

Enfermedades reumáticas y complicaciones metabólicas en pacientes con VIH-SIDA con tratamiento antirretroviral de alta eficiencia

Rheumatic diseases and metabolic complications in HIV/AIDS patients with highly efficient antiretroviral treatment

Gil Alberto Reyes Llerena^{1*}
Marlene Guibert Toledano²
Alexer Torres Figueroa³
Ané Navarro Camero³
Roberto Torres Carballeira²
Gil Reyes Guibert¹
Mirta Miranda Ley¹

¹ Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. Cuba.

² Centro de Reumatología. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. Cuba.

³ Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. Cuba.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: gil.reyes@nfomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La infección por VIH/SIDA constituye uno de los principales problemas de salud en el mundo con elevadas tasas de morbilidad y mortalidad demostradas. En diferentes estudios epidemiológicos ha quedado confirmado que 36,3 millones de personas vivían con el VIH hasta el año 2015 en todo el mundo. Hasta este momento 78 millones han sido infectados desde 1981, año en que comenzó la epidemia, y el 25 % de los pacientes desconocen que están infectados, lo cual propicia el contagio.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica relacionada con la infección por el VIH/SIDA, sus complicaciones en las enfermedades reumáticas y metabólicas y su respuesta al tratamiento antirretroviral de alta eficiencia.

Método: Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos nacionales e internacionales y en diferentes fuentes de información para recuperar los artículos

relacionados con el tema sobre el VIH-SIDA, las complicaciones reumáticas y metabólicas y su respuesta al tratamiento antirretroviral de alta eficiencia, tema escogido para este trabajo.

Resultados: Se recuperaron 78 artículos y nueve textos que trataban temas relacionados con la infección por VIH-SIDA; de ellos fueron útiles para nuestros objetivos 55 documentos que forman parte de nuestras referencias bibliográficas, los cuales agrupamos de acuerdo con los diferentes temas planteados para este estudio y se llegó a conclusiones útiles para nuestra comunidad científica.

Conclusiones: Las enfermedades reumáticas y autoinmunes han sido diagnosticadas con mucha frecuencia en los pacientes infectados con el VIH-SIDA en Cuba y en el mundo antes del tratamiento antirretroviral de alta eficiencia, mediante el cual ha aumentado la expectativa de supervivencia de estos enfermos y disminuido la aparición de síntomas clínicos y afecciones, así como infecciones oportunistas, después de su inclusión en el enfoque terapéutico.

Palabras clave: manifestaciones reumáticas; complicaciones metabólicas; VIH-SIDA; tratamiento antirretroviral de alta eficiencia.

ABSTRACT

Introduction: HIV/AIDS infection is one of the main health problems worldwide, with high morbidity and mortality. Different epidemiological studies have confirmed that 36.3 million people worldwide were living with HIV until 2015. So far, 78 million have been infected since 1981, the year in which the epidemic began, and 25 % of patients do not know they are infected, which spreads infection.

Objective: To carry out a literature review about HIV/AIDS infection, its complications in rheumatic metabolic manifestations, and its response to highly efficient antiretroviral treatment.

Method: A literature search was carried out in the databases *PudMed/MEDLINE*, *Cumed* and *Lilac*, as well as in the regional information sources *SciELO* and *Science Direct*, using the key phrases *manifestaciones reumáticas y VIH-SIDA* [*rheumatic manifestations and HIV-AIDS*], *complicaciones metabólicas y VIH-SIDA* [*metabolic complications and HIV-AIDS*], *tratamiento antirretroviral de alta eficiencia y VIH-SIDA* [*high-efficiency antiretroviral treatment and HIV-AIDS*], in order to recover the articles about HIV-AIDS and rheumatic and metabolic complications and their response to highly efficient antiretroviral treatment.

Results: 78 articles and nine texts dealing about the aforementioned topics were recovered; of them, 55 documents that are part of our bibliographical references were useful for our purposes, which were grouped according to the different topics proposed for this study. We reached useful conclusions for our scientific community.

Conclusions: Rheumatic and autoimmune diseases have been diagnosed very frequently in patients infected with HIV/AIDS in Cuba and worldwide during the era prior to highly efficient antiretroviral treatment. Its incorporation into the therapeutic approach has increased the survival expectations of these patients, in addition to the substantial decrease in the appearance of clinical symptoms and conditions, especially the inflammatory arthritic conditions, seronegative spondyloarthropathies, psoriasis and opportunistic infections.

Keywords: rheumatic diseases; metabolic complications; HIV/AIDS; highly efficient antiretroviral treatment.

