

## **Lipodistrofia Inducida por Inhibidores de Proteasa (LIIP)**

**Rodrigo Valderrama, M.D.** – Fundación Valle del Lili, Colombia

### **Introducción**

Los inhibidores de proteasa (IP) revolucionaron el tratamiento de la infección por el VIH, prolongando la sobrevida, mejorando notablemente su calidad y disminuyendo la aparición de infecciones oportunistas. Sin embargo, parece ser también la causa de otros problemas como lipodistrofia y dislipidemia.

La mayoría de los pacientes actualmente están en un régimen que incluye al menos un inhibidor de proteasa, por lo que cada vez es más frecuente ver los cambios mencionados.

### **Definición**

No hay criterios exactos para diagnosticar la lipodistrofia. Ocurren cambios en el contenido y distribución de grasa corporal, ya sea como disminución (típicamente en extremidades, cara y región glútea), y/o aumento de depósito de grasa en otras regiones, particularmente abdomen, interescapular (“cuello de búfalo”) y glándulas mamarias, pudiendo ocurrir pérdida de peso progresiva. Las venas de las extremidades pueden hacerse más visibles y prominentes por la pérdida de tejido celular subcutáneo. Se pueden presentar cambios importantes en la imagen corporal, y llevar incluso a discontinuación de la terapia. Sin embargo, con frecuencia no es posible o aconsejable suspender los medicamentos.

Puede suceder incluso en pacientes con carga viral absolutamente negativa y perfecto estado general de salud y mejora usualmente con la suspensión de estos medicamentos.

Acompañando el cuadro de lipodistrofia inducida por inhibidores de proteasa (LIIP) hay frecuentemente dislipidemia mixta, de predominio de triglicéridos y se observan grados variables de resistencia a la insulina que puede manifestarse incluso como intolerancia a hidratos de carbono o diabetes franca.

También es frecuente la presencia de uñas encarnadas, labios secos o con fisuras.

Ha habido algunos intentos para cuantificar clínicamente el grado de severidad de la lipodistrofia, encuentro bastante útil la utilizada por el doctor Carr (ref. 20), en la cual se evalúa el cambio en los depósitos de grasa en 6 regiones (cara, brazos, piernas, región glútea, abdomen y cuello) y según la magnitud del cambio en: ninguno, leve, moderado o severo.

## **Prevalencia**

La estimación de la prevalencia se dificulta porque no hay aún criterios diagnósticos uniformes y porque la mayoría de los estudios no han sido prospectivos.

No existe duda alguna que el uso de IP se relaciona causalmente con lipodistrofia, resistencia a la insulina y dislipidemia, como lo muestra la diferencia significativa de su prevalencia cuando se compara con pacientes VIH positivos cuyo régimen no incluye un IP. Por estudios de seguimiento a 3 años se sugiere que si son tomados por el tiempo suficiente, todos estos agentes IP terminarán produciendo los cambios mencionados, pues la lipodistrofia ocurrió en 83% de los pacientes que toman IP, comparado con solo 4% de quienes no tomaron IP (ref. 3). En este mismo estudio la prevalencia de dislipidemia en pacientes que reciben inhibidores de proteasa fue de 74% al cabo de 21 meses, contra solo 28% en aquellos que no los recibieron.

La prevalencia basada en autorreporte de los pacientes a través de un cuestionario fue de 50% en un estudio y 64% en otro, luego de 10 meses de terapia. (ref. 17).

Por glicemia basal y 2 horas postcarga de glucosa (75 gr), 16% de los pacientes en IP tuvieron intolerancia a los hidratos de carbono y 7% diabetes mellitus (DM) (ref. 3).

Según un estudio de Carr (ref. 3) el 59% de los pacientes tienen un perfil lipídico normal antes de iniciar tratamiento, contra solo un 7% de aquellos que están en IP.

## **Factores relacionados (ref. 3 y 4)**

Duración de la terapia: A mayor duración de la terapia, mayor probabilidad de presentar lipodistrofia, dislipidemia y resistencia a la insulina.

