

Factores de riesgo en el desarrollo de la lipodistrofia asociada al Virus de Inmunodeficiencia Humana

Risk factors in the development of Human Immunodeficiency Virus associated lipodystrophy

Artículo de revisión.

Autores:

Elia de la Caridad Rodríguez Venegas. Residente de segundo año de Medicina Interna-

Dr. Liodelvio Martínez Fernández. Especialista de segundo grado en Medicina Interna. Master en Infectología y Enfermedades Tropicales. Profesor e Investigador Auxiliar.

Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

Resumen

Introducción: La lipodistrofia asociada al virus de la inmunodeficiencia humana es un importante factor de riesgo cardiovascular, que se presenta entre el 10 y el 80 % de los casos, atenta contra la calidad de vida y disminuye la adherencia terapéutica. Resulta de gran interés su prevención y tratamiento.

Objetivo: Describir los factores de riesgo que contribuyen a su desarrollo, sus aspectos fisiopatológicos y el tratamiento.

Método: Se realizó una búsqueda bibliográfica en inglés y español. Se consultaron las bases de datos Pubmed, SciELO, Lilacs, Cochrane Library y Web of Science. La estrategia de búsqueda que se empleó fue: VIH OR sida AND lipodistrofia AND tejido adiposo AND terapia antirretroviral.

Desarrollo: La lipodistrofia se caracteriza por lipoatrofia de las extremidades, cara y glúteos, lipohipertrofia del área visceral, cervical y dorsocervical, o una combinación de estos. Las proteínas del virus de inmunodeficiencia humana, realizan modificaciones en la regulación de genes que provocan inhibición de la diferenciación de los adipocitos y aumento de la apoptosis, a lo que contribuye el estado basal inflamatorio sistémico producido por el mismo virus. Los antirretrovirales juegan un rol importante en la génesis de dicha lipodistrofia.

Conclusiones: El sexo femenino, la malnutrición y la edad avanzada son algunos de los factores de riesgo más relevantes asociados a la lipodistrofia del virus de inmunodeficiencia humana en la cual juega un rol fundamental los efectos propios del virus y la terapia antirretroviral. No existe un tratamiento farmacológico efectivo, solo se contemplan medidas higiénico-dietéticas y la cirugía estética.

Palabras Claves: lipodistrofia; sida; tejido adiposo; terapia antirretroviral; VIH

ABSTRACT

Introduction: Human immunodeficiency virus associated lipodystrophy is a relevant cardiovascular risk factor, presenting in up to 80 % of the cases, affecting the quality of life and decreases therapeutic adherence. Its prevention and treatment is of great interest.

Objectives: To describe risk factors contributing to its development, its physiopathological aspects and treatment.

Method: A bibliographic search was performed in English and Spanish. Pubmed, SciELO, Lilacs, Cochrane Library and Web of Science databases were inquired. The search strategy was: HIV OR aids AND lipodistrophy AND adipose tissue AND antiretroviral therapy.

Development: Lipodistrophy characterizes by limbs, face and gluteal lipoatrophy, visceral, cervical and dorsocervical lipohypertrophy, or a combination of both. Human immunodeficiency virus proteins produce modifications on gene regulation causing inhibition of adipocyte differentiation and apoptosis increase, what therefore contributes to systemic inflammatory basal state produced by the virus itself. Antiretrovirals play an important role in genesis of such lipodistrophy.

Conclusions: Female sex, malnutrition and advanced age are some of the most relevant risk factors associated to Human immunodeficiency virus lipodistrophy, in which an important role is played by the effects of the virus itself and antiretroviral therapy. There is no effective pharmacological treatment and only hygiene-dietetic measures and aesthetic surgery are available.

Keywords: adipose tissue; aids; antiretroviral therapy; HIV; lipodystrophy

Introducción

Los efectos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sobre el tejido adiposo han sido motivo de extensa investigación básica y clínica desde un primer momento. La cantidad y distribución de grasa figuró como indicador pronóstico de la progresión de la enfermedad del VIH, el agotamiento nutricional y la susceptibilidad a las infecciones oportunistas,^(1, 2) desde antes de la disponibilidad de medicamentos antirretrovirales.

Después de la introducción de la terapia antirretroviral combinada (TARVc) a mediados de la década de 1990, hubo una elevación de la prevalencia de pérdida de grasa facial y en las extremidades, lipohipertrofia central y acumulación de depósitos de grasa ectópica, denominada colectivamente lipodistrofia del VIH, estimuló la investigación del rol de estos medicamentos en el tejido adiposo^(1, 3). Esta terapia marcó una pauta en el enfrentamiento de la enfermedad por VIH, lo cual ha resultado en un dramático descenso en las tasas de mortalidad, con expectativas de vida cercanas a lo normal. Este éxito se ve atenuado por el aumento de la prevalencia de comorbilidades cardiovasculares y metabólicas.

Se estima que a finales del 2019, había 38 millones de personas infectadas con el VIH de los cuales se calcula que más de 26 millones llevan tratamiento con TARVc. Esto equivale a una tasa de cobertura de aproximadamente un 67 %. ⁽⁴⁾ La prevalencia de lipodistrofia asociada al VIH en pacientes con TARVc se estima entre un 10 a 80 %. Esta gran variabilidad se explica por la ausencia de un consenso metodológico para el diagnóstico y por el uso en mayor o menor medida de los antirretrovirales mayormente asociados a lipodistrofia.^(3, 5)

La lipodistrofia se puede desarrollar en 4 a 6 meses luego del inicio de la TARVc, y aumenta considerablemente después de los 12 meses.⁽⁶⁾ En una cohorte en Rwanda⁽⁷⁾ la prevalencia fue de 34 % después de 16 meses, y en otra muestra estudiada en Cambodia⁽⁸⁾ esta resultó en 63 % después de 4 años. Sin embargo en un estudio de caso-control realizado en Pinar del Río, Cuba,⁽⁹⁾ la TARVc no contribuyó significativamente a los cambios del índice cintura/cadera (ICC) en un período de 1 año y 3 meses, aunque las mediciones realizadas estuvieron por encima de los no tratados, lo que pudiera sugerir que con un tiempo de

observación mayor, el TARVc representaría un factor predictor del incremento del ICC.