Recibido: 25/07/2018

Aprobado: 04/09/2018

INTRODUCCIÓN

La infección por VIH/SIDA constituye uno de los principales problemas de salud a escala mundial asociado a una alta morbilidad y mortalidad.⁽¹⁾

Estudios epidemiológicos arrojan que 36,3 millones de personas en todo el mundo vivían con el VIH al cierre del 2015. Unos 78 millones han sido infectados desde 1981 año en que comenzó la epidemia y el 25 % de los casos desconocen que están infectados, lo cual propicia la propagación de la epidemia.⁽²⁾

África subsahariana sufre las mayores consecuencias de esta enfermedad. La secundan el sur y el sudeste de Asia con alrededor de 4,1 millones de infectados. En el este de Asia, unas 770 000 personas portaban el VIH; mientras que en América Central y Sudamérica, las nuevas infecciones se estimaron en 92 000 durante ese período.^(3,4) Las cifras en Latinoamérica y el Caribe están cercanas a los 2 millones de personas contagiadas con el VIH.⁽⁵⁾ Los registros nacionales en Cuba desde 1987 hasta 2015, habían reportado 23,631 casos diagnosticados como seropositivos. Enfermaron de SIDA 8,950 personas y fallecieron 3,654. Más del 70 % de los infectados con el VIH son hombres que tienen sexo con hombres, y más de 4 200 personas contaron con cobertura para recibir tratamiento antirretroviral de alta eficiencia.⁽⁶⁾

El tratamiento antirretroviral (ARV) de alto impacto surgió en el mundo en 1996, y en Cuba, en el año 2001. Este tratamiento ha permitido convertir esta enfermedad, antes letal, en una enfermedad crónica con una larga expectativa de vida debido a la disminución de la aparición de enfermedades oportunistas y tumores malignos. Este tratamiento consiste en combinar varias drogas ARV de alta eficiencia, las cuales aumentan su efecto sobre el VIH y disminuyen notablemente la morbilidad y mortalidad por el virus, de modo que hoy día esta enfermedad se comporte como una enfermedad crónica. No obstante la utilización de estas drogas se ha asociado a importantes inconvenientes, entre los que destaca el desarrollo de resistencia y la gran toxicidad que producen estos fármacos.⁽⁷⁾ El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica para actualizar los resultados más importantes relacionados con la infección con VIH-SIDA, sus complicaciones en las enfermedades reumáticas y metabólicas, y su respuesta al tratamiento.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos bibliográficas PubMed/MEDLINE, Cumed y Lilac, así como en las fuentes de información SciELO regional y ScienceDirect utilizando las frases claves: manifestaciones reumáticas y VIH-SIDA, complicaciones metabólicas y VIH-SIDA, tratamiento antirretroviral de alta eficiencia y VIH-SIDA, para recuperar los artículos que relacionan el VIH-SIDA y las complicaciones reumáticas y metabólicas y su respuesta al tratamiento antirretroviral de alta eficiencia.

RESULTADOS

Se recuperaron 78 artículos y nueve textos que trataban los temas referidos; de ellos fueron útiles para nuestros objetivos 55 documentos que constituyen las referencias bibliográficas, los cuales agrupamos según los diferentes temas planteados para este estudio y se llegó a conclusiones útiles relacionadas con la infección por el VIH/SIDA, sus complicaciones en las enfermedades reumáticas metabólicas y su respuesta al tratamiento antirretroviral de alta eficiencia para ponerlos al servicio de nuestra comunidad científica.

DESARROLLO

Las manifestaciones autoinmunes y reumáticas de la infección con el VIH han sido descritas desde el inicio de la epidemia global entre las que se mencionan síndromes articulares inflamatorios, artritis psoriásica, espondiloartropatías, artritis reumatoide entre otras.⁽⁸⁾ Un estudio de revisión realizado por *Adizie* de la literatura publicada en inglés entre 1981-2015,⁽⁹⁾ que incluía pacientes adultos con VIH positivo, halló que los pacientes con tratamiento ARV tenían un asupervivencia, y la afección se convertía en crónica con un riesgo elevado de padecer trastornos reumáticos en cualquiera de sus estadios.

El espectro clínico de las enfermedades reumáticas en los pacientes que viven con el virus, se ha ido ampliando de manera que incluye diversos padecimientos descritos al final de los años 80 tales como fibromialgia, osteomielitis, lupus, síndrome antifosfolípidos, vasculitis, miopatías inflamatorias,⁽¹⁰⁻¹³⁾ cuyas formas de expresión resultan un poco atípicas y graves en la mayor parte de los pacientes. Muchos trastornos metabólicos y complicaciones reumáticas diversas aparecieron después de la introducción del tratamiento ARV de alto impacto.⁽¹³⁾

Evidencias de estudios realizados en Cuba

Los individuos con el VIH tienen un riesgo elevado de padecer enfermedades músculo esqueléticas. La frecuencia estimada de afecciones reumáticas varía ampliamente. Antes del tratamiento ARV, estudios retrospectivos calculaban entre 11 y 72 %, ^(15,16) por

ciento que disminuyó notablemente en la era de la terapia ARV, aunque las cifras continuaban siendo prevalentes y aparecían nuevas complicaciones emergentes.^(17,18)