Severidad: Niveles aumentados de triglicéridos y de péptido C antes y al inicio del tratamiento parecen predecir la severidad de la lipodistrofia.

Sexo: la pérdida de grasa predominó en hombres mientras que la ganancia predominó en mujeres; la principal diferencia fue en la cara donde 57% de los hombres tenían pérdida y las mujeres 24%.

El perfil lipídico también difirió según el sexo: Los triglicéridos elevados se encontraron en 84% de los hombres y 32% de las mujeres. La hipercolesterolemia estuvo presente en 53% de los hombres y 28% de las mujeres.

Peso: En hombres el 56% con sobrepeso al inicio del tratamiento presentaron cuello de búfalo, comparado con solo 14% de los de peso bajo (en mujeres 65% vs 29%).

Así mismo, el 60% de los de peso bajo en hombres perdió grasa en la cara, contra solo 20% de aquellos con sobrepeso al inicio del tratamiento.

Edad: Un estudio del doctor Rodolphe Thiebaut de la Universidad Victor Segalen en Bordeaux, mostró mayor prevalencia de lipodistrofia a mayor edad.

Historia familiar: Una revisión de más de 1400 pacientes VIH positivos, mostró que sin excepción, todos aquellos que desarrollaron diabetes tenían una historia familiar positiva para diabetes.

#### Tipo de IP:

Aunque todos parecen producir lipodistrofia, parece ser que ocurre más rápidamente en la combinación saquinavir-ritonavir.

Se ha sugerido que las diferencias pueden deberse a la capacidad diferencial de inhibir el citocromo P-450 3<sup>a</sup>, lo que es consistente con el hallazgo de que el ritonavir es el más potente inhibidor de esta enzima.

Cuando el saquinavir es el único IP, pocos efectos lipídicos ocurren. En un estudio sobre saquinavir con dos inhibidores de nucleósidos, hipertrigliceridemia marcada ocurrió sólo en 2% de los pacientes.

La asociación entre hipertigliceridemia y ritonavir fue más fuerte que con otros IP (ref. 46).

### **Fisiopatología**

#### Resistencia a la insulina

La etiología del síndrome aún no está aclarada, pero se ha observado resistencia a la insulina a través de diferentes métodos: niveles de insulina, relación insulinemia-glicemia, áreas bajo la curva de glicemia e insulina post carga de glucosa.

Estudios (ref. 12) mostraron disminución de la captación de glucosa en presencia de IP, en forma dosis-dependiente. Se disminuyó la actividad del transportador de glucosa Glut 4, sin cambiar su número, expresión, o translocación a membrana celular.

Se ha observado también secreción retardada de insulina con liberación aumentada de proinsulina, sugiriendo disfunción de la célula beta (ref. 14).

#### Competencia con otras proteínas

Se ha identificado un 60-70% de homología entre el sitio activo de la proteasa del VIH y varias enzimas claves que controlan el metabolismo lipídico. Esto podría hacer que medicamentos tipo IP sean responsables de los cambios en el perfil lipídico y la lipodistrofia observada.

Dada la homología de la unidad catalítica de la proteasa de ácido aspártico en un 60% con la proteína relacionada con el receptor de LDL y las proteínas citoplasmáticas 1 y 2 ligadoras del ácido retinoico, un grupo ha propuesto que la inhibición incompleta de las acciones de estas proteínas podrían cambiar las concentraciones de lípidos y la tasa de apoptosis en adipocitos periféricos, lo que a su vez podría estimular la acumulación de grasa visceral, puesto que menos adipocitos periféricos estarían disponibles para procesar los ácidos grasos circulantes (ref. 20).

La región catalítica de la proteasa del VIH-1, a la cual se unen los IP, tiene aproximadamente una homología de 60% con dos proteínas claves que regulan el metabolismo lipídico: La proteína citoplasmática 1 ligadora del ácido retinoico, **CRABP-1** (Cytoplasmic Retinoic-Acid Binding Protein tipo 1) y la proteína relacionada con el receptor de LDL, **LRP** (Low Density Lipoprotein-receptor-Related Protein). (ref. 20). La unión del IP a LRP altera la captación hepática de quilomicrones y la depuración de triglicéridos, produciendo hiperlipidemia.