Se estima que la incidencia de lipodistrofia asociada al VIH es mayor en países de ingresos bajos y medianos, con cifras de 1,4 a 20,6 % al año, y 6,7 a 22,1% al año, en estudios en Asia y África, respectivamente.^(5, 6) En América Latina la mayor prevalencia reportada figura entre 34 y 46,7 % relacionado con el uso de TARVc.⁽¹⁰⁾ En Cuba no se ha reportado cifras generales de prevalencia de lipodistrofia en pacientes con VIH, solo se encuentran escasas revisiones y casos publicados que tratan el tema.⁽⁵⁾

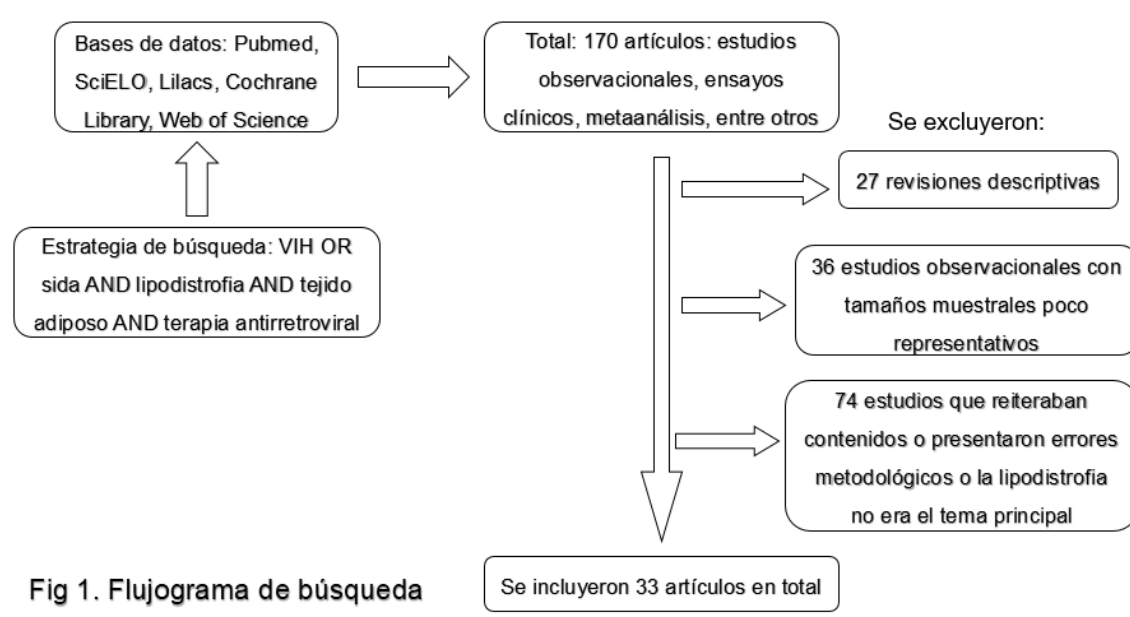
La lipoatrofia periférica y la lipohipertrofia visceral, ambas han sido asociadas con un aumento de los factores de riesgo cardiovasculares. Se asocian a niveles elevados de triglicéridos y bajos niveles de lipoproteína de colesterol de alta densidad (HDL), además de un descenso en la sensibilidad periférica a la insulina.⁽¹¹⁾

No solo constituye un factor de riesgo cardiovascular y metabólico. También atenta contra la estabilidad psicológica y emocional de los pacientes debido a los cambios que se producen en su fisionomía y a su efecto estigmatizante en la sociedad. Esto lleva a los pacientes a una menor satisfacción con su imagen corporal, un deterioro de su calidad de vida y a compromiso en muchas ocasiones de la adherencia al TARVc. Resulta importante conocer los factores de riesgo que dan lugar al desarrollo de la lipodistrofia en estos pacientes, así como los aspectos fisiopatológicos para poder ejercer acciones preventivas y terapéuticas adecuadas.

Métodos

Se realizó una revisión descriptiva en un periodo de dos meses para lo cual se llevó a cabo una búsqueda en idioma inglés y español, utilizando las palabras clave: VIH; sida; lipodistrofia; tejido adiposo; terapia antirretroviral. Se consultaron las bases de datos Pubmed, SciELO, Lilacs, Cochrane Library y Web of Science. La estrategia de búsqueda que se empleó fue: VIH OR sida AND lipodistrofia AND tejido adiposo AND terapia antirretroviral. Se obtuvieron un total de 70 artículos, entre estudios observacionales, ensayos clínicos, metaanálisis, entre otros. Así, se seleccionaron los de mayor relevancia y novedad para el

objetivo planteado. Se descartaron 37 manuscritos por diversas razones: no se ajustaban al tema de revisión, la lipodistrofia no era la principal entidad estudiada, se reiteraban contenidos, algunos estudios presentaban varias limitaciones en cuanto a validez interna y externa, tamaño muestral poco representativo. Finalmente, quedaron 33 artículos que constituyeron la bibliografía de la presente investigación.