En Cuba este autor halló una prevalencia de 46 %, con predominio de las artralgias en 35 %. La artropatía inflamatoria seronegativa en el 8,6 % con afectación clínica oligoarticular, asimétrica, grave y tórpida, en tanto en pacientes con el síndrome de Reiter predominó la oligoartritis de los miembros inferiores y la conjuntivitis. Se diagnosticaron con una frecuencia menor pacientes con artritis reactiva y psoriásica, así como artritis indiferenciadas. Se reportaron enfermedades del tejido conectivo como, vasculitis, síndromeseudolúpico y síndrome inflamatorio linfocitario difuso (SILD) entre otras. En dos casos se estableció el diagnóstico del síndrome doloroso excruciante.^(8,19) Para algunos autores la prevalencia general para estas afecciones hoy día resulta significativamente baja en comparación con aquella etapa, mientras que otras prácticamente han desaparecido.⁽¹⁷⁾

Datos y mecanismos fisiopatológicos generales en la infección VIH

La epidemia del VIH comenzó en 1981 y en el tiempo ha sufrido transformaciones en dependencia de su patogenia, su tratamiento general y las nuevas y poderosas drogas empeladas. Múltiples han sido sus manifestaciones clínicas, incluso con serio peligro para la vida. Las manifestaciones músculo-esqueléticas y reumáticas han estado presentes en todos los países, grupos étnicos y raciales desde el primer informe de *Winchester* y otros, en E.U.A desde 1987 hasta la fecha.⁽¹⁰⁾ Los mecanismos fisiopatológicos asociados a la aparición de enfermedades reumáticas en pacientes con el VIH no están claramente dilucidados aunque hay estudios comparativos entre poblaciones infectadas y no infectadas, que soportan y evidencian que la asociación está firmemente establecida.⁽¹³⁾ Los efectos deletéreos de la invasión viral directa, la activación policlonal de células B y otros factores genéticos y ambientales, han sido señalados como determinantes.

Se sugiere que entre estos pacientes existe desequilibrio entre los linfocitos T Cd4+ y Cd8+, deficiencia de la acción regulatoria de células T, y disminución de la expresión de los Toll-Like receptor-4 (TLR4). Por otra parte se ha demostrado que existe un mimetismo molecular entre proteínas virales y autoantígenos que guía a una reacción con activación cruzada de células T o B.⁽²⁰⁾

Varios fármacos de uso terapéutico son considerados la causa de dermatitis, osteonecrosis, osteoporosis, entre otros efectos perjudiciales. Por fortuna, dichas reacciones adversas suelen ser prevenibles y controlables, y estos medicamentos pudieran disminuir su aparición, de hecho ya se han descubierto nuevas generaciones de drogas ARV con menos toxicidad.⁽²¹⁾

Generalmente el cuadro clínico de estos pacientes es similar al de aquellos que no portan el VIH, aunque se ha planteado mayor gravedad y menor tipicidad en su expresión clínica. El extenso estudio de *Yen* con una larga serie de pacientes en Taiwán, arrojó una alta prevalencia de pacientes con padecimientos reumáticos durante la infección con el VIH-SIDA,⁽²⁾ comparado con la población general, tales como el síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, uveítis, lupus eritematoso sistémico, además de que se aprecian diferencias entre los estadios del VIH y el SIDA.

Trastornos metabólicos y óseos en la era de las drogas antirretrovirales de elevada eficiencia

Existen amplias diferencias entre la frecuencia de aparición de los padecimientos reumáticos en diferentes países y regiones de acuerdo con la disponibilidad y al acceso a las combinaciones de drogas antirretrovirales (ARV) como tratamiento.

Se han señalado tres períodos: uno previo al tratamiento ARV de alto impacto, otro en áreas geográficas que no cuentan con cobertura para el acceso a los ARV y el último la era de la información acerca de la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART por sus siglas en inglés) en países favorecidos por el amplio acceso a estas drogas. El tratamiento con ARV ha hecho que la infección con el VIH se haya convertido en una enfermedad tratable, aunque compleja. Desde finales de los años 80 se describieron viejas y tradicionales afecciones reumáticas causadas por la infección por el VIH; sin embargo, en años recientes se han sido descritos nuevos síndromes reumáticos de los cuales detallamos, a nuestro juicio, los más frecuentes y relevantes por su importancia clínica.

La evolución natural de la enfermedad se ha transformado desde la introducción de la terapia con antirretrovirales de gran actividad HAART^(22,23) en 1997.

Los estudiosos han publicado trabajos en los cuales señalan la presencia de nuevos síndromes asociados al VIH tales como: síndromes metabólicos, lipodistrofia, osteomalacia, osteonecrosis, densidad mineral ósea alterada. También ha sido descrito un nuevo síndrome de respuesta inflamatoria en la reconstitución inmune luego del inicio del tratamiento con ARV altamente eficaz. Este incluye el desarrollo de procesos autoinmunes como artritis reumatoide y síndrome seudolúpico, miopatía inflamatoria, desórdenes metabólicos, tuberculosis, sarcoidosis, tiroiditis autoinmune en respuesta al mejoramiento de la restitución inmunológica. De manera similar tienen lugar respuestas paradójicas ante la presencia de patógenos oportunistas quiescentes y procesos infecciosos como la neurotoxoplasmosis, y la criptococosis como respuesta.^(24,25)