La inhibición de CRABP-1 disminuye la producción de ácido retinoico cis-9, el cual es un activador clave del receptor de ácido retinoico (RXR) y PPAR gamma, un receptor del adipocito que regula la diferenciación y apoptosis de los adipocitos. El resultado neto es una disminución de grasa en periferia (extremidades y cara) al disminuir la diferenciación en adipocitos y aumento en la pérdida al favorecer apoptosis.

Los adipocitos centrales, incluyendo los de la región dorsocervical, son más activos metabólicamente que los de la periferia. En presencia de disminución del depósito graso periférico y de hiperlipidemia, puede facilitarse la acumulación en la región central.

Otros efectos adversos vistos con el uso de IP tales como dermatitis, labios secos, pérdida de cabello y distrofia ungueal, recuerdan los efectos adversos de análogos del ácido retinoico como isotretinoína y podría ser una consecuencia de una alteración en el metabolismo del ácido retinoico.

La hiperlipidemia favorece la resistencia a la insulina al disminuir la acción de la insulina a nivel post-receptor, inhibir la glicógeno-sintetasa o disminuir la oxidación de glucosa por el músculo como consecuencia de competencia con los lípidos que se encuentran aumentados (ciclo de Randle)

#### Eje Hipotálamo-Hipófiso-Adrenal (HHA)

Algunos cambios vistos en LIIP recuerdan al síndrome de Cushing, como por ejemplo aumento de grasa intraabdominal, cuello de búfalo, resistencia a la insulina y dislipidemia. Se ha descrito hiperactividad del eje HHA en pacientes con obesidad abdominal especialmente intrabdominal.

En un estudio (ref.13), se compararon varios parámetros de pacientes con LIIP, voluntarios sanos y síndrome de Cushing. Se encontró, en pacientes con lipodistrofia, aumento en los niveles séricos de ACTH, excreción aumentada de 17 hidroxisteroides y más bajo cortisol urinario libre, sin diferencias en niveles séricos de cortisol, comparado con controles sanos; es definitivamente distinto a los pacientes con síndrome de Cushing, en quienes la concentración sérica y urinaria de cortisol está aumentada. El estudio del eje HHA no arrojó luces sobre la fisiopatología de la LIIP.

Una posibilidad aún no estudiada es que de alguna forma los IP puedan aumentar la sensibilidad de los esteroides al tejido graso de solo algunas regiones como la grasa visceral.

#### GH

Las concentraciones de GH varían inversamente con el exceso de peso y grasa corporal.

Un estudio prospectivo comparando pacientes con LIIP y controles mostró pulsos similares de GH y concentración de IGF-1, pero menor concentración de GH (ref. 20). Se necesitan más estudios para determinar la significancia clínica de los niveles reducidos de GH en pacientes con LIIP.

## **Tratamiento**

El tratamiento incluye la suspensión del medicamento, pero hay otros que solamente han cambiado de PI a uno diferente (seldinavir) (ref. 1), con buenos resultados.

El cambio de la terapia con IP a nelfinavir en un régimen combinado, puede reducir los TG, aumentar el peso corporal y tener un impacto favorable en los hallazgos físicos de lipodistrofia (ref. 8).

En otro estudio (ref. 2) con 23 pacientes con lipodistrofia en un régimen combinado que incluía 1 IP, se decidió suspender el IP por la lipodistrofia y cambiar a nevirapina. Luego de 6 meses hubo mejoría clínicamente significativa en niveles de colesterol, triglicéridos, glicemia, índice de resistencia a la insulina sin cambios en el conteo de CD4; 21 (91%) presentaron mejoría parcial de su lipodistrofia.