Distribución del tejido adiposo en pacientes VIH no tratados

La emaciación por VIH, caracterizada por una pérdida de peso progresiva e involuntaria en el contexto de la depleción de células T CD4+, se reconoció como un factor pronóstico adverso desde el comienzo de la epidemia. Se caracteriza por una tríada de reducción de la ingesta calórica, aumento de la tasa metabólica basal y un balance proteico negativo que conduce a la pérdida de masa de tejido graso y magro.⁽¹⁾

Se conoce que la infección por VIH mantiene un estado inflamatorio sistémico perenne protagonizado por diversas citocinas proinflamatorias, a lo cual contribuyen los efectos propios del virus en las células del sistema inmune, la permeabilidad del intestino que provoca la infección de las placas de Peyer y en consecuencia la translocación bacteriana, entre otros factores de riesgo propios del estado de salud y estilo de vida del huésped.⁽¹²⁾

Los efectos de la interleucina (IL) -1β , IL-6 y el factor de necrosis α (TNF- α) elevados en el hipotálamo es un factor principal de la anorexia. Mientras que la ingesta calórica disminuye, las necesidades metabólicas basales aumentan en aproximadamente un 10% en las primeras etapas de la enfermedad por VIH y pueden superar el 30% en presencia de infecciones secundarias.⁽¹⁾ Gran parte del aumento del metabolismo basal se debe al gasto que supone mantener una respuesta inflamatoria persistente y una tasa de renovación de proteínas hasta un 25% por encima de lo normal.⁽¹³⁾

En las personas infectadas por el VIH que no habían recibido TARVc previa, la masa grasa total medida por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) fue menor en comparación con los controles VIH negativos después de ajustar por edad y otros factores relevantes en un estudio realizado por Delpierre et al.⁽¹⁴⁾, pero la pérdida se compuso predominantemente de grasa del tronco a diferencia de la grasa de las extremidades. Este reparto preferencial sugiere que los efectos catabólicos del VIH no tratado pueden ser mayores para la grasa del tronco, y estos hallazgos contrastan marcadamente con la lipodistrofia asociada al tratamiento con TARVc.

Los estudios de emaciación asociada al VIH antes de la introducción de los regímenes de combinación de TARVc encontraron que la lipogénesis hepática de novo se multiplicó por tres en comparación con los controles VIH negativos.⁽¹⁾ Los estudios posteriores en la era del TARVc, que utilizaron infusiones intravenosas de isótopos estables para medir la cinética de los lípidos, identificaron la lipólisis acelerada como una manifestación bioquímica cardinal de la lipodistrofia. Ésta de igual manera promueve la lipogénesis de novo. Incluso en series recientes se estimó que la esteatosis hepática no alcohólica afectaba al 40-55 % de los sujetos infectados por el VIH.^(15, 16)

El aumento de la lipogénesis hepática de novo, la lipólisis acelerada y la imposibilidad de consumir ácidos grasos libres en plasma (a pesar del aumento de la oxidación de grasa corporal total) son factores probables en la alta prevalencia de acumulación de lípidos ectópicos en personas infectadas por el VIH.⁽¹⁵⁾ El almacenamiento anormal de grasa no se limita al hígado, la acumulación de lípidos intramiocelulares e intramiocárdicos también es común.⁽¹⁾

Expresión clínica de la lipodistrofia en pacientes VIH con TARVc

Se caracteriza por lipoatrofia de las extremidades, cara y glúteos, lipohipertrofia del área visceral, cervical y dorsocervical (conocido como "joroba de búfalo"), o una combinación de estos cambios lo cual se conoce como forma mixta.⁽¹⁾ El signo que mayor repercusión tiene en los pacientes es la lipoatrofia facial que conlleva al hundimiento de la piel de las mejillas y esquelitización del rostro.⁽⁵⁾ Sin embargo, incluso en ausencia de cambios clínicamente aparentes, los estudios imagenológicos han encontrado un porcentaje significativamente mayor de grasa corporal en el tronco y un porcentaje menor en las extremidades en los pacientes tratados en comparación con los controles sanos.⁽¹⁷⁾

Las alteraciones descritas del tejido adiposo en pacientes no tratados y en los que reciben TARVc sugieren que la lipodistrofia representa un continuo y la mayoría de los pacientes con VIH son susceptibles en algún grado. Esto sustenta la dificultad para un consenso en el diagnóstico.⁽¹⁾

Diagnóstico de la lipodistrofia asociada al VIH

Hasta la fecha no existe un consenso metodológico para identificar las características de la lipodistrofia. La evaluación clínica es el método más ampliamente utilizado para diagnosticar la lipodistrofia.⁽¹⁸⁾ Sin embargo, es un método subjetivo y no puede identificar los cambios en la composición corporal en sus etapas iniciales.

Además del examen clínico, se incluyen en los métodos para la evaluación de la lipodistrofia, medidas antropométricas, análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) y técnicas de imágenes como la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), la resonancia magnética y la tomografía axial computarizada (TAC).⁽⁵⁾

Los parámetros antropométricos generalmente evaluados son el índice de masa corporal, las circunferencias corporales, y el espesor del pliegue cutáneo. Santos et al.⁽¹⁹⁾ propusieron puntos de corte para identificar la lipodistrofia asociada al VIH en un estudio donde determinaron el espesor del pliegue cutáneo en seis regiones diferentes y midieron circunferencias en 19 regiones corporales, obteniendo resultados significativos.

La BIA realiza la medición de la resistencia corporal y la reactancia, lo que logra estimar la grasa corporal.⁽¹⁹⁾ Es un método ampliamente utilizado que ha sido incorporado en estudios epidemiológicos importantes como el National Health and Nutrition (NHANES III)⁽²⁰⁾, Framingham Heart Study⁽²¹⁾ y el Cardiovascular Health Study,⁽²²⁾ en los cuales sustituyó a la medida de los pliegues cutáneos para la estimación de la grasa corporal. Aunque presenta limitaciones pues se pueden dar cambios en los valores producto a la ingestión de alimentos, la actividad física previa a la medición, la temperatura ambiental y corporal, incluso varias enfermedades.⁽¹⁹⁾ Además el costo de esta prueba no la hace factible de realizar en cualquier escenario médico, principalmente en países de mediano y bajos ingresos. A pesar de ello, se puede considerar una herramienta viable por reunir los criterios de ser simple, rápida y libre de variabilidad del operador.