Trastornos relacionados con la masa ósea y la frecuencia de las fracturas

Según estudios realizados, los pacientes con infección por el VIH tienen más riesgo de padecer osteoporosis (OP) y osteopenia que la población general no infectada. Los pacientes aquejados por la infección, mantienen una persistente inmunoactivación determinante de la liberación de citoquinas activas, que causan inflamación sistémica permanente con efectos deletéreos sobre el hueso y la masa ósea. De igual modo coexisten algunos factores tradicionales de riesgo de OP como: edad avanzada, menopausia en las mujeres e hipogonadismo en los hombres, poca actividad física, deficiencia de vitamina D, escasa ingesta de calcio y hábitos tóxicos como fumar, ingerir bebidas alcohólicas, consumir antidepresivos, esteroides y opiáceos, prácticas muy frecuentes entre los pacientes infectados. A todo esto se añade el efecto dañino sobre el hueso pueden tener algunos fármacos ARV incluidos en el tratamiento de la osteoporosis.⁽¹⁴⁾

Se menciona que la densidad mineral ósea (DMO) es baja en los pacientes con VIH. Con la terapia con ARV se ha observado de un 2 a 6 % de disminución de la DMO en los primeros dos años. Las causas son multifactoriales y probablemente representan una compleja interacción entre la infección con el VIH, las proteínas del virus, y los factores de riesgo tradicionales, entre otros.

Se recomienda estudiar la DMO mediante exámenes de densitometría (DXA) en los portadores mayores de 50 años de edad. Los pacientes con VIH hoy día alcanzan una elevada supervivencia, por lo cual aparecen comorbilidades, aumenta el riesgo de OP y aumenta la frecuencia de fracturas.^(26,27)

En diversos países se han realizado guías para pacientes con VIH y el tratamiento de la OP. Las guías recientemente publicadas sobre el tratamiento de la baja masa ósea en la población general en los Estados Unidos recomiendan la prueba de DXA para personas de cualquier edad con fractura por fragilidad, mujeres mayores de 65 años y hombres mayores de 70.⁽²⁸⁾ La infección por VIH no figura en la lista de factores de riesgo para la OP, pero se considera necesaria su inclusión y, por consiguiente, la realización de exámenes DXA, aunque no se recomienda escanear con DXA a sujetos jóvenes con VIH, ya que el riesgo de fracturas en este grupo por lo general es bajo.⁽²⁹⁾

Recientemente están siendo actualizadas las Guías nacionales sobre Osteoporosis en Cuba. Estas han sido desarrolladas por *Daysi Navarro, Gil Reyes* y otros que han aglutinado a un gran grupo de expertos de varias especialidades médicas bajo la iniciativa de las sociedades de Endocrinología y Reumatología.⁽³⁰⁾ En estas guías propusimos luego de la revisión de evidencias científicas, que permiten considerar la infección VIH como un importante factor de riesgo para el desarrollo de OP y fracturas, la necesidad e importancia de incluir la infección con el VIH como un factor de riesgo para la baja masa ósea, así como realizar estudios DXA y del metabolismo mineral óseo en grupos seleccionados de pacientes cubanos con el VIH/SIDA en concordancia con las experiencias internacionales recientemente publicadas que informan la baja DMO como muy frecuente en los pacientes con el VIH.^(31,32)

Se ha informado que al inicio de la terapia ARV se observa un 2-6 % de disminución de la masa ósea en los primeros 2 años, comparable con lo que ocurre en las mujeres posmenopáusicas durante esta etapa. El riesgo de fractura aumenta en los adultos mayores aproximadamente el doble que en los jóvenes⁽³³⁾ por cada desviación estándar (DS) por debajo del valor normal. En pacientes con el VIH, estudios importantes señalan una proporción del 30 al 70 % entre los infectados comparados con los no infectados como grupo control.⁽³⁴⁾

Entre los pacientes con el VIH sin tratamiento ARV hay una alta prevalencia de osteopenia, que tiene como causa el carácter patogénico de la viremia, debido a los efectos del proceso inflamatorio sistémico crónico que actúa sobre el remodelado óseo. Las proteínas del VIH actúan directamente sobre la actividad osteoclástica y la incrementan,⁽³⁵⁾ además causan la apoptosis de los osteoblastos.^(36,37) También las concentraciones elevadas de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) aumentan la actividad osteoclástica y la resorción ósea sin incrementar de forma concomitante la formación ósea. Por su parte, los pacientes con VIH tienen otras comorbilidades que afectan la masa ósea como son las bajas concentraciones de vitamina D que se observan en el 60 al 75 % de los pacientes, y el hipogonadismo.^(38,39)

Los niños que adquirieron el VIH antes de nacer y los adolescentes que se contagiaron tempranamente durante las relaciones sexuales tienen grandes probabilidades en la vida de sufrir muchos de los efectos negativos de la infección con VIH y de las drogas ARV.⁽³⁵⁾

Existen estrategias que pueden minimizar los efectos adversos que incluyen la selección de dosis de ARV menos agresivas para el hueso, suplementos de calcio, vitamina D y el uso de los bisfosfonatos cuando sean aprobados.⁽³⁶⁾