Un estudio tuvo como objeto evaluar el impacto clínico, bioquímico, inmunológico y virológico de cambiar un IP por NVP en pacientes experimentando lipodistrofia mientras están en terapia múltiple incluyendo al menos un IP. Después de 12 semanas el cambio no produjo ningún problema en niveles de carga viral (permaneció indetectable), disminuyeron niveles de colesterol, mejoró la calidad de vida y disminuyeron los cambios de lipodistrofia por autoevaluación (ref. 20).

Aunque muchos estudios siguen apuntando a que los IP son los principales causantes o relacionados con lipodistrofia, algunos estudios nuevos han sugerido que análogos de nucleósidos, que incluyen AZT, 3TC y d4T pueden asociarse, aunque con menor frecuencia, con pérdida de grasa en cara y extremidades y pérdida de peso.

En un estudio del doctor Thierry Saint-Marc y colegas, 36 voluntarios VIH positivos suspendieron d4T (Zerit) en un esfuerzo por revertir los cambios de pérdida de grasa experimentados. Luego de 9 meses de suspensión, hubo aumento de grasa medida en muslos (32%), 11 consideraron tener gran mejoría y 2 mejoría parcial.

### Sensibilizadores de la insulina

Dada la evidencia de resistencia a la insulina en este síndrome de lipodistrofia asociado a IP, se han intentado tratamientos con tiazolidindionas o metformina, medicamentos que actúan aumentando la sensibilidad a la insulina y que son usados en el tratamiento de la diabetes mellitus. Como característica interesante, estos medicamentos disminuyen o normalizan los niveles de glicemia en pacientes con DM o intolerancia a los hidratos de carbono, pero no tienen

la capacidad de producir hipoglicemia, por lo cual pueden ser usados en pacientes normoglicémicos. Han sido utilizados en condiciones de resistencia a la insulina distintas a la DM, como por ejemplo en el síndrome de ovarios poliquísticos, con buenos resultados.

Han sido publicados los resultados de un estudio doble ciego aleatorizado con Metformina, 500 mg 2 veces al día por 3 meses en pacientes con LIIP e intolerancia a hidratos de carbono y/o hiperinsulinemia (ref. 15). Los pacientes tratados con metformina tuvieron claramente menor resistencia a la insulina medida como área bajo la curva luego de carga oral de glucosa, menor peso y menor presión arterial diastólica comparado con controles.

El contenido de grasa abdominal disminuyó, no hubo efectos indeseados, acidosis láctica ni suspensión del tratamiento en los 18 pacientes tratados. Es decir, fue muy bien tolerado.

El área bajo la curva para insulina disminuyó 20% y en forma menos significativa para glucosa, que es lo descrito en población general. Los niveles de lípidos no cambiaron, aunque hubo alguna tendencia a la estabilización de los triglicéridos.

Se describieron efectos similares de beneficio con metformina (ref. 19), con dosis de 850 tid.

Walli informó efectos benéficos con troglitazona en un pequeño estudio no controlado (ref. 18).

En la Fundación Clínica Valle del Lili, hemos tenido experiencia inicialmente con troglitazona (que fue retirada del mercado por riesgo de hepatotoxicidad) y más recientemente con rosiglitazona. Hemos observado, en algunos pacientes, una dramática mejoría de los hallazgos de lipodistrofia. En general la hipertrigliceridemia ha persistido sin cambios.

### **Enfermedad Coronaria**

Aunque nadie sabe con seguridad si los cambios en el perfil lipídico tienen la misma implicación que en población general, los informes anecdóticos parecen sugerir que sí.

Al igual que en población general, a mayor edad mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y ACV.

En sujetos VIH negativos, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son factores de riesgo independientes para enfermedad coronaria; no hay razón para suponer que sea distinto en pacientes VIH positivos tratados con IP.

Los pacientes seropositivos para VIH representan uno de los grupos de riesgo cardiovascular de más rápido crecimiento en el mundo, en parte por problemas propios de la enfermedad y en parte por el uso frecuente de IP con sus efectos sobre lípidos y resistencia a la insulina.