La Absorciometría Radiológica Dual (DEXA) es la mejor técnica para cuantificar objetivamente la distribución de la grasa corporal, aunque su uso con este objetivo no está estandarizado.⁽³⁾

Existen dos escalas estandarizadas que son comúnmente empleadas para evaluar la lipodistrofia, que son La Definición de Casos de Lipodistrofia (LDCD, por sus siglas en inglés) y la Escala de pacientes ambulatorios VIH de Lichtenstein (HOPS, por sus siglas en inglés).⁽⁶⁾

LDCD emplea una combinación de variables demográficas (edad) y clínicas (tiempo de infección por VIH), parámetros metabólicos (anion gap, HDL-colesterol), antropométricos (índice cintura/cadera) y evaluación radiológica (DEXA, TAC), para definir la lipodistrofia con 79 % de sensibilidad y 80 % de especificidad.⁽²³⁾ El uso requerido de DEXA o TAC limita la aplicabilidad de la LDCD en escenarios con financiación reducida.

La HOPS fue designada para evaluar la severidad de la lipodistrofia usando evaluaciones clínicas estandarizadas, valores de laboratorio y medidas antropométricas, que emplea una definición más específica, incluyendo solo la lipodistrofia de moderada a severa.⁽⁶⁾

En un estudio realizado en Canadá⁽²⁴⁾, que comparó la BIA, la medición del pliegue cutáneo y la DEXA en la evaluación del porcentaje de masa grasa corporal en 47 hombres VIH que recibían TARVc, el nivel de error y sesgo en los

métodos de BIA y pliegue cutáneo fueron relativamente bajos, comparados con DEXA. Los autores concluyeron que dichas técnicas son métodos aceptables para monitorear la masa grasa corporal total en dicha población.

Aunque muchos investigadores concuerdan que diagnosticar la lipodistrofia con métodos de imágenes es muy preciso, el costo operacional elevado de dichas tecnologías es un factor importante que limita su utilización en escenarios clínicos y en estudios con grandes poblaciones.

Factores que contribuyen en el desarrollo de la lipodistrofia asociada al VIH

En la literatura se han identificado varios factores de riesgo que han sido asociados significativamente con la lipodistrofia, mostrando algunos resultados diferentes en dependencia de las características de las muestras estudiadas.

En general se recogen como factores no farmacológicos asociados a lipoatrofia a la edad mayor de 45 años para hombres y 55 para mujeres, una menor cantidad de grasa corporal antes del inicio de la TARVc, en rangos de bajo peso según índice de masa corporal (IMC), y un nadir de CD4 por debajo de las 500 células/ml; mientras que los relacionados con el lipoacúmulo comprenden el sexo femenino, la edad en rangos de riesgo cardiovascular, con hipertrigliceridemia, y con un mayor porcentaje de grasa durante la TARVc con valores de IMC por encima de la normalidad.⁽³⁾

Finkelstein et al.⁽⁶⁾ en su revisión sistemática de 90 estudios que tratan el tema resume que los factores identificados en dichas investigaciones fueron el sexo femenino, la edad mayor de 40 años, mayor peso corporal al inicio de la TARVc por encima de los valores normales del IMC, la carga viral del VIH detectable y pérdida de peso reciente mayor del 10 % de su peso corporal de base. Encontró que en un estudio en Sudáfrica la prevalencia de lipoatrofia en mujeres resultó del 57 %, en comparación con el 13 % en hombres. En un estudio realizado en Rwanda⁽⁷⁾ las mujeres presentaron un riesgo incrementado de presentar lipoatrofia de unas 9.7 veces más que los hombres. Se presume que es menos probable que las mujeres VIH positivo en países de bajos y medianos ingresos reciban una atención de salud, educación y apoyo adecuado para su enfermedad y tal vez más vulnerables ante el estigma social y las consecuencias metabólicas.⁽⁶⁾

La edad avanzada ha mostrado relación en el desarrollo de lipodistrofia. Se considera que se debe a los mismos mecanismos por los cuales resulta un factor de riesgo cardiovascular, para hombres mayores de 45 años y mujeres mayores de 55 años, dadas las alteraciones ateroscleróticas y metabólicas a las que están propensos estos pacientes.^(3, 5)

Aunque la malnutrición, tanto por exceso como por defecto se ha asociado con la aparición de lipodistrofia, no se ha establecido un mecanismo bien esclarecido que explique estos hechos. En la revisión sistemática ya mencionada, se concluye que son necesarios estudios en estas poblaciones específicas que profundicen en encontrar las causas etiopatogénicas de esta relación.⁽⁶⁾

Estos factores de riesgo comprobados con resultados significativos deben tenerse en cuenta en el momento del diagnóstico del VIH, pues permiten predecir en qué pacientes será más probable la aparición de la lipodistrofia, además de trabajar en el control y prevención de los factores no modificables.

Aspectos fisiopatológicos.

Sin dudas, una constante en todos los estudios revisados con evidencia suficiente para plantearlos como principales causantes de la lipodistrofia asociada al VIH es el efecto directo del virus y de la TARVc en el tejido adiposo.^(1, 3, 5, 6, 11, 12, 25)

Efectos del VIH en el tejido adiposo

La fracción vascular del estroma del tejido adiposo contiene una mezcla diversa de células del sistema inmunológico, que forman un medio de señalización inmunitaria paracrina complejo que modula la inflamación local y la función de los adipocitos. Entre ellos, los principales son los macrófagos tisulares derivados de monocitos y varios subconjuntos de células T, que pueden infiltrar el tejido adiposo del torrente sanguíneo y el sistema linfático.⁽²⁶⁾ La infección por VIH puede intervenir en este entorno complejo en muchos puntos, incluidos cambios en las características metabólicas y la señalización de los adipocitos, cambios en las poblaciones de monocitos y células T circulantes e infección latente de las células inmunitarias presentes en dicho tejido.