Osteomalacia

Es otro trastorno de la DMO el cual hace referencia a una mineralización de la matriz dañada, frecuentemente causada por déficit de vitamina D. Aunque la OP y la osteomalacia son diferentes padecimientos en cuanto a etiología y tratamiento, ambas están asociadas a baja masa ósea y riesgo de fracturas.⁴⁰

Osteonecrosis

La osteonecrosis es un proceso asociado al déficit del riego sanguíneo en los vasos nutricios de los huesos. Suele ocurrir en huesos largos como el fémur, la tibia, los huesos de los pies y raramente se ha diagnosticado en la mandíbula. Se mencionan entre sus causas los procesos protrombóticos, el cáncer y su tratamiento, las infecciones y las drogas. La mayor parte de los factores mencionados en la literatura (tabaco, alcohol, hiperlipidemia, corticoides, drogas administradas por vía intravenosa, radioterapia y quimioterapia, vasculitis, pancreatitis) son factores comunes en la población en general, y los propios de la infección por VIH (terapia antirretroviral [TARVAE], baja cifra de CD4) lo son con escasa evidencia.

En los últimos años se ha observado una incidencia creciente de osteonecrosis y fracturas patológicas, sobre todo desde la generalización de la terapia antirretroviral de gran actividad. La clasificación se realiza principalmente mediante pruebas de imagen, y se diferencian dos periodos: precolapso y poscolapso. Se debe realizar un diagnóstico diferencial para osteoartritis, artrosis o artritis reumatoide, aunque los antecedentes del paciente o la exposición a factores de riesgo pueden hacernos sospechar la existencia de osteonecrosis.⁽⁴¹⁾

La osteonecrosis es una enfermedad rara de la región mandibular y desde el año 2003 se asocia al tratamiento con bisfosfonatos y a sus dosis de tratamiento, esencialmente en pacientes oncológicos.⁽⁴²⁾ Los efectos de las dosis bajas asociadas al tratamiento de la OP resultan inciertos. Entre los pacientes con VIH-SIDA se ha informado que algunos desarrollan este trastorno asociado o no con las drogas ARV utilizadas.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS por sus siglas en inglés) tiene una prevalencia de 10 a 32 % de los pacientes en los primeros dos meses de comenzada la terapia ARV para enfrentar la infección por el VIH.^(43,44) El inicio de la terapia ARV

causa en los pacientes infectados una recuperación de las células T Cd4+ con aumento de su número y restauración de la respuesta inmune frente a una gran variedad de organismos patógenos, lo cual reduce la frecuencia de infecciones oportunistas y prolonga la supervivencia. Sin embargo, contrario a la lógica, en un grupo de pacientes la disregulación de la respuesta inmune después de la terapia ARV causa el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.⁽⁴⁵⁾ El origen de este síndrome es el aumento de la respuesta inflamatoria durante la reconstitución inmune de un huésped inmunocomprometido. Debe distinguirse de una infección oportunista intercurrente y de alguna otra enfermedad reumática.

El IRIS se caracteriza por el empeoramiento clínico, de los resultados de laboratorio o de los hallazgos radiológicos, pese a una mejoría de los niveles de HIV-RNA, del conteo de células T CD4+ luego de iniciado el tratamiento ARV efectivo y ello se debe a la restauración de la respuesta inmune específica a patógenos. El IRIS suele empezar al inicio del tratamiento, y luego de una infección oportunista aparece como nuevo síndrome clínico como consecuencia de una infección previa, no reconocida u oculta. Son factores de riesgo el bajo conteo de CD4+, la presencia de infección latente y la respuesta virológica e inmunológica a los ARV.

Para los médicos y los investigadores, este síndrome es una respuesta paradójica al tratamiento con ARV. Se han descrito nuevas enfermedades autoinmunes y brotes de otras que existían anteriormente. Por lo general, su pronóstico es favorable. El tratamiento consiste en realizar el diagnóstico diferencial oportuno, prescribir el tratamiento con drogas antiinflamatorias, inmunosupresoras y antimicrobianos.⁽⁴³⁻⁴⁵⁾

Lipodistrofia

Los pacientes con VIH pueden desarrollar la lipoatrofia de forma característica en diferentes áreas del cuerpo. Esta afección alcanza una frecuencia de 13 a 67 % según algunos estudios, otros mencionan lipoatrofia entre el 16 % y 29 % de los pacientes^(46,47) En su mecanismo patogénico puede también influir en la pérdida de masa ósea con OP debido a una compleja interrelación con la señalización de hormonas de los adipocitos.⁽⁴⁸⁾ Tanto en la población general como en los infectados por el VIH, la tendencia a la acumulación de la grasa hacia el centro del cuerpo: abdomen, espalda, cara, más que hacia la periferia: brazos, manos, muslos, pantorrilla, se asocia a alteraciones de la masa ósea.⁽⁴⁹⁾ La lipodistrofia se manifiesta de forma más evidente en la grasa del rostro, de los brazos, las piernas, los glúteos y del tronco, tanto en hombres como en mujeres y niños. Puede asociarse a acumulación de lípidos en el abdomen con aumento de la cintura abdominal, acúmulo de grasa cervical y desarrollo de ginecomastia.^(50,51) En estos casos pueden presentarse cambios metabólicos como hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes o hipersensulinemia, también osteopenia y OP.⁽⁴⁹⁻⁵²⁾

