propósito de determinar los factores de riesgo cardiovascular en esta población y cómo modificarlos<sup>85-89</sup>. Sin embargo, resulta sorprendente la diversidad de resultados reportados sobre el riesgo cardiovascular asociado a los antirretrovirales, cuando lo que cabría esperar si se extrapolan los datos extraídos de la población general, HIV negativa, es un indudable aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Mientras no se determine el papel exacto de estos trastornos metabólicos sobre el riesgo cardiovascular, su prevención sería lo más aconsejable, puesto que en un futuro podría confirmarse su papel negativo, como parecen apoyar los análisis detallados de los lípidos y lipoproteínas realizado en el Estudio C.

La mejoría en el conocimiento de la patogenia de los trastornos lipídicos y la implicación de los antirretrovirales en la misma puede contribuir también a resolver la incógnita sobre si esta mejoría lipídica es secundaria únicamente a la retirada de los IPs, a la sustitución de éstos por un ITINAN, especialmente nevirapina, o a ambas estrategias a la vez.

Existen datos actualmente que nos hacen pensar que intervienen ambos factores. Por un lado, el efecto positivo de las interrupciones del tratamiento sobre el perfil lipídico<sup>103,104</sup> indica que la simple retirada de los IPs podría ser suficiente. Por otro lado dos de los trabajos comentados previamente<sup>79,112</sup> avalarían el papel directo de la nevirapina sobre los lípidos. Ambos estudios obtuvieron resultados similares a los de nuestro trabajo (Estudio C) pero, en contextos distintos, tal y como ya se ha hecho referencia anteriormente. La falta de exposición previa a los IPs en un caso<sup>112</sup> y el hecho de mantener los IPs, junto con nevirapina<sup>79</sup>, en el otro, sugiere

que parte de los cambios lipídicos observados en estos trabajos, los cuales probablemente se asocien a una reducción del riesgo de aterogénesis, podrían guardar relación con los efectos beneficiosos de la nevirapina sobre el metabolismo lipídico.

Para el tratamiento de la dislipemia se han considerado distintas alternativas. La principal es la administración de estatinas y/o fibratos en función del trastorno predominante, cuando en general se alcanzan unas cifras superiores a 250 mg/dl para el colesterol total y de 500-750 mg/dl para los triglicéridos.

Sin embargo, si estas alteraciones no responden a la terapia hipolipemiente, en ocasiones se precisará interrumpir el tratamiento antirretroviral, normalizar los lípidos e intentar nuevas pautas anti-VIH con menor impacto sobre los mismos, si es posible. Como ya se ha comentado previamente, la interrupción del tratamiento favorece la mejoría de los trastornos lipídicos. Sin embargo, aunque ocasionalmente ésta pueda ser una alternativa para tratar la hiperlipidemia siempre constituirá una actuación transitoria. Frecuentemente, en el 95% de los pacientes, debe reiniciarse el tratamiento tras cortos descansos por criterios de seguridad inmunológica y virológica, reapareciendo entonces los trastornos lipídicos en función de las posibilidades de cambio terapéutico de que dispongamos. Por ello, las interrupciones estructuradas del tratamiento deberían plantearse únicamente a pacientes con alteraciones lipídicas importantes y estado inmunológico bueno ( $CD4 > 400 \text{ cel/mm}^3$ ), puesto que la interrupción de la terapia "HAART" puede producir una disminución rápida de los linfocitos CD4 (media de 120 células  $CD4/\text{mm}^3$  al cabo de 3 meses) con el consiguiente riesgo de aparición de infecciones oportunistas o tumores.

El tratamiento hipolipemiante con estatinas, principalmente la pravastatina, y/o fibratos, como el gemfibrozilo, constituyen una alternativa eficaz y segura para aquellos pacientes sin opciones de cambio de la terapia anti-VIH<sup>114,115,116</sup>. Sin embargo, en estos sujetos se precisa una monitorización clínica y analítica tras el inicio de estos fármacos por las posibles interacciones farmacocinéticas que pudieran desarrollarse con los antivirales y el riesgo existente de una posible toxicidad secundaria a los mismos .

Los resultados de los tres artículos presentados, junto con los comentados de otros autores apoyan el impacto positivo de la nevirapina sobre el metabolismo lipídico. Por ello, la sustitución de pautas con mayor impacto negativo sobre los lípidos, por combinaciones que incluyan ITINANs, principalmente nevirapina, podría considerarse otro método alternativo para la prevención o manejo de la dislipemia que aparece en los pacientes VIH+ en tratamiento antiretroviral.

Este efecto hipolipemiante de la nevirapina aparece de forma precoz observándose ya cambios favorables en el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas a los 3-6 meses en todos los estudios comunicados<sup>96,97,106,112</sup>.

---

<sup>114</sup> Moyle GJ, Buss NE and Gazzard BG. Pravastatin 40 mg qd does not alter PI exposure or virological efficacy over 24 weeks-therapy. 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, 2002. Abstract 446-W.

<sup>115</sup> Moyle GJ, Lloyd M, Reynolds B, Baldwin C, mandalia S and Gazzard BG. Dietary advice with or without pravastatin for the management of hypercholesterolemia associated with protease inhibitors therapy. *AIDS* 2001; 15:1503-1508.