Monocitos y macrófagos

Los monocitos circulantes se infiltran en el tejido adiposo y se diferencian en macrófagos. La infiltración de macrófagos, células T y, en menor grado, neutrófilos del tejido adiposo, acompaña al aumento de peso progresivo y contribuye a la inflamación in situ. La hipertrofia de adipocitos en la obesidad se acompaña de una mayor expresión de la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y la proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MIP-1 α), que promueven la infiltración de más macrófagos y aumento de IL-8, que promueve la quimiotaxis de neutrófilos. Se ha planteado que los macrófagos inhiben la señalización de la insulina de los adipocitos a través de la expresión reducida de varias moléculas, incluido el sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1), la fosfoinositido 3-quinasa p85 α y GLUT4. Todo ello contribuye a la resistencia a la insulina.^(1, 6)

El tejido adiposo subcutáneo de pacientes infectados por el VIH con lipoatrofia periférica demostró un aumento de la infiltración de macrófagos en comparación con los controles VIH negativos en un estudio comparativo.⁽²⁷⁾ Los monocitos que expresan CD14 y CD16 son más propensos a ser infectados por el VIH y la infección viral altera la capacidad fagocítica de los monocitos, aumenta la expresión constitutiva de citocinas proinflamatorias y aumenta la expresión de citocinas estimuladas por antígenos.⁽¹⁾

En conjunto, estos hallazgos podrían reflejar un papel de los macrófagos del tejido adiposo infectados por el VIH en el desarrollo de la lipoatrofia. Se necesitan estudios adicionales para comprender el efecto de la infección latente por VIH en la expresión de citocinas de macrófagos del tejido adiposo para explorar más a fondo esta área.⁽¹⁾

Linfocitos T del tejido adiposo

Las células T CD4⁺ de tejido adiposo son predominantemente un fenotipo de memoria activado (CD45RO⁺ CD69⁺), que son células de larga vida que proporcionan un reservorio potencial para la persistencia del VIH.⁽¹⁾ La presencia de células T CD4⁺ infectadas de forma latente en el tejido adiposo probablemente exacerba la inflamación local.

Estas células T de memoria producen un aumento de 2 veces o más en la expresión del marcador de activación de CD69 y la producción de antígeno de VIH p24 y aumentan la expresión de IL-6 de los preadipocitos casi 3 veces. Esto

sugiere un ciclo en el que las citocinas locales activan las células T CD4+ del tejido adiposo infectadas de forma latente y con ello provocan incremento de la replicación viral con liberación de nuevos viriones. Estas células T CD4+ pueden a su vez aumentar la expresión de mediadores proinflamatorios de los adipocitos a través de las vías de señalización paracrina, fuga de proteínas virales como Vpr o Tat u otros mecanismos.⁽¹⁾

La presencia de linfocitos T CD4+ infectadas de forma latente en el tejido adiposo es relevante para el campo de la investigación sobre la cura del VIH. ⁽²⁸⁾ Hasta cierto punto, estas células pueden estar más protegidas de los linfocitos T CD8+ citotóxicos que las que están en circulación.⁽²⁶⁾

Se observa una mayor infiltración de células T CD8+ en el tejido adiposo y células T CD4+ polarizadas a un fenotipo de citocinas TH1 y TH17, y una reducción de las células T reguladoras. Esto constituye un paso temprano y necesario que precede al reclutamiento de macrófagos similares a M1, que contribuyen a un entorno proinflamatorio local.⁽²⁶⁾

Todo esto demuestra el papel que desempeñan los linfocitos T del tejido adiposo en la modulación del medio inflamatorio local. Sin embargo, aún se encuentra en investigación el impacto de la infección por el VIH en el tránsito, la densidad y las características de señalización de sus citocinas.

Efectos de las proteínas virales en la función de los adipocitos

En el caso de los adipocitos, el impacto perjudicial se deriva principalmente de los efectos sobre la estructura y función mitocondrial y la expresión de proteínas reguladoras críticas y moléculas de señalización.

Los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR) en el adipocito funcionan como factores de transcripción y moduladores de genes que regulan la inmunidad, diferenciación celular y metabolismo de lípidos y glucosa. A través de la modificación de su expresión ocurren muchos de los cambios en la adipogénesis y la función en general de los adipocitos inducidos por el VIH.⁽²⁵⁾

La presencia de un medio inflamatorio local puede inhibir la expresión de PPAR- γ . Esto sugiere que el delicado equilibrio interno de las actividades

transactivacionales y transrepresoras puede ser perturbado por señales externas al adipocito.⁽¹⁾

A medida que disminuye la expresión de PPAR- γ , se activan los macrófagos y la inflamación local, lo que conduce a una liberación local de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-1 β . Estas a su vez promueven aún más la expresión de mediadores proinflamatorios a través de los receptores de la superficie de los adipocitos.⁽⁶⁾ En conjunto, estos hallazgos reflejan una interacción compleja en la que la inflamación del tejido adiposo se convierte en un proceso sostenido y perpetuo.

La proteína Vpr del VIH tiene varias funciones relacionadas con la promoción de la replicación y diseminación viral, alteración del potencial de la membrana mitocondrial e inducción de apoptosis y activación transcripcional de promotores virales y celulares, incluidos varios receptores de hormonas esteroideas. Esto último altera la expresión génica e induce la detención del ciclo celular. Actúa como un potente represor de PPAR- γ .⁽²⁵⁾

Tat es una proteína reguladora del VIH, que mejora la transcripción viral, el procesamiento del ARN y la replicación viral eficiente, con efectos inmunomoduladores adicionales sobre la expresión de citocinas (IL-10, IL-6, TNF- α) y promoción de la apoptosis de células T. Al igual que Vpr, Tat es liberada por las células infectadas, puede entrar en las células no infectadas y puede ejercer efectos paracrinológicos locales además de circular a niveles detectables en el suero. En los adipocitos, reducen la maduración y la expresión de ARNm de adiponectina, PPAR- γ y GLUT4, pero mayor expresión de IL-8, IL-6 y MCP-1.⁽¹⁾

El factor regulador negativo Nef es una proteína codificada por el VIH con múltiples funciones, incluida la reducción del umbral de activación de las células T CD4+ para optimizar la replicación viral y aumentar la población de nuevas células para infectar. Se localiza en el núcleo de las células infectadas y la transducción de la proteína Nef en múltiples líneas celulares reduce la expresión de PPAR- γ y varios genes diana de PPAR- γ , así como de la acumulación de lípidos.^(1, 25)

Efectos de la TARVc en el tejido adiposo

Los mecanismos de la lipoatrofia periférica y facial provocada por la TARVc incluyen la inhibición de la diferenciación de los adipocitos por los inhibidores de la proteasa (IP) y la toxicidad mitocondrial provocada por los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), particularmente los análogos de timidina siendo identificados con mayor asociación zidovudina (AZT), didanosina (DDI) y estavudina (D4T).^(3, 11) Ambos grupos farmacológicos han mostrado que alteran la regulación de genes involucrados en la diferenciación de los adipocitos, su metabolismo, el control del ciclo celular y la apoptosis.