La administración de IP se asocia con hipertrigliceridemia, HDL bajo, niveles de APO A-I bajos. En un estudio (ref. 22) se encontró un incremento de 2-3 veces en apo E y apo C-III al iniciar IP, llevando a niveles 2-8 veces más altos sobre el grupo control.

## Mujeres

El doctor Krista Dong, del Strong Memorial Hospital en Rochester, New York, en 116 mujeres vistas en el Miriam Hospital en Rhode Island, encontró que el 64% de aquellas que tomaban IP desarrollaron distribución grasa anormal, comparado con solo 3% de aquellas que no lo tomaban; 86% presentó colesterol HDL bajo y 48% colesterol total elevado.

La testosterona total y libre se encuentran elevadas en mujeres con LIIP (ref. 23)

La relación LH/FSH estuvo significativamente elevada en pacientes con LIIP.

La hiperandrogenemia puede ser otro hallazgo potencialmente importante en las mujeres con LIIP; aunque no estudiado, puede ser responsable al menos en parte de la resistencia a la insulina como está descrito en mujeres VIH negativas. No hay datos sobre si esto pueda explicar parcialmente la redistribución grasa.

En el estudio de ref. 25 se evaluó insulina en ayunas, perfil lipídico, distribución grasa y parámetros virológicos en una cohorte de 75 mujeres VIH positivas, comparadas con 30 controles apareadas por edad, sexo e IMC; las mujeres infectadas demostraron mayor adiposidad central, hiperinsulinemia, e hipertrigliceridemia comparado con controles, no hubo diferencia en relación con el uso o no de IP; el estudio sugiere que las anormalidades pueden ocurrir de base en mujeres VIH positivas, independientemente del uso de IP. Sin embargo, estos datos no descartan un efecto directo o indirecto de la terapia con IP que pueda empeorar el metabolismo de la glucosa y de los lípidos.

## REFERENCIAS

1. Alterations in body fat distribution in a HIV infected man Rugina S., Lungu C.S., Rugina C.N Abstract 1079. Seventh European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. October 23-27, 1999 · Lisbon · Portugal.



- 2.** Reversion of lipodystrophy after switching HIV -1 protease inhibitors to nevirapine Martinez E. Conf Retroviruses Opportunistic Infect - 1999 Jan 31-Feb 4; 6th: 194 (abstract no. 670).
- 3.** Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study Carr A; Samaras K; Thorisdottir A; Kaufmann GR; Chisholm DJ; Cooper DA Lancet - 1999 Jun 19; 353(9170): 2093-9.
- 4.** Drug Reactions & Lipodystrophy Workshop Perspective Volume 99, No. 3 Fall 1999 Brian Coppedge.
- 5.** HPA-axis function in HIV+ patients treated with indinavir-induced lipodystrophy and insulin resistance Yanovski JA, Miller KD, Friedman TC et al Poster (P2-453) presentado en The 80th annual meeting of the Endocrine Society, June 24-27,1998, New Orleans, Louisiana.
- 6.** Alterations in body fat distribution in HIV-infected men and women Kotler DP, Rosenbaum KB, Wang J, Pierson RN Jr 12th World AIDS Conference, 28 June-3 July 1998, Geneva, Switzerland: No 336/32173.
- 7.** Body composition measurements by anthropometry and bioelectrical impedance to evaluate redistribution of body fat in HIV-positive patients on antiretroviral treatment Bonjoch A; Veny A; Johnston S; Romeu J; Gel S; Garces B; Tural C; Sirera G; Clotet B Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother - 1998 Sep 24-27; 38: 383 (abstract no. I-66).
- 8.** Reversal of hyperlipidaemia and lipodystrophy in patients switching therapy to nelfinavir Duncombe C; Bloch M; Austin D; Quan D Int Conf AIDS - 1998; 12: 70 (abstract no. 12287).
- 9.** Hypertrophy of the breast in a patient treated with indinavir Herry I, Bernard L, de Truchis P, Perronne C Clin Infect Dis 1997; 25: 937-38.
- 10.** The insulin-resistance-dyspidemic syndrome: contribution of visceral obesity and therapeutic implications Despres J-P, Lemieux S, Lamarche B, et al Int J Obesity 1995; 19: S76-86.
- 11.** HIV-1 protease inhibitors: a review for clinicians Deeks SG, Smith M, Holodny M, Kahn Jo Jama 1997; 277: 145-53.
- 12.** The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. Murata H; Hruz PW; Mueckler M J Biol Chem - 2000 Jul 7; 275(27): 20251-4.