Dislipidemia

Desde el punto de vista clínico, este trastorno forma parte de las alteraciones del metabolismo que se describen y se observan en las personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana por diferentes causas y mecanismos patogénicos y diferentes

drogas son la causa del aumento de las concentraciones de lípidos. Existen determinados ARV que se asocian a un mejor resultado metabólico que otros, aunque se han encontrado diferencias incluso dentro de una misma familia. Se ha informado que los inhibidores de la proteasa con excepción de ATV y los ITR (INTR e INNTR), excepto tenofovir y nevirapina, pueden elevar las cantidades de los lípidos séricos en especial por su aumento en las concentraciones de colesterol HDL (HDLc). La relevancia clínica de la dislipidemia en el tratamiento de los pacientes con infección VIH radica en el hecho de que esta alteración constituye un factor de riesgo cardiovascular de primer orden, en parte modificable, y se señala su presencia como el factor de riesgo conocido más importante antes del inicio del TARVAE. Si el riesgo cardiovascular es elevado o el tratamiento de la dislipidemia es difícil se debe considerar el cambio a tratamiento ARV que no cause dislipidemia.⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾

Resistencia insulínica y diabetes mellitus

Los inhibidores de proteasa están vinculados con el desarrollo de la intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus (DM). El factor de riesgo más importante es la presencia de hiperglicemia basal o historia familiar de diabetes. Se presenta luego de semanas o meses del inicio del tratamiento ARV. Se puede prescribir tratamiento a estos pacientes y considerar el cambio del esquema de los ARV.⁽⁵⁵⁾

Acidosis láctica

Es consecuencia de la toxicidad mitocondrial grave, debida a la inhibición de la DNA polimerasa gama mitocondrial por acción de INTR, especialmente d4T, ddI y mucho menos frecuentemente AZT. Se asocia a esteatosis hepática y ocasionalmente a pancreatitis aguda y finalmente a fallo multiorgánico. Tiene una mortalidad elevada. Alcanza hasta un 50 %.⁽⁵⁵⁾

CONCLUSIONES

Las enfermedades reumáticas y autoinmunes han sido diagnosticadas con mucha frecuencia entre los pacientes con infección por el VIH-SIDA en Cuba y en todo el mundo durante la era previa a la terapia ARV de alta eficiencia. La incorporación de este tratamiento al enfoque terapéutico ha aumentado las expectativas de supervivencia de estos enfermos, además de que se ha constatado la disminución sustancial de la aparición de síntomas clínicos y afecciones, sobre todo inflamatorias artríticas, espondiloartropatías seronegativas, psoriasis e infecciones oportunistas, aunque han aparecido nuevas formas clínicas y complicaciones como los trastornos de la DMO, la necrosis ósea, los trastornos metabólicos y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

En la actualidad las comorbilidades más prevalentes en la población con VIH son la tuberculosis, que ya se sabe que también está asociada al IRIS, a hepatopatía crónica, a

tumores no SIDA y as alteraciones neuropsiquiátricas. Hay que tener en cuenta la morbilidad relacionada con los efectos adversos de la medicación: las alteraciones metabólicas, el incremento del riesgo y los problemas cardiovasculares, las alteraciones del metabolismo óseo con riesgo de fracturas, la lipodistrofia, y las alteraciones renales.

Todos estos factores cambian el horizonte y las perspectivas para la evaluación y el seguimiento de los pacientes en cuanto al diagnóstico terapéutico y a las acciones del reumatólogo junto con los infectólogos para alcanzar mejores soluciones en función de una larga supervivencia de los pacientes. Todo ello ha obligado a profundizar en las observaciones y estudios, a buscar enfoques novedosos, a conocer mejor las combinaciones de drogas con buenos resultados clínicos y pocos efectos adversos, así como a alcanzar un buen perfil metabólico en beneficio de los pacientes crónicos infectados con el VIH.