Los IP inhiben la diferenciación de los preadipocitos regulando positivamente la vía de señalización de un sitio de integración (wnt)/B-catenina. Una de las funciones de esta vía es inhibir la expresión de genes de adipogénesis y previene la inducción de PPAR- γ . Además se han asociado a la reducción de lipogénesis, aumento de la apoptosis e inducción de resistencia a la insulina.⁽⁶⁾

El efecto de los análogos timidínicos en la lipoatrofia se le atribuye a su capacidad de inhibir la transcripción del ARN mitocondrial y a la ADN polimerasa mitocondrial, con la consecuente depleción de la función mitocondrial. Este efecto tóxico es probablemente el mayor contribuyente al desarrollo de la lipoatrofia.^(3, 6) Algunos estudios han sugerido que los IP potencian la capacidad de los análogos timidínicos para producir lipoatrofia, si bien los IP, por sí solos, no parecen condicionar el desarrollo de esta.⁽³⁾

La D4T ha sido el fármaco más relacionado con la lipodistrofia en el VIH.⁽⁵⁾ En los estudios de Mercier et al.⁽²⁹⁾ y Homsanit et al.⁽³⁰⁾ la probabilidad de padecer lipodistrofia asociada al VIH en pacientes infectados con tratamiento con D4T fue de 4,7 y 7,4 veces mayor, en comparación con otros regímenes terapéuticos.

A pesar que está descrito el aumento de la grasa visceral con el TARVc, ningún antirretroviral está claramente implicado, por lo que se desarrolla en cualquier régimen terapéutico. Aunque los IP se han asociado en mayor medida, los estudios de secuenciación del TARVc desde un IP a un tercer fármaco alternativo no han observado diferencias en la ganancia de grasa abdominal.⁽³⁾

Al igual que con la lipohipertrofia dorsocervical, se ha planteado la hipótesis de que el aumento del tejido adiposo visceral en pacientes con VIH es el resultado, en parte, de un almacenamiento de energía deficiente en la grasa subcutánea

atrofiada. Los pocos estudios disponibles sugieren que los adipocitos viscerales pueden ser menos susceptibles a los efectos adversos de los medicamentos antirretrovirales en comparación con los adipocitos subcutáneos.⁽¹⁾

Un pequeño estudio de individuos infectados por el VIH que presentaban lipodistrofia en tratamiento a largo plazo con INTI o IP⁽³¹⁾ encontró un contenido de ADN mitocondrial similar en biopsias de tejido adiposo subcutáneo y visceral. Sin embargo, mientras que la expresión de ARNm de PPAR- γ , adiponectina, transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) y lipoproteína lipasa fue significativamente menor en el tejido adiposo subcutáneo en comparación con los controles VIH negativos, no hubo diferencia en los niveles de expresión en el tejido adiposo visceral. Dada la naturaleza invasiva de las biopsias de grasa intraabdominal, hay menos datos sobre los cambios en los adipocitos viscerales en comparación con los subcutáneos.

Tratamiento de la lipodistrofia asociada al VIH

El tratamiento requiere de medidas no farmacológicas como son la dieta saludable, baja en grasas saturadas y carbohidratos simples, y la realización de ejercicio físico principalmente aeróbico.⁽⁶⁾ Un estudio en Rwanda⁽³²⁾ obtuvo una mejoría del estado de salud cardiorrespiratorio, parámetros metabólicos y calidad de vida luego de un programa de ejercicios de 6 meses realizado en pacientes VIH positivo, en comparación con un grupo que no realizó dicho programa.

Otro punto clave en el tratamiento es evitar el empleo de los INTI análogos de timidina o sustituirlos en pacientes que ya lo lleven incluido en su terapia combinada.⁽³⁾ También se han empleado hipolipemiantes orales, hormonas y agentes sensibilizadores de insulina cuando ha sido apropiado.⁽⁵⁾ En los pacientes con VIH con diabetes mellitus, la metformina tiene un beneficio adicional ya que favorece la disminución de la grasa visceral. Sin embargo, debe evitarse en los pacientes con lipoatrofia moderada/grave ya que puede contribuir a disminuir más la grasa subcutánea. Su efecto es superior cuando se combina con ejercicio aeróbico.⁽³⁾

El uso de tesamorelina, un análogo de la hormona del crecimiento está aprobado en Estados Unidos. Desde 2010 este fármaco no está disponible en Europa para

este fin ya que podría empeorar la resistencia insulínica y carece de datos sobre su seguridad a largo plazo.⁽³⁾ Aunque puede aumentar la producción endógena de hormona de crecimiento, reducir la grasa visceral de forma selectiva y disminuir los niveles de triglicéridos.⁽¹¹⁾

El tratamiento con rosiglitazona consiguió mejorar la sensibilidad periférica a la insulina con aumento de adiponectinas circulantes en un ensayo clínico realizado por Schindler et al.⁽³³⁾ en 69 pacientes VIH no diabéticos, no tuvo efectos en la distribución de la grasa corporal, la densidad mineral ósea y el peso. Sin embargo sus efectos positivos en el metabolismo de la glucosa deben sopesarse con el potencial riesgo cardiovascular de este fármaco.

Todas estas alternativas no son suficientes ni rápidas, por lo que frecuentemente se recurre a la cirugía estética. Para la lipoatrofia se realiza infiltración de sustancias sintéticas o de grasa autóloga. El uso de prótesis de silicona para la reparación de lipoatrofia en los glúteos no se recomienda por la frecuente aparición de trastornos tróficos cutáneos. La liposucción ultrasónica se utiliza para el acúmulo de grasa cervical, dorsal, abdominal, y los lipomas localizados, aunque tiene una recidiva del 15 %.⁽³⁾ Estas alternativas estéticas no alcanzan a todos los afectados debido a su alto costo.

Conclusiones

La lipodistrofia asociada al VIH es resultado de una compleja interacción en las que participan varios factores de riesgo dependientes del estilo de vida y características propias del huésped, y juegan un rol fundamental en su etiopatogenia los efectos propios del VIH y la TARVc. Hasta el momento no existe un tratamiento farmacológico efectivo, solo se contemplan medidas higiénico dietéticas y la alternativa de cirugía estética. Es uno de los grandes problemas de salud a resolver en la población de pacientes VIH, pues constituye un factor de riesgo cardiovascular y metabólico que incide en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. El estigma asociado al VIH es aún severo, por ello los cambios en la redistribución de grasa pueden afectar negativamente a estos pacientes. Son necesarias más investigaciones para caracterizar la lipodistrofia, sus implicaciones y las opciones de tratamiento en países de bajo y mediano ingresos.

Referencias bibliográficas

1. Koethe JR. Adipose Tissue in HIV Infection. *Compre Physiology* 2018 [citado: 18/10/2021]; 7(4): 1339-57. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cphy.c160028>.
2. Koethe JR, Heimbürger DC. Nutritional aspects of HIV-associated wasting in sub-Saharan Africa. *The Am J of Clinic Nutrition* 2010 [citado: 18/10/2021]; 91(4):1138S-42S. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28608D>.
3. Polo-Rodríguez R, Galindo-Puerto MJ, Martínez-Chamorro E. Documento de Consenso Sobre Alteraciones Metabólicas y Riesgo Cardiovascular en Pacientes Con Infección por el VIH. Grupo de expertos del Grupo de Estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) 2017 [citado: 18/10/2021]. Disponible en: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-AlteracionesMetabolicasyRiesgoCV-2020.pdf>
4. WHO. HIV/AIDS Geneva: WHO; 2021 [actualizado 17 de julio 2021; citado 18 de octubre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
5. Rabeiro Martínez C, Gil L. Síndrome de lipodistrofia en pacientes con VIH y terapia antirretroviral: aspectos generales. *BOLIPK* 2018 [citado: 18/10/2021]; 28(49):385. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/329894074>
6. Finkelstein JL, Gala P, Rochford R, Glesby MJ, Mehta S. HIV/AIDS and lipodystrophy: Implications for clinical management in resource-limited settings. *J of the Internat Aids Society* 2015 [citado: 18/10/2021]; 18(1):19033. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.7448/IAS.18.1.19033>.
7. van Griensven J, De Naeyer L, Mushi T, Ubarijoro S, Gashumba D, Gazille C, et al. High prevalence of lipoatrophy among patients on stavudine-containing first-line antiretroviral therapy regimens in Rwanda. *Transac of The Royal Society of Trop Med and Hygiene* 2017 [citado: 18/10/2021]; 101(8):793-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2007.02.020>.
8. Pujades-Rodríguez M, Schramm B, Som L, Nerrienet E, Narom P, Chanchhaya N, et al. Immunovirological outcomes and resistance patterns at 4 years of antiretroviral therapy use in HIV-infected patients in Cambodia. *Trop Med*

Int Salud 2019 [citado: 18/10/2021]; 16(2):205-13. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-3156.2010.02689.x>.

9. Linares Guerra EM, León Sánchez MA, Santana Porbén S, González Gutiérrez T. Factores relacionados con los cambios longitudinales de la adiposidad corporal en personas con VIH/SIDA. Rev Ciencias Méd Pinar del Río. 2020 [citado: 18/10/2021]; 24:4-14. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942020000100004&nrm=iso.

10. Tsuda L, da Silva M, Machado A, Fernandes A. Alteraciones corporales: terapia antirretroviral y síndrome de la lipodistrofia en personas que viven con VIH/SIDA. Rev Latino-Am Enfermagem. 2019 [citado: 18/10/2021];20(5):1-7. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692012000500005&lng=en&tlng=es.

11. Stanley TL, Grinspoon SK. Body Composition and Metabolic Changes in HIV-Infected Patients. J of Infect Diseases. 2017 [citado: 18/10/2021]; 205(suppl_3):S383-S90. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis205>.

12. Hsue PY. Mechanisms of Cardiovascular Disease in the Setting of HIV Infection. Canadian J Cardiol. 2019 [citado: 18/10/2021]; 35(3):238-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.12.024>.

13. Powanda MC, Beisel WR. Metabolic Effects of Infection on Protein and Energy Status. J of Nutrition. 2003 [citado: 18/10/2021]; 133(1):322S-7S. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/133.1.322S>.

14. Delpierre C, Bonnet E, Marion-Latard F, Aquilina C, Obadia M, Marchou B, et al. Impact of HIV Infection on Total Body Composition in Treatment—Naive Men Evaluated by Dual-Energy X-ray Absorptiometry Comparison of 90 Untreated HIV-Infected Men to 241 Controls. J of Clinic Densitometry. 2007 [citado: 18/10/2021]; 10(4):376-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1094695007001990>.

15. Lombardi R, Sambatakou H, Mariolis I, Cokkinos D, Papatheodoridis GV, Tsochatzis EA. Prevalence and predictors of liver steatosis and fibrosis in unselected patients with HIV mono-infection. J Digest and Liver Disease. 2016 [citado: 18/10/2021]; 48(12):1471-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1590865816306946>.

16. Macías J, González J, Tural C, Ortega-González E, Pulido F, Rubio R, et al. Prevalence and factors associated with liver steatosis as measured by transient elastography with controlled attenuation parameter in HIV-infected patients. *AIDS* 2014 [citado: 18/10/2021]; 28(9):1279-87. Disponible en: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2014/06010/Prevalence_and_factors_associated_with_liver.5.aspx.
17. Kosmiski L, Kuritzkes D, Hamilton J, Sharp T, Lichtenstien K, Hill J, et al. Fat distribution is altered in HIV-infected men without clinical evidence of the HIV lipodystrophy syndrome. *HIV Medicine* 2018 [citado: 18/10/2021]; 4(3):235-40. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1468-1293.2003.00151.x>.
18. Santos APd, Machado DRL, Schwingel A, Chodzko-Zajko WJ, Alves TC, Abdalla PP, et al. Anthropometric cutoff points to identify lipodystrophy characteristics in people living with HIV/AIDS: an observational study. *J Nutrición Hospitalaria*. 2019 [citado: 18/10/2021]; 36:1315-23. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112019000600014&nrm=iso.
19. Cox Gonzalez de Orbegoso X, Gomez Alvarado A. Importancia del reporte de metodología de Bioimpedancia Eléctrica (BIA) en estudios de composición corporal. *J Nutrición Hospitalaria*. 2015 [citado: 18/10/2021]; 32:959-61. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015000800063&nrm=iso.
20. Kuczmarski RJ, Carroll MD, Flegal KM, Troiano RP. Varying Body Mass Index Cutoff Points to Describe Overweight Prevalence Among U. S. Adults: NHANES III (1988 to 1994). 1997 [citado: 18/10/2021]; 5(6):542-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1550-8528.1997.tb00575.x>.
21. Roubenoff R. Applications of bioelectrical impedance analysis for body composition to epidemiologic studies. *The Am J of Clinic Nutrition*. 1996 [citado: 18/10/2021]; 64(3): 459S-62S. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/64.3.459S>.
22. Visser M, Langlois J, Guralnik JM, Cauley JA, Kronmal RA, Robbins J, et al. High body fatness, but not low fat-free mass, predicts disability in older men and women: the Cardiovascular Health Study. *The Am J of Clinic Nutrition*. 1998

[citado: 18/10/2021]; 68(3):584-90. Disponible en:
<https://doi.org/10.1093/ajcn/68.3.584>.

23. Carr A. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *The Lancet* 2018 [citado: 18/10/2021]; 361(9359):726-35. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673603126566>.

24. Aghdassi E, Arendt B, Salit IE, Allard JP. Estimation of Body Fat Mass Using Dual-Energy X-Ray Absorptiometry, Bioelectric Impedance Analysis, and Anthropometry in HIV-Positive Male Subjects Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *JPEN J Parenter Nutrición Enteral* 2017 [citado: 18/10/2021]; 31(2):135-41. Disponible en:
<https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0148607107031002135>.

25. Lake JE. The Fat of the Matter: Obesity and Visceral Adiposity in Treated HIV Infection. *Current HIV/AIDS Reports*. 2017 [citado: 18/10/2021]; 14(6):211-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11904-017-0368-6>.

26. Wanjalla CN, McDonnell WJ, Barnett L, Simmons JD, Furch BD, Lima MC, et al. Adipose Tissue in Persons With HIV Is Enriched for CD4+ T Effector Memory and T Effector Memory RA+ Cells, Which Show Higher CD69 Expression and CD57, CX3CR1, GPR56 Co-expression With Increasing Glucose Intolerance. *Front Immunol* 2019 [citado: 18/10/2021]; 10(408):1-7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.00408>.

27. Jan V, Cervera P, Maachi M, Baudrimont M, Kim M, Vidal H, et al. Altered fat differentiation and adipocytokine expression are inter-related and linked to morphological changes and insulin resistance in HIV-1-infected lipodystrophic patients. *Antivir Ther* 2018 [citado: 18/10/2021]; 9:555-64. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Altered-fat-differentiation-and-adipocytokine-are-Jan-Cervera/bbc2bede3a28ca2c069a299f10e72f0f5d28abf4>.

28. Couturier J, Suliburk JW, Brown JM, Luke DJ, Agarwal N, Yu X, et al. Human adipose tissue as a reservoir for memory CD4+ T cells and HIV. *AIDS* 2019 [citado: 18/10/2021]; 29(6):667-74. Disponible en: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2015/03270/Human_adipose_tissue_as_a_reservoir_for_memory.4.aspx.

29. Mercier S, Gueye NFN, Cournil A, Fontbonne A, Copin N, Ndiaye I, et al. Lipodystrophy and Metabolic Disorders in HIV-1-Infected Adults on 4- to 9-Year Antiretroviral Therapy in Senegal: A Case-Control Study. *J Acquired Immun Defic Syndrome* 2019 [citado: 18/10/2021]; 51(2):224-30. Disponible en: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2009/06010/Lipodystrophy_and_Metabolic_Disorders_in.17.aspx.
30. Homsanit M, Nelson K, Sonjai A, Anekthananon T, Suwanagool S, Cofrancesco J. Body Shape and Metabolic Abnormalities in Thai HIV-Infected Patients. *AIDS Res Human Retroviruses* 2017 [citado: 18/10/2021]; 23(11):1314-21. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/aid.2007.0013>.
31. Gallego-Escuredo JM, Villarroya J, Domingo P, Targarona EM, Alegre M, Domingo JC, et al. Differentially Altered Molecular Signature of Visceral Adipose Tissue in HIV-1–Associated Lipodystrophy. *J Acquired Immun Defic Syndrome* 2018 [citado: 18/10/2021]; 64(2):142-8. Disponible en: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2013/10010/Differentially_Altered_Molecular_Signature_of.5.aspx.
32. Mutimura E, Stewart A, Crowther NJ, Yarasheski KE, Cade WT. The effects of exercise training on quality of life in HAART-treated HIV-positive Rwandan subjects with body fat redistribution. *Quality of Life Research*. 2018 [citado: 18/10/2021]; 17(3):377. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11136-008-9319-4>.
33. Schindler K, Rieger A, Tura A, Gmeinhardt B, Touzeau-Römer V, Haider D, et al. The Effect of Rosiglitazone on Insulin Sensitivity, Beta Cell Function, Bone Mineral Density, and Body Composition in HIV-positive Patients on Highly-active Antiretroviral Therapy (HAART). *Horm Metab Res*. 2019 [citado: 18/10/2021]; 41(07):573-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1202779>