**13.** Endocrine and metabolic evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients with evidence of protease inhibitor-associated lipodystrophy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Volume 84 C Number 6 C June 1, 1999 Yanovski J., Miller K, kino T, Friedman T, Chrousos G , Tsigos C, Falloon J.

**14.** Lipid evaluation and glucose metabolism in HIV-1 positive patients treated with protease inhibitors Behrens GM; Dejam A; Schmidt HH; Brabant G; Stoll M; Schmidt RE *Conf Retroviruses Opportunistic Infect* 1999 Jan 31-Feb 4; 6th: 189 (abstract no. 647).

**15.** Metformin in the Treatment of HIV Lipodystrophy Syndrome. A Randomized Controlled Trial Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S, *JAMA*. 2000;284:472-477.

**16.** Protease inhibitors may cause fat abnormalities and heart disease. Berger A. *BMJ* 1998; 317: 100 (11 July).

**17.** A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia, and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA *AIDS*. 12:F51-F58).

**18** Effects of the PPAR-activator troglitazone on protease inhibitor associated peripheral insulin resistance Walli RK, Michl GM, Bogner JR, Goebel FD Paper presented at: 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 31/February 4, 1999; Chicago, Ill.

**19.** Effects of metformin on insulin resistance and central adiposity in patients receiving effective protease inhibitor therapy Saint-Marc T, Touraine JL *AIDS*.1999;13:1000-1002.

**20.** Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance Carr A, Samaras K, Chisholm, D, Cooper D *A Lancet* 1998; 352: 1881-83.

**21.** . Assessment of Growth Hormone Dynamics in Human Immunodeficiency Virus-Related Lipodystrophy Rietschel P, Hadigan C, Corcoran C, Stanley T, Neubauer G, Gertner J, and Steven Grinspoon J. *Clin. Endocrinol. Metab*. 86: 504-510.

**22.** Increased in HIV-Infected Patients Treated with Protease Inhibitors: Association with the Development of Lipodystrophy Bonnet E, Ruidavets J, Tuech J, Ferrières J, Collet X, Fauvel J, Massip P, and Perret B Apoprotein C-III and E-Containing Lipoparticles Are Markedly J. *Clin. Endocrinol. Metab*. 86: 296-302.

- 23.** Hyperandrogenemia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women with the Lipodystrophy Syndrome Hadigan C, Corcoran C, Piecuch S, Rodriguez W, and Grinspoon S. J Clin. Endocrinol. Metab. 85: 3544-3550.
- 24.** Inhibition of Adipocyte Differentiation by HIV Protease Inhibitors Zhang B, MacNaul K, Szalkowski D, Li Z, Berger J, and Moller D J. Clin. Endocrinol. Metab. 84: 4274-4277.
- 25.** Fasting Hyperinsulinemia and Changes in Regional Body Composition in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women Hadigan C , Corcoran C, Miller K, Anderson E, Basgoz N, and Grinspoon S J. Clin. Endocrinol. Metab. 84: 1932-1937.
- 26.** Effects of Protease Inhibitors on Hyperglycemia, Hyperlipidaemia, and Lipodystrophy A 5-Year Cohort Study Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M BMJ Vol. 160 No. 13, July 10, 2000.
- 27 (20).** A multi-center, randomized, open-label, comparative trial of the clinical benefit of switching the protease inhibitor (PI) by nevirapine (NVP) in HAART-experienced patients suffering lipodystrophy (LD) Ruiz L; Bonjoch A; Paredes R; Johnston S; Arno A; Romeu J; Balague M; Sirera G; Tuldra A; Fumaz C; Clotet.