REFERENCIAS

1. UNAIDS. Global Statistics Fact Sheet. UNAIDS. 2016 update 2018 [acceso 12 Jun 2018]. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf (2016).
2. Yen YF, Chuang PH, Jen IA, Chen M, Lan YC, Liu YL *et al.* Incidence of autoimmune diseases in a nationwide HIV/AIDS patient cohort in Taiwan, 2000-2012. *Ann Rheum Dis.* 2017 Apr;76(4):661-5.
3. Lamotte Castillo JA. Infección por VIH/SIDA en el mundo actual. *MEDISAN.* 2014 Jul [citado 12 Jun 2018];18(7): [aprox. 12 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000700015
4. Pérez C, Vázquez P, Wolf M, Afani A, Wu E, Beltrán C. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA. Serie Guías Clínicas. Capítulo I. Diagnóstico de la infección por VIH. *Rev Chil Infect.* 2010 [citado 12 Jun 2018];27(3):[aprox. 18 p.]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182010000300013
5. Araújo LF. El origen del SIDA después de tres décadas desde sus primeros diagnósticos. *Psicolog Soc.* 2014 [citado 12 Jun 2018];26(1):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/psoc/v26n1/27.pdf>
6. Registro informatizado de Estadísticas de la transmisión VIH-SIDA. Ministerio de Salud Pública de Cuba. La Habana: MINSAP; 2015.
7. Hernández Requejo D, Pérez Ávila J, Cano Pérez A. Enfermedades oportunistas en pacientes VIH/sida con debut de sida que reciben tratamiento antirretroviral. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2015 [citado 12 Jun 2018];34(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002015000300006

8. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano M, Millán JC. Manifestaciones reumáticas en la epidemia VIH/SIDA en la era previa a la terapia antirretroviral sumamente activa en Cuba. Una puesta al día. Rev Peruana Reumatolog. 2016;22(3):25-33.
9. Adizie T, Moots RJ, Hodgkinson B, French F, Adebajo AO. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: A practical guide. BMC Infect Dis. 2016 [citado 12 Jun 2018];16: [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1389-2>
10. Winchester R, Bernstein DH, Fisher AD, Enlow R, Solomon G. The Co-Occurrence of Reiter's Syndrome and acquired Immunodeficiency. Ann Intern Med. 1987;106:19-26.
11. Espinoza LR, Aguilar JL, Berman A, Gutierrez F, Vasey FB, Germain BF. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency Virus Infection. Arthritis Rheumatic. 1989;32(12):1615-22.
12. Reveille JD. The changing spectrum of rheumatic diseases in human immunodeficiency virus infection. Semin Arthritis Rheum. 2000;30(3):147-166.
13. Medina Rodríguez F, Guzman C, Lara LJ, Hermida C, Alboukrek D, Cervera H *et al.* Rheumatic manifestations in human Immunodeficiency positive and negative individuals: A Study of 2 populations with similar risk factors. J Rheumatol. 1993;20(11):1880-4.
14. Walker UA, Tindall A, Daikeler T. Rheumatic conditions in human immunodeficiency virus infection. Rheumatol (Oxford). 2008 Oct;47(10):1592.
15. Buskila D, Gladman DD, Langevitz P, Bookman AA, Fanning M, Salit E. Rheumatologic manifestations of infection with the human immunodeficiency virus (HIV). J Reumatol. 1990;17(9):1202-6.
16. Berman A, Espinoza LR, Díaz JD, Aguilar JL, Rolando T, Vasey FB *et al.* Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. Am J Med. 1988 Jul;85(1):59-64.
17. Marque J, Restrepo CS, CandiL, BermanA, Espinoza LR. Human immunodeficiency virus-associated rheumatic disorders in the HAART era. J Rheumatol. 2004;31(4):741-6.
18. Berman A, Cah P, Perez H. Human immunodeficiency virus infection associated arthritis: clinical characteristics, J Rheumatol. 1999;26(5):1158-62.
19. Reyes Llerena GA. Guibert Toledano M. Hernández Martínez A. Millán JC. Patrón epidemiológico clínico de las espondiloartropatías seronegativas en una cohorte VIH-SIDA. Rev Colomb Reumatolog. 1997;4(4):164-8.
20. Huang YM, Hong XZ, Xu JH, Luo JX, Mo HY, Zhao HL *et al.* Autoimmunity and dysmetabolism of human acquired immunodeficiency syndrome. Immunol Res. 2016;64(3):641-52.

21. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M *et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015;385(9987):2606-15.
22. Maganti RM, Reveille JD, Williams FM. Therapy insight; the changing spectrum of rheumatic diseases in HIV Infection. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Aug;4(8):428-38.
23. Reveille John D, Rashmi M. Maganti. Rheumatic manifestations in the human immunodeficiency virus infection. In: Firestein: Kelly Text Book of Rheumatology. 8th Ed; 2008.
24. Sharma SK, Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Indian J Med Res [Internet]*. 2011 [citado 12 Jun 2018];134(6):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3284095/>
25. Calabresse LH, Kirchner E, Sherstha R. Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the Era of highly active antiretroviral therapy; emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:166-74.
26. Zhang X, Li H, Li T, Zhang F, Han Y. Distinctive rheumatic manifestations in 98 patients with human immunodeficiency virus infection in China. *J Rheumatol*. 2007 Aug;34(8):1760-4.
27. MT Y, Lund E, Shah J, Zhang CA, Foca M, Neu N, *et al.* Lower peak bone mass and abnormal trabecular and cortical microarchitecture in young men infected with HIV early in life. *AIDS*. 2014;28(3):345-53.
28. Foundation NO. Clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
29. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines. Version 8, October 2015. Update: 2018 Available at: http://www.eacsociety.org/files/2-english_rev-20151221.pdf Accessed 4 february 2016.
30. Navarro Despaigne D, Reyes Llerena Gil A, Infante Amorós A, Guibert Toledano M, *et al.* Guías nacionales para el diagnóstico y tratamiento de la Osteoporosis. Soc. Cubana de Endocrinología. Soc. Cubana de Reumatología. *Rev Cubana Endocrinol*. 2014 [citado 12 Jun 2018];25(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532014000100001
31. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006;20(17):2165-74.
32. Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, *et al.* Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):478-90.
33. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Turner Overton E, JS Huang *et al.* Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review and Recommendations for HIV