<sup>116</sup> E Negrodo, R Guerola, J Miranda, et al. Impact of pravastatin on dyslipidemia induced by antiretroviral therapy. XIV International AIDS Conference. Barcelona July 2002.

## **9. Conclusiones.**

A modo de resumen, podemos decir que los resultados del primer trabajo (Estudio A), junto con los de otros estudios similares, han significado un cambio en el manejo de muchos de los pacientes en terapia antirretroviral. Ello sería consecuencia de la demostración de la equipotencia antiviral entre la nevirapina y los IPs, así como de la mejoría del perfil lipídico y de la calidad de vida en aquellos pacientes que cambiaron a dicho ITINAN, a pesar de descartar la reversión clínica de la lipodistrofia.

Todos estos hallazgos serían confirmados con el segundo trabajo presentado (Estudio B), a la vez que se demostraría también la igualdad en cuanto a potencia antiviral entre ambos ITINANs, nevirapina y efavirenz.

Finalmente, el tercer trabajo (Estudio C) ha contribuido a confirmar el efecto hipolipemiante de la nevirapina y su posible contribución a la disminución del riesgo cardiovascular en esta población.

Así pues, queremos concluir diciendo que las estrategias de simplificación basadas en los no análogos de nucleósidos, efavirenz o nevirapina, constituyen una forma eficaz de terapia antirretroviral tanto por la potencia intrínseca de dichos compuestos como por la potenciación de la actividad anti-VIH debida al cambio proactivo que representan. Asimismo suponen estrategias más sencillas puesto que representan un reducido número de comprimidos con respecto a las terapias con IPs, con la consecuente facilitación de la adherencia al tratamiento. A su vez proporcionan un efecto beneficioso sobre el metabolismo de los lípidos que podría representar un menor riesgo de complicaciones cardiovasculares a medio-largo término.

Finalmente la escasa o nula mejoría de la lipodistrofia, cuando ésta ya es clínicamente evidente, al menos con los fármacos y con las estrategias ensayadas hasta el momento, obliga a diseñar nuevos enfoques terapéuticos. Las combinaciones con nuevos antirretrovirales con menor toxicidad mitocondrial o regímenes intermitentes con descansos del tratamiento, encaminados a prevenir o enlentecer el desarrollo de los cambios morfológicos conocidos como lipodistrofia podrían ser de utilidad.

## **Agradecimientos**

*Los estudios presentados a lo largo de esta memoria han sido el fruto de 3 años de trabajo y esfuerzos, durante los cuales se han sucedido buenos y malos momentos que, sin embargo, han dejado un buen recuerdo.*

*En este tiempo, el campo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana me ha ido sorprendiendo y apasionando día a día, tanto por su rápida evolución como por su complejidad. Si bien durante este periodo he aprendido mucho sobre él, soy consciente de todo lo que me queda por aprender y que ello no sería posible sin la ayuda de todas aquellas personas que han estado a mi lado apoyándome, tanto profesional como personalmente. Por todo ello, el seguir trabajando en este campo y con este grupo de profesionales es mi mayor deseo.*

*En primer lugar quisiera dedicar un agradecimiento especial al Dr. Bonaventura Clotet por confiar en mi y ser quien me brindó la oportunidad de trabajar en esta área, enseñándome y corrigiéndome en todo momento. Por su dedicación y constante apoyo, le estoy profundamente agradecida.*

*Igualmente a la Dra. Lidia Ruiz, a quien considero una gran profesional. Con ella fueron mis inicios, con sesiones “lipodistróficas” interminables, que han derivado en una gran amistad.*

*A Carmina y Silvia, por soportar mis días neuróticos y compartir risas y lágrimas.*

*A Vicky y a Anna, por sus “Bon díaaaaaa” cada día.*

*A la nueva generación, Dani y Pepe, porque no saben lo que les espera, pero sobretodo por la ayuda que me han prestado.*

*A Joan, por sus consejos y correcciones siempre constructivas.*

*Agradecer al equipo entero de la Unidad, Fina, Begoña, Toni, Guille, Cristina, Angel, Carmen, Rosa, Anna, Albert, Maria, Juan Carlos, Jordi, Pepe, Eva y M<sup>a</sup> José, cuyas cualidades no puedo nombrar en tan pocas líneas, pero que también han formado parte de esta historia y con quien trabajar cada día es un placer.*

*No puedo olvidar, del personal del laboratorio “IrsiCaixa”, a Eulalia, Eli y Rafi, sin las cuales, el procesamiento de muestras hubiera sido imposible, y cuyos resultados han sido imprescindibles para desarrollar mi labor.*

*A Julià, por su “soporte informático”. Y, especialmente a Cecilia, por su disponibilidad inmediata y ayuda desinteresada en cualquier momento.*

*Quiero agradecer muy especialmente a mis padres, Angel y Montse, y resto de familia, por ser “canguros” incondicionales durante tantas horas. Y, sobretodo a mi marido, por su inmesurable paciencia, a pesar de no entender en ocasiones mi dedicación “extra”.*

Finalmente, no puedo acabar sin nombrar a todas aquellas personas que realmente sufren los efectos de la enfermedad, mientras nosotros seguimos investigando.

A todos, muchísimas gracias.