Care Providers Clin Infect Diseases. 2010 [citado 12 Jun 2018];51(8):[aprox 7 p.]. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/51/8/937/332474>

34. Collin F, Duval X, Lemoing V, Piroth L, Al Kaied F, Massip P *et al.* Ten-year incidence and risk factors of bone fractures in a cohort of treated HIV1-infected adults. AIDS. 2009 [citado 12 Jun 2018];23(8):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2855855/>

35. Fakruddin JM, Lawrence J. HIV-1 Vpr enhances production of receptor of activated NF-kappaB ligand (RANKL) via potentiation of glucocorticoid receptor activity. Arch Virol. 2005;150(1):67-78.

36. Borderi M, Gibellini D, De Crignis E, Ponti C, Cimatti L, Biaguetti C *et al.* HIV-1 Induces apoptosis in primary osteoblasts: an alternative mechanism in the development of osteopenia and osteoporosis. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal. 2009 [citado 12 Jun 2018]. Disponible en: <http://www.natap.org/2009/CROI/hivinflammation.pdf>

37. Guaraldi G, Orlando G, Squillace N. Prevalence of secondary causes of osteoporosis among HIV-infected individuals. 8th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. San Francisco, CA; 24-26 September 2006.

38. Rodríguez M, Daniels B, Gunawardene S, Robbins GK. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV Positive patients. AIDS Res Hum Retroviruses. 2009;25(1):9-14.

39. Yin MT, Brown TT. HIV and Bone Complications: Under studied Populations and New Management Strategies. Current HIV/AIDS Reports. 2016;13(6):349-58.

40. Chak-Sing Lau, Li P. Epidemiology: The effects of AIDS on the prevalence of rheumatic diseases. Nature Reviews Rheumatology. 2017;3(1):8.

41. Gutiérrez F, Padilla S, Masia M, Flores J, Boix V, Merino E. Osteonecrosis in patients infected with HIV: clinical epidemiology and natural history in a large case series from Spain. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;42(3):286-92.

42. Woo S, Hellstein J, Kalmar J. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med. 2006;144(10):753-61.

43. Stoll M, Schmidt RE. HIV/Immune restoration inflammatory syndromes: apparently paradoxical clinical events after the initiation of HAART. AIDS Rep. 2004 Sep;1(3):122-7.

44. Crum-Cianflone NF. Immune reconstitution inflammatory syndromes: what's new? AIDS Read. 2006 Apr;16(4):199-206.

45. Trøseid M, Eskesen A, Bruun JN. Immune reconstitution inflammatory syndrome and treatment of HIV infection. Nor Laegeforen. 2009 Dec 3;129(23):2484-7.

46. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella JFJ *et al.* Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS*. 2001;15(11):1389-98.
47. Shevitz A, Wanke CA, Falutz J, Kotler DP. Clinical perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome: An update. *AIDS*. 2001;15(5):1917-30.
48. Baril JG, Junod P, Leblanc R, Dion H, Therrien R, Laplante F *et al.* HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005 Jul;16(4):233-43.
49. Capeau J, Raffi F, Savès M, *et al.* Lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected patients treated by protease inhibitors: Is there an association? *Antivir Ther*. 2000;5(Suppl 5):55.
50. Piroth L, Grappin M, Petit JM, Buisson M, Duong M, Chavanet P *et al.* Incidence of gynecomastia in men infected with HIV and treated with highly active antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(7):559-60.
51. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Gynecomastia, lipodystrophy syndrome, and dyslipidemia occurring or worsening during antiretroviral regimens other than protease inhibitor-based ones. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35:99-102.
52. Ammassari A, Antinori A, Cozzi-Lepri A, Trotta MP, Nasti G, Ridolfo AL *et al.* Relationship between HAART adherence and adipose tissue alterations. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(S3):140-4.
53. Mayer KH, Dubé MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA, Torriant FJ. Preliminary Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Adult Infected with Human Immunodeficiency Virus and Receiving Antiretroviral Therapy: Recommendations of the Adults AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clinical Infectious Disease* [Internet]. 2000 [citado 12 Jun 2018];31(5): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/31/5/1216/329168>
54. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F *et al.* PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1279-90.
55. AIDS Info 2005. Efectos secundarios de los medicamentos contra el VIH. Información de salud para los pacientes noviembre del 2005. <http://aidsinfo.nih.gov/LiveHelp> [ContactUs@aidsinfo.nih.gov](mailto>ContactUs@aidsinfo.nih.gov) <http://aidsinfo.nih.gov>

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses.