



**Unitat de Nutrició Humana
Departament de Medicina i Cirurgia**

FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT DE REUS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

**MALNUTRICIÓN E INFECCIÓN POR EL
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

TESIS DOCTORAL

María Jesús Jiménez Expósito

Reus, 2003

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jordi Salas-Salvadó, responsable último de esta tesis, por haber depositado en mí su confianza, así como por su apoyo y ayuda durante los años de trabajo conjunto.

Al Profesor Lluís Masana, por haberme dado la oportunidad de trabajar a su lado. Sin duda, ese fue el inicio de esta larga aventura.

A Pilar García-Lorda y Mónica Bulló por su inestimable ayuda en los aspectos metodológicos.

Al Dr. Carlos Alonso-Villaverde por su incondicional apoyo desde el inicio de este trabajo, y su fundamental contribución en la consecución de estos datos.

Al Servicio de Drogodependencias y especialmente a Asunción González y Pilar Pérez, por su colaboración en el reclutamiento de pacientes y, sobre todo, por su compañía y sus siempre gratificantes palabras.

A Alberto Ameijide, por su inestimable ayuda en el siempre complejo mundo de la Estadística, pero sobre todo, por su infinita paciencia para conmigo, en mi no menos complejo mundo.

A todos los voluntarios que participaron en el estudio, porque sin ellos esta historia nunca hubiera tenido final.

A mis compañeros, y especialmente a mis amigos del Hospital Universitari Sant Joan de Reus, por haber sabido estar ahí en los momentos en los que no resulta fácil hacerlo. Sin su aliento nada de esto hubiera sido posible.

A mis compañeros del IRCIS, sin cuya comprensión y ayuda nada hubiera sido igual.

A mis nuevos compañeros del Hospital Clinic por haberme hecho tan fácil y agradable el cambio, y sobre todo, por soportarme en la recta final de este largo camino.

A Carlos, por los inolvidables momentos vividos juntos, algunos de los cuáles, sin duda, también forma parte de este trabajo. Gracias por formar parte de mi vida.

A mis hermanos y sobrinos, por su infinita paciencia. Gracias por ser mis compañeros de viaje en esta vida.

A mis padres, por quererme tal como soy, pero sobre todo por su siempre silenciosa presencia. ¡Sois lo mejor que tengo!

A mi familia,
por haber creído siempre en mí

Hay imágenes que permanecen adheridas a los ojos, como cristales transparentes, y que incorporan en el tiempo la sensación primera como si el ojo no fuera más que un simple espejo del paisaje y la mirada el único reflejo posible de sí mismo.

ABREVIATURAS

- ACTH:** Hormona adrenocorticotropa
ACT: Agua corporal total
ADN: Ácido desoxirribonucleico
AEC: Agua extracelular
AGB: Área grasa del brazo
AGL: Ácidos grasos libres
AMB: Área muscular del brazo
ARN: Ácido ribonucleico
AZT: Zidovudina
CDC: Centers for Disease Control
c-HDL: Lipoproteínas de alta densidad
c-LDL: Lipoproteínas de baja densidad
CMV: Citomegalovirus
CO₂: Anhídrido carbónico
CRS: Complejo relacionado con el SIDA
Cu: Cobre
DDC: Zalcitabina
DDI: Didanosina
DHEA: Dehidroepiandrosterona
DM: Diabetes mellitus
GER: Gasto energético en reposo
GERHB: Gasto energético en reposo calculado según la ecuación de Harris-Benedict
GET: Gasto energético total
GH: Hormona del crecimiento
IAM: Infarto agudo de miocardio
IBT: Impedancia bioeléctrica tetrapolar
ID: Intestino delgado
IGF: Factor de crecimiento relacionado a la insulina
IL: Interleukina
IMC: Índice de masa corporal
INF: Interferón
IO: Infección oportunista
IP: Inhibidores de la proteasa
ITAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos
ITNAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos
LPL: Lipoproteinlipasa
MAI: *Mycobacterium avium-intracellulare*
MCC: Masa celular corporal

MG: Masa grasa
MLG: Masa libre de grasa
MM: Masa magra
MPE: Malnutrición proteico-energética
N₂: Nitrógeno
NF- κ B: Nuclear factor *kappa* B
NPC: Neumonía por *Pneumocystis Carinii*
NPT: Nutrición parenteral total
O₂: Oxígeno
OMS: Organización Mundial de la Salud
PB: Perímetro braquial
PC: Patrón de cuantificación
PCR: Proteína C reactiva
PEG: Gastrostomía percutánea endoscópica
PI: Permeabilidad intestinal
PMN: Polimorfonucleares
PT: Pliegue tricipital
rHGH: Hormona de crecimiento recombinante humana
s-DHEA: Sulfato de dehidroepiandrosterona
SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNS: Sistema nervioso simpático
sTNF-R1: Receptor soluble del TNF- α
TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad
TNF: Factor de necrosis tumoral
UDVP: Usuario de drogas por vía parenteral
VCO₂: Producción de anhídrido carbónico
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad
VO₂: Consumo de oxígeno
VSG: Velocidad de sedimentación globular
Zn: Zinc

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
I) INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	1
1. INTRODUCCIÓN	1
2. EPIDEMIOLOGÍA	2
2.1. Infección VIH/SIDA en el mundo	2
2.2. Infección VIH/SIDA en España	3
3. ETIOLOGÍA: VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	5
3.1. Estructura del VIH	5
3.2. Ciclo vital del VIH	6
3.2.1. Mecanismo de entrada	6
3.2.2. Transcripción inversa e integración	8
3.2.3. Reactivación del VIH	8
4. MARCADORES VIROLÓGICOS E INMUNOLÓGICOS EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA	10
5. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH Y CRITERIOS DE SIDA PARA ADULTOS Y ADOLESCENTES	12
5.1. Categorías según recuento de Linfocitos T CD4+	12
5.2. Categorías clínicas	12
5.3. Clasificación de la infección	12
II) MALNUTRICIÓN EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA	14
1. INTRODUCCIÓN	14
2. IMPORTANCIA DE LOS FACTORES NUTRICIONALES EN LA PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA	15
3. PATRONES DE PÉRDIDA DE PESO EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA	20
4. COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA	21
5. MICRONUTRIENTES EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA	24
5.1. Prevalencia del déficit de micronutrientes	24
5.2. Etiopatogenia del déficit de micronutrientes	25
5.3. Implicación de los micronutrientes en la progresión de la infección por el VIH/SIDA	26
5.4. Micronutrientes en la era TARGA	30

6. ETIOPATOGENIA DE LA MALNUTRICIÓN EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA	32
7. FACTORES METABÓLICOS IMPLICADOS EN LA MALNUTRICIÓN ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA	33
7.1. Alteraciones en el metabolismo lipídico	33
7.2. Alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado	35
7.3. Alteraciones en el metabolismo proteico	37
8. METABOLISMO ENERGÉTICO EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA	40
8.1. Alteraciones del Gasto energético	40
8.1.1. Componentes del Gasto energético	40
8.1.2. Alteraciones de los componentes del Gasto energético en la infección por el VIH/SIDA	42
8.1.2.1. Alteraciones del Gasto energético en reposo	42
8.1.2.2. Factores implicados en el aumento del Gasto energético en reposo	46
8.1.2.3. Alteraciones de la termogénesis inducida por la dieta	55
8.2. Alteraciones de la ingesta calórica	56
8.3. Balance energético y relación con el síndrome de consunción	59
9. MALABSORCIÓN ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA	61
9.1. Afectación gastrointestinal en la infección por el VIH/SIDA	61
9.2. Etiología	64
9.2.1. Gérmenes enteropatógenos	64
9.2.2. Malnutrición	64
9.2.3. Virus de la inmunodeficiencia humana	64
9.3. Mecanismos fisiopatológicos implicados en las alteraciones intestinales	66
9.3.1. Activación inmunitaria directa contra el intestino	66
9.3.2. Disfunción autonómica	66
9.3.3. Alteraciones de la motilidad intestinal	67
9.3.4. Sobrecrecimiento bacteriano	67
9.3.5. Bloqueo del transporte lipídico	67
9.3.6. Alteración de la función pancreática	68
9.3.7. Papel de las citoquinas	68
9.3.8. Efecto citopático directo	69
9.4. Enteropatía por el VIH	69
9.5. Malabsorción en la era TARGA	71
9.6. Implicaciones clínicas de la malabsorción	72

10. ESTRATEGIAS NUTRICIONALES EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA	73
10.1. Tratamiento de la infección por el VIH	73
10.2. Tratamiento de infecciones oportunistas asociadas	74
10.3. Medidas de soporte nutricional	74
10.4. Estimulantes del apetito	78
10.5. Testosterona y análogos de la testosterona	78
10.6. Hormona del crecimiento	79
10.7. Moduladores de las citoquinas	80
10.8. Ejercicio	81
11. SÍNDROME DE LIPODISTROFIA EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA	81
11.1. Alteraciones metabólicas	83
11.1.1. Alteraciones del metabolismo lipídico	83
11.1.2. Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado	85
11.2. Etiopatogenia del síndrome de lipodistrofia	87
11.3. Manejo del síndrome de lipodistrofia	95
JUSTIFICACIÓN	99
OBJETIVOS	101
MATERIAL Y MÉTODOS	103
1. SUJETOS DEL ESTUDIO	103
2. DISEÑO DEL ESTUDIO	105
3. METODOLOGÍA	107
3.1. Evaluación de la composición corporal	107
3.1.1. Determinación de parámetros antropométricos	107
3.1.2. Impedancia bioeléctrica tetrapolar	108
3.2. Determinación del gasto energético de reposo	112
3.3. Determinación de la excreción de nitrógeno total urinario	116
3.4. Estudios de absorción	118
3.4.1. Prueba de la D-xilosa	118
3.4.2. Prueba del aliento de la trioleína marcada	121
3.5. Cuantificación de la carga viral	123
3.6. Determinación de las concentraciones plasmáticas de micronutrientes	127
3.7. Otras determinaciones analíticas	128
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	129

RESULTADOS	131
1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	131
2. ESTADO NUTRICIONAL DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA CONSIDERANDO EL ESTADIO EVOLUTIVO DE LA ENFERMEDAD	135
2.1. Parámetros antropométricos	135
2.2. Parámetros bioquímicos en relación al estado nutricional proteico	141
2.3. Relación entre parámetros nutricionales antropométricos y bioquímicos	143
2.4. Relación entre parámetros nutricionales y marcadores pronóstico	144
2.5. Concentraciones plasmáticas de micronutrientes	145
3. ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL	149
4. LÍPIDOS PLASMÁTICOS	151
5. METABOLISMO ENERGÉTICO	153
5.1. Gasto energético en reposo e influencia del estadio evolutivo de la enfermedad	153
5.2. Estado metabólico de la población estudiada	157
5.3. Relación entre metabolismo energético y marcadores de progresión	158
5.4. Relación entre Gasto energético en reposo en e infección oportunista	159
5.5. Determinantes del Gasto energético en reposo	160
6. ABSORCIÓN INTESTINAL	161
6.1. Parámetros de absorción	161
6.2. Efecto de la presencia o no de malabsorción en el estado nutricional y composición corporal	165
7. EFECTO DE LA MALABSORCIÓN EN EL METABOLISMO ENERGÉTICO	169
8. RESPUESTA INFLAMATORIA EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA	172
8.1. Marcadores y mediadores de la inflamación	172
8.2. Relación entre respuesta inflamatoria y estado de los micronutrientes	174
8.3. Relación entre respuesta inflamatoria y Gasto energético de reposo	174
9. DETERMINANTES DE LA PÉRDIDA DE PESO	176
9.1. Relación entre metabolismo energético y pérdida de peso	175
9.2. Relación entre malabsorción y pérdida de peso	179
9.3. Relación entre pérdida de peso e infección oportunista	181
9.4. Determinantes de la pérdida de peso	181

DISCUSIÓN	183
1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	184
2. ESTADO NUTRICIONAL DE LOS INDIVIDUOS CON INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA	185
2.1. Parámetros antropométricos	185
2.2. Marcadores bioquímicos: proteínas del estado nutricional	188
2.3. Valoración de la composición corporal	190
2.3.1. Patrones de alteración de la composición corporal	190
2.3.2. Métodos de valoración de la composición corporal	193
2.4. Micronutrientes en la infección por el VIH/SIDA	194
3. ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO	199
4. ALTERACIONES DEL METABOLISMO ENERGÉTICO	202
5. ABSORCIÓN INTESTINAL EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA	207
6. EFECTO DE LA PRESENCIA DE MALABSORCIÓN EN EL ESTADO NUTRICIONAL Y GASTO ENERGÉTICO EN REPOSO	213
7. BALANCE ENERGÉTICO Y SU RELACIÓN CON LA PÉRDIDA PONDERAL	214
CONCLUSIONES	219
BIBLIOGRAFÍA	223

INTRODUCCIÓN

I. INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

1. INTRODUCCIÓN

La infección por el VIH es una enfermedad transmisible producida por un retrovirus, que afecta directa y fundamentalmente al sistema inmunológico, produciendo un cuadro de deterioro profundo, progresivo e irreversible de la función inmune. Presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde la infección aguda inicial con sintomatología inespecífica, pasando por un período variable asintomático, hasta desembocar en una serie de infecciones oportunistas que definen el estadio más avanzado de la enfermedad, denominado SIDA.

Representa una pandemia global y altamente letal de la que se conocen casos en todos los continentes, y cuya cifra de mortalidad se acerca al 50% de los individuos afectados. Se conocen datos de su existencia al examinar bancos de suero almacenados en 1959 en África Central, así como por el reconocimiento retrospectivo de casos en Europa y EE.UU en la década de los 70, si bien, fue en 1979 cuando se detectaron las primeras manifestaciones clínicas relacionadas con la enfermedad. Sin embargo, es en 1981, con la descripción del primer caso en EE.UU, cuando el SIDA emerge como entidad clínico-patológica claramente definida, alcanzando el número y distribución de casos rápidamente propiedades de pandemia.

2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1. Infección VIH/SIDA en el mundo

El número total de infecciones acumuladas por el VIH/SIDA comunicado a la OMS en todo el mundo al finalizar el mes de Diciembre del 2002, es de 42 millones en los cinco continentes (Figura 1), con 5 millones de nuevas infecciones y 3,1 millones de defunciones atribuidas al SIDA durante el año 2002 (*UNAIDS, WHO 2002*). Sin embargo los casos notificados no reflejan, en absoluto, su verdadera incidencia, debido a que algunos países, especialmente países no desarrollados, aportan informes incompletos. Por otra parte, no existe una pandemia uniforme de SIDA, sino que se producen ondas epidémicas con características ligeramente diferenciadas en las distintas regiones del mundo, lo que ha llevado al establecimiento de diversos patrones epidemiológicos:

Patrón Tipo I:

Típico de países industrializados con un número elevado de casos declarados, predominantemente varones, siendo el grupo de riesgo más importante el de homosexuales o bisexuales masculinos. Europa presenta un patrón epidemiológico de estas características, a excepción de los países meridionales, donde el factor de riesgo más importante es la adicción a drogas por vía parenteral.

Patrón tipo II:

Propio de países africanos, donde la principal vía de transmisión son las relaciones heterosexuales, lo que se traduce en mayor prevalencia de la enfermedad (4-15%) y afectación similar en ambos sexos, con el consiguiente incremento de la transmisión perinatal.

A nivel mundial, por grupos de edad, existe un predominio de afectación de adultos jóvenes entre 20 y 40 años, su incidencia es mayor en varones y el mecanismo de transmisión más frecuente es la vía heterosexual que representa entre el 75 y el 80% de los casos.



Figura 1.

Distribución geográfica del número estimado de personas que vivían con el VIH/SIDA a finales del 2002, según datos procedentes de la OMS.

2.2. Infección VIH/SIDA en España

Según datos de la OMS, en España, el número estimado de adultos y niños que viven con la infección por el VIH/SIDA a finales del 2002 es de 130.000, habiéndose producido un total de 2.300 fallecimientos atribuidos al SIDA en el año 2002. Según datos del Registro Nacional de SIDA, desde 1981, año en el que se detectó el primer caso de SIDA en España, se han acumulado un total de 65.025 casos, con una estimación de 2.437 casos nuevos diagnosticados durante el año 2002, después de corregir el retraso de notificación (*Registro Nacional de SIDA 2002*). Esta cifra supone una estabilización en la incidencia de SIDA respecto al año anterior, y por tanto, un cambio en la tendencia descendente de los últimos

años explicada, en parte, por el conjunto de los avances de la lucha contra el SIDA tanto en la prevención como en la asistencia sanitaria, pero fundamentalmente por la introducción de nuevos tratamientos antirretrovirales.

Del total de casos diagnosticados en el 2002, son los varones con un 79% los más afectados. El grupo de edad de mayor incidencia es el comprendido entre los 25 y 49 años con el 86% de los casos, siendo la edad media de los afectados de 38,9 años, lo que representa un incremento con respecto a los primeros años de la epidemia. Por categorías de transmisión, la vía de transmisión más frecuente sigue siendo la vía parenteral en usuarios de drogas con un 52%, si bien se detecta un aumento considerable de la transmisión por relaciones heterosexuales no protegidas, de forma que esta vía representa el 27% del total y adquiere especial relevancia en mujeres, en las que constituye el 44% de los casos. La tercera vía de transmisión más frecuente son las relaciones homosexuales no protegidas entre hombres, que representan el 13% de todos los casos, y el 16% de los que afectan a varones. La proporción de casos transmitidos madre a hijo, y en consecuencia de casos pediátricos, así como los debidos a recepción de transfusiones sanguíneas y hemoderivados ha experimentado un descenso considerable (Figura 2).

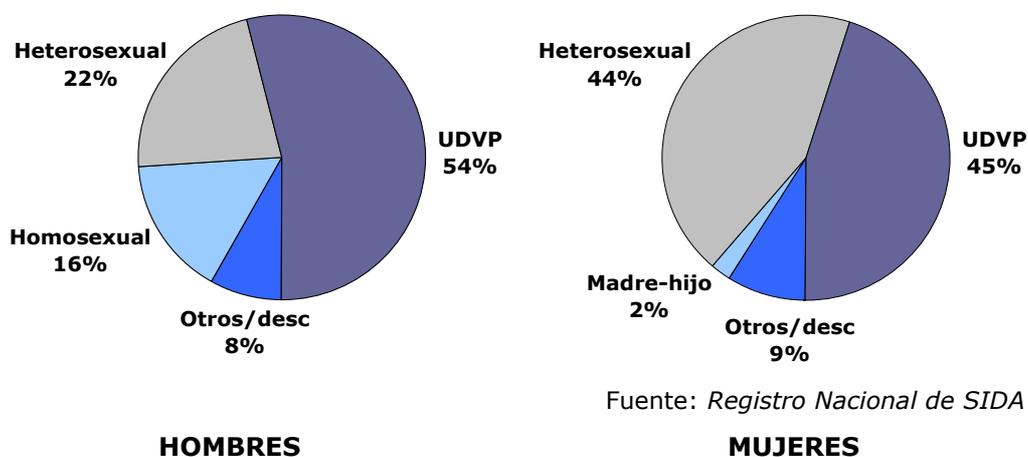


Figura 2.

Distribución por categorías de transmisión de los casos de SIDA diagnosticados en España en el año 2002.

3. ETIOLOGÍA: VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El VIH, agente causal del SIDA fue aislado por primera vez en el año 1983 (*Barré-Sinoussi 1983*). Inicialmente conocido con otras denominaciones como virus asociado a linfadenopatía, virus linfotrópico T humano y virus asociado al SIDA, pertenece a la familia de los retrovirus, subfamilia lentivirus (*Gonda 1986*), cuyo material genético está constituido por ARN que debe ser transcrito en ADN bicatenario para su integración en el núcleo celular. Este proceso de conversión es la característica fundamental que define a los retrovirus y es llevado a cabo por la acción secuencial de dos enzimas, ADN polimerasa y ribonucleasa, cuya unidad funcional se denomina "transcriptasa inversa" (*Baltimore 1970*).

Hasta el momento se han aislado dos subtipos del VIH denominados VIH-1 y VIH-2 (*Miller MJ 1995*). El VIH-2 se encuentra limitado a una zona de África occidental, presenta una mayor homología de secuencias con el virus de la inmunodeficiencia de los simios y causa una mínima proporción de los casos de SIDA contabilizados hasta el presente. En cambio, el VIH-1 se encuentra diseminado por todos los continentes y es el agente causal de la mayoría de los casos de SIDA. En 1990, se describió el denominado VIH-1 grupo O, limitado a zonas como Gabón y Camerún y algunos casos aislados en Europa (Bélgica y Francia) (*De Leys 1990*).

3.1. Estructura del VIH

El virión esférico, de 80 a 110 nanómetros, se compone de una envoltura lipídica y una nucleocápside central, en cuyo interior se localiza el material genético y los enzimas necesarios para el ciclo viral, dispuestos en tres capas concéntricas (Figura 3):

1- Externa, membrana o envoltura, de doble capa lipídica adquirida a partir de la célula huésped, en la que se encuentran las glucoproteínas virales gp 120 y gp 41 en el VIH-1 y las gp 105 y gp 36 en el VIH-2.

2- Intermedia o membrana interna, formada por la nucleocápside icosaédrica, donde se encuentran las proteínas gag p17 en el VIH-1 y p16 en el VIH-2.

3- Interna o zona central, que contiene un nucleoide o core en forma de cono truncado (cápside de simetría icosaédrica), que engloba las dos copias idénticas del ARN monocatenario vírico, las proteínas gag p24 en el VIH-1 y p26 en el VIH-2, proteínas menores y la transcriptasa inversa.

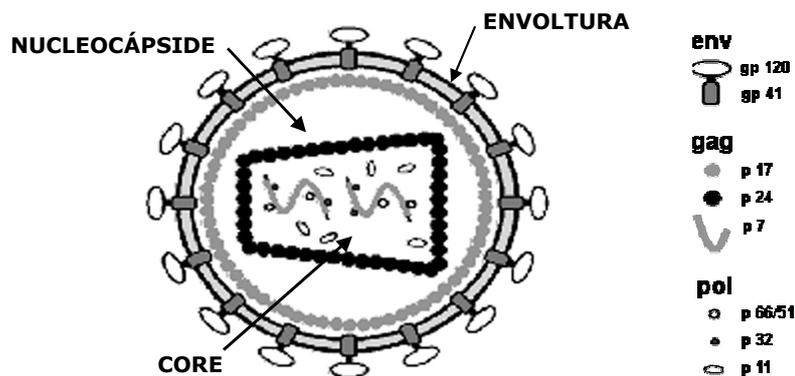


Figura 3.
Estructura del VIH-1

3.2. Ciclo vital del VIH (Figura 4)

3.2.1. Mecanismo de entrada. Para que el VIH inicie su ciclo debe penetrar en la célula huésped. La fase de infección consiste en la adherencia de la partícula vírica a la célula diana, fenómeno específico de interacción de superficies entre los receptores de la membrana citoplasmática celular y las estructuras más

superficiales de la partícula viral. El tropismo celular del VIH-1 se basa en la interacción específica de la glucoproteína más superficial de la envoltura (gp120) con un receptor de membrana (CD4) y un segundo receptor (co-receptor), que en realidad son distintos receptores de quimiocinas que actúan también como co-receptores del VIH. Si bien los principales co-receptores son el CXCR4 y el CCR5 (*Feng 1996; Dragic 1996*), se han descrito variantes víricas capaces de unirse a otros co-receptores, como el CCR2 y CCR3 (*Choe 1996*).

El receptor específico en el caso del VIH es la molécula CD4 (*Dalgleish 1984; Klatzmann 1984*), proteína transmembrana constituida por 433 aminoácidos en la que se distinguen 4 regiones o dominios, localizándose la zona de unión en una secuencia de 7 aminoácidos situada en el último dominio. La molécula CD4 se expresa fundamentalmente en un subtipo de linfocitos T, caracterizándolos fenotípicamente (T "colaboradores" o T helper), aunque también se encuentra distribuida en células de estirpe mononuclear-fagocítica, así como en ciertos linfocitos B. En otros tipos celulares susceptibles de ser infectados por el VIH, como las células de la glía o intestinales, no se ha podido demostrar directamente la presencia del receptor CD4, lo que plantea la posibilidad de que exista otro receptor o mecanismos alternativos de entrada del virus, tales como la expresión de galactosilceramida, glicolípido neutral, que se expresa en las células intestinales y neuronales (*Yahi 1992*).

Tras la fijación del virus a la superficie celular se produce la internalización de la partícula vírica, mediante un mecanismo de fusión entre el componente lipídico de la membrana del virus y la membrana celular, en el que interviene de forma decisiva la glicoproteína gp41.

3.2.2. Transcripción inversa e integración. Una vez que la nucleocápside del virus penetra en el interior de la célula, el complejo transcriptasa inversa permite que el ARN viral sea transcrito a ADN, debido a una triple actividad enzimática (*Varmus 1988*): (a) ADN polimerasa, que fabrica una copia de cadena sencilla del ARN vírico, produciendo un híbrido ARN/ADN; (b) ribonucleasa, que destruye el ARN original quedando una cadena de ADN; (c) polimerasa, que sintetiza una segunda cadena de ADN usando como molde la primera, produciendo un ADN bicatenario o ADN proviral. Una vez sintetizado, el ADN proviral es transportado al núcleo, integrándose en el genoma celular del huésped mediante la acción de una endonucleasa o integrasa vírica, constituyendo un "provirus" integrado.

3.2.3. Reactivación del VIH. Una vez integrado y con la célula activada, el genoma viral se transcribe precozmente creando mensajes dirigidos a la producción de copias de componentes virales, proteínas estructurales y precursores enzimáticos. El principal estímulo para el inicio de la replicación viral es una proteína celular, NF- κ B, sintetizada por los linfocitos activados y cuya función es regular la transcripción de múltiples genes celulares que participan en los procesos de reconocimiento y activación (*Alcamí 1995*). Una vez sintetizadas, las proteínas víricas son procesadas antes de ensamblarse en las partículas víricas maduras, proceso en el que desempeña un papel central la proteasa vírica (*Wlodawer 1989*), atravesando posteriormente la membrana celular por un proceso de gemación.

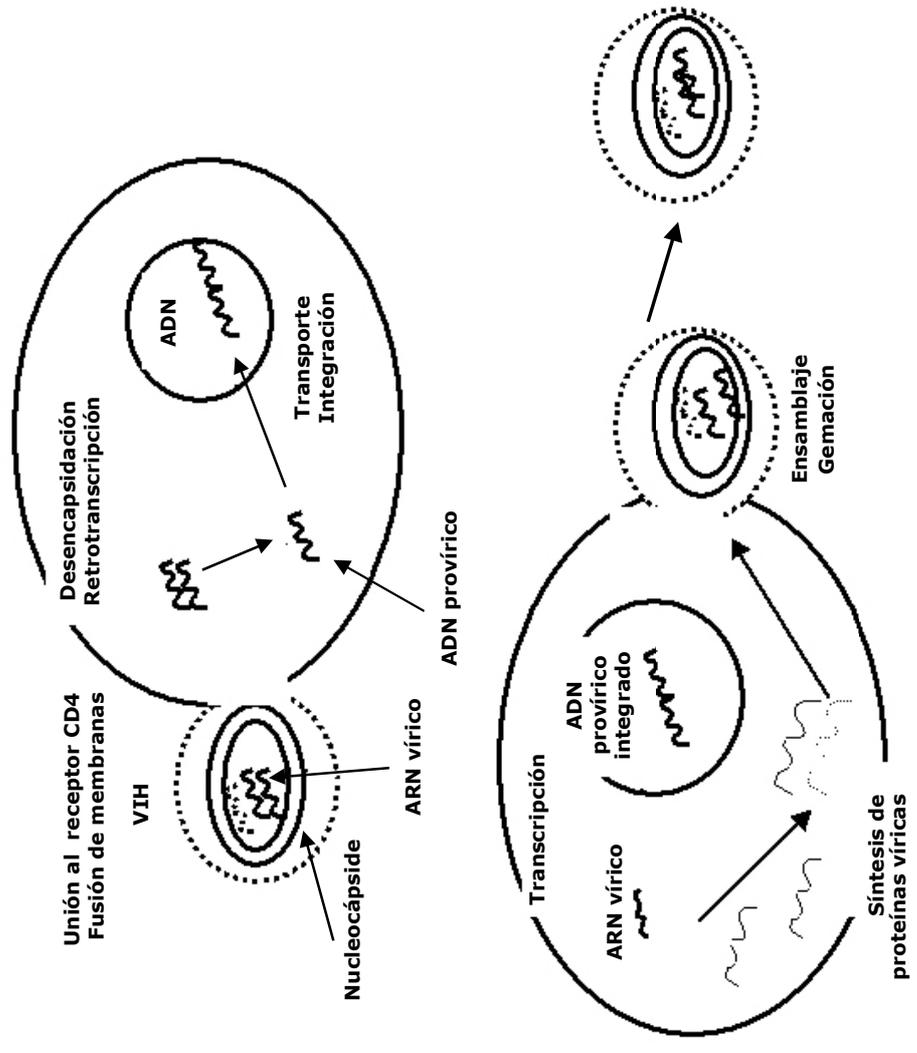


Figura 4.
Ciclo biológico del VIH.

4. MARCADORES VIROLÓGICOS E INMUNOLÓGICOS EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA

Los marcadores virológicos son indicativos de la propia actividad vírica del VIH, e incluyen antigenemia p24 circulante, cultivo vírico y carga viral. De ellos, la carga viral constituye el mejor factor independiente de progresión, habiéndose documentado que cuanto mayor es la viremia plasmática mayor es el riesgo de progresión a SIDA y/o a muerte (*Mellors 1997*). Los marcadores inmunológicos, en cambio, son indicativos del estado inmunológico del paciente, e incluyen el número y porcentaje de linfocitos T CD4+ y el cociente linfocitario CD4+/CD8+. Finalmente, otro grupo de marcadores, entre los que se incluyen los linfocitos T CD8+ y la β_2 -microglobulina, reflejan la activación del sistema inmunológico que produce la infección por el VIH (*Tsoukas 1994*), si bien en la práctica clínica cada vez se utilizan menos.

Los marcadores virológicos e inmunológicos evolucionan de forma diferente en el curso de la enfermedad (Figura 5):

- Tras el contacto con el VIH, se produce un período ventana de 4-12 semanas (fase de primoinfección), durante el cual no se detectan anticuerpos específicos frente al VIH pese a existir viremias elevadas.
- A las pocas semanas de la primoinfección se produce una caída de la carga viral paralela a la aparición de linfocitos citotóxicos (*Johnson 1998*). La detección de actividad antivírica celular en ausencia de anticuerpos sugiere que la respuesta celular es más precoz e importante en el control inicial de la replicación vírica que la síntesis de anticuerpos, si bien la falta de detección precoz de los mismos puede deberse a la existencia de elevadas concentraciones de antígeno, lo que impediría la detección de anticuerpos libres.

- En la fase crónica se mantienen durante años las respuestas celulares y humorales frente al VIH, reflejando la intensidad y cronicidad de la replicación viral que estimula persistentemente el sistema inmune, y la capacidad del mismo para controlarla durante largos períodos.
- En estadios finales, caracterizados clínicamente por la aparición de infecciones oportunistas, inmunológicamente por el descenso de linfocitos T CD4+ y virológicamente por la elevación de la carga viral, se observa un deterioro de la respuesta humoral y celular frente al VIH, probablemente debido a una destrucción masiva del sistema inmune secundaria a una replicación vírica acelerada, lo que se traduce en un descenso en las concentraciones de anticuerpos frente a p24 y otras proteínas víricas, descenso de la tasa de anticuerpos neutralizantes, de la actividad citotóxica y del número de linfocitos T CD8+.

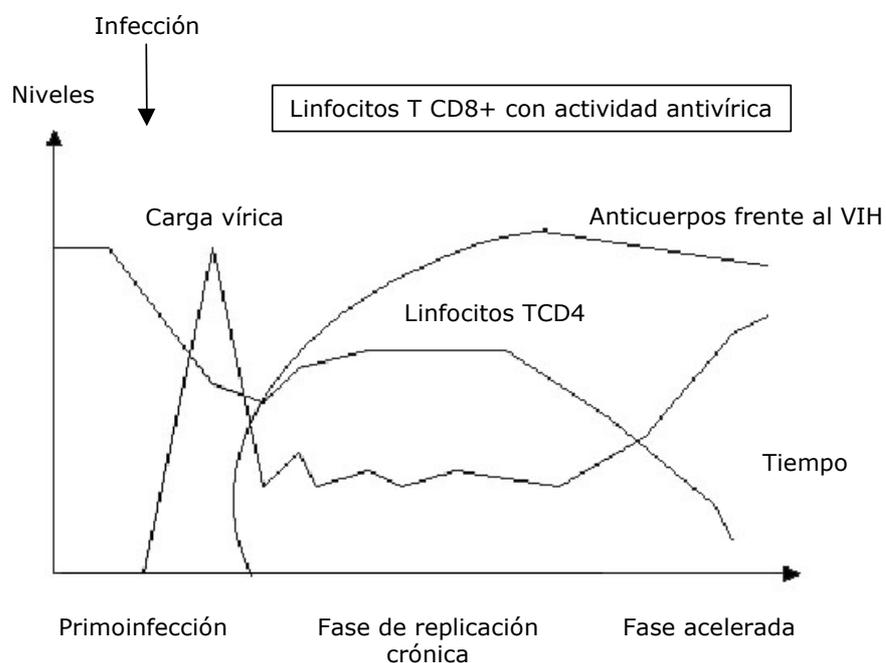


Figura 5. Evolución de parámetros virológicos e inmunológicos en la infección por el VIH.

5. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH Y CRITERIOS DE SIDA PARA ADULTOS Y ADOLESCENTES 1993 (CDC 1992).

5.1. Categorías según recuento de linfocitos T CD4+

Categorías	Linfocitos T CD4+
Categoría 1	> 500/mm ³
Categoría 2	200 a 499/mm ³
Categoría 3	< 200 /mm ³

5.2. Categorías clínicas (Tabla 1):

- **Categoría A: Infecciones asintomáticas**
- **Categoría B: Infecciones sintomáticas**
 - Infecciones por VIH sintomáticas no incluidas en la categoría C para los casos de SIDA.
 - Condiciones clínicas sintomáticas atribuibles al VIH, o indicadores de inmunodeficiencia celular.
 - Condiciones clínicas sintomáticas complicadas en su clínica o en su evolución por la infección VIH.
- **Categoría C: Casos definidos de SIDA**

Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA, cuando el paciente tiene una infección por el VIH demostrada sin otras causas que lo justifiquen.

5.3. Clasificación de la infección:

Categorías CD4+	Categorías clínicas		
	A	B	C
>500/mm ³	A1	B1	C1
200-499/mm ³	A2	B2	C2
< 200/mm ³	A3	B3	C3

Tabla 1. Categorías clínicas.

Categoría A: Infecciones asintomáticas	Categoría B: Infecciones sintomáticas	Categoría C: Casos definidos de SIDA
<p>Infecciones por VIH asintomáticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primoinfección VIH • Infección VIH asintomática • Linfadenopatía generalizada. 	<ul style="list-style-type: none"> - Infecciones por VIH sintomáticas no incluidas en la categoría C para los casos de SIDA - Condiciones clínicas sintomáticas atribuibles al VIH, o indicadores de inmunodeficiencia celular. - Condiciones clínicas sintomáticas complicadas en su clínica o en su evolución por la infección VIH. - Se incluyen casos como: <ul style="list-style-type: none"> • Angiomatosis bacilar • Candidiasis orofaríngea • Candidiasis vulvovaginal persistente • Síntomas constitucionales (fiebre de 38,5° y diarrea con más de un mes de duración) • Displasia cervical • Leucoplasia oral • Herpes zoster • Trombocitopenia idiopática • Listeriosis • Enfermedad inflamatoria pélvica 	<p>Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA cuando el paciente tiene una infección por el VIH demostrada sin otras causas que lo justifique:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis bronquial, traqueal, pulmonar • Candidiasis esofágica • Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar • Criptococosis extrapulmonar • Criptosporidiasis crónica intestinal (> 1 mes) • Enfermedad por CMV de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos • Retinitis por CMV • Herpes simple (siempre que cause una úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración) • Isosporidiasis crónica (> 1 mes) • Linfoma de Burkitt o equivalente • Linfoma cerebral primario • Enfermedad por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (pulmonar y extrapulmonar) • Infección por MAI o <i>M. kansasii</i> diseminada o extrapulmonar • Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar • Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> • Neumonía bacteriana recurrente • Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Sepsis recurrente por especies de <i>Salmonella</i> diferente a <i>S. tify</i> • Toxoplasmosis cerebral • Síndrome de adelgazamiento o consunción • Encefalopatía por VIH • Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar • Sarcoma de Kaposi • Linfoma inmunoblástico • Carcinoma de cérvix invasivo.

II. MALNUTRICIÓN EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA

1. INTRODUCCIÓN

La infección por el VIH/SIDA conlleva, además del deterioro inmunológico, un importante déficit nutricional y una progresiva pérdida de peso, que representan uno de los signos cardinales de la enfermedad, contribuyendo al incremento de la morbimortalidad (*Kotler 1989b*) y progresión de la misma (*Guenter 1993*). Generalmente se trata de una malnutrición mixta proteico-energética, lo que implica, no sólo una pérdida de peso y depleción de masa muscular, sino también una alteración de las medidas antropométricas y marcadores bioquímicos.

En 1987, el CDC incluye como criterio diagnóstico de SIDA el síndrome de consunción o caquético ("*wasting syndrome*"), definiéndolo como una pérdida involuntaria de peso $> 10\%$ con respecto al peso basal, más diarrea crónica (≥ 2 deposiciones/día durante más de 30 días) o debilidad crónica y fiebre intermitente o constante durante más de 30 días, en ausencia de enfermedad concurrente y otra condición que pueda explicar estos hallazgos (*CDC 1987*).

Los estudios de prevalencia sobre malnutrición efectuados en poblaciones de individuos VIH-positivos muestran cifras que oscilan entre el 30% al 90% según estadio evolutivo (*Malcolm 1991*), calculándose que aproximadamente el 87% de los mismos presentan malnutrición precozmente en el curso de la enfermedad, si bien la incidencia y gravedad aumenta en estadios más avanzados. Por otra parte, se calcula que aproximadamente el 20% de los individuos con infección por el VIH/SIDA desarrollan en algún momento síndrome de consunción, siendo en el 7% de los casos el primer criterio diagnóstico de SIDA. Si bien, diversos datos sugieren que su incidencia ha disminuido tras la introducción de TARGA (*CDC*

1997), algunos estudios indican que sigue siendo una complicación importante incluso en poblaciones con amplio acceso a dicho tratamiento (Moore 1999; Wanke 2000). En España, la incidencia del síndrome caquéctico por el VIH ha disminuido desde el año 1994, aunque aún constituye la cuarta enfermedad indicativa en frecuencia en los casos de SIDA comunicados, lo que representa aproximadamente el 10% del total (Figura 6).

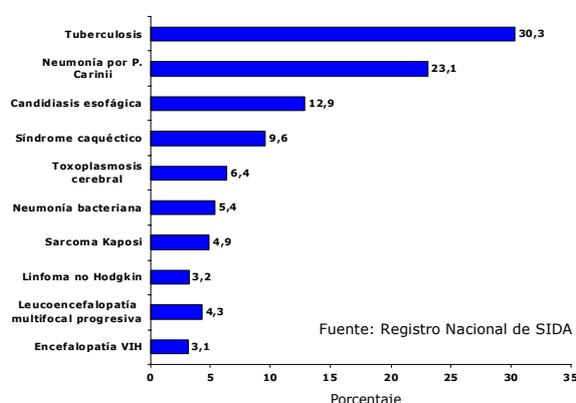


Figura 6.

Enfermedades diagnósticas de SIDA más frecuentes en España, correspondientes al año 2002.

2. IMPORTANCIA DE LOS FACTORES NUTRICIONALES EN LA PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA

Si bien no existen evidencias epidemiológicas claras sobre la relación entre la ingesta de nutrientes y la progresión de la infección VIH a SIDA, diversos estudios sobre el estado nutricional en estos pacientes, han demostrado su papel como factor determinante de la supervivencia y progresión de la misma (Figura 7). Kotler y cols., observan que los individuos infectados por el VIH presentan una progresiva pérdida de MCC de forma que en el momento de la muerte conservan sólo un 54% de la misma, considerando dicho parámetro como el mejor predictor de mortalidad en estos pacientes (Kotler 1989b). Así mismo, diversos autores han

establecido una relación entre pérdida de peso y supervivencia (*Guenter 1993; Palenicek 1995*), demostrando que incluso pequeñas pérdidas ponderales en torno a un 5% del peso corporal, tienen un efecto predictor independiente en la supervivencia, ya desde estadios iniciales (*Wheeler 1998*).

Por otra parte, las alteraciones nutricionales se han relacionado con un incremento en la aparición de complicaciones, tales como NPC, infección sistémica por *MAI* y complejo demencia-SIDA, así como en el riesgo de progresión de la enfermedad. En este sentido, Malvy y cols., en un estudio prospectivo en pacientes VIH-positivos, establecen como principales factores predictores de la progresión a SIDA, el descenso en el recuento de linfocitos T CD4+ y la pérdida ponderal (*Malvy 1998*). Así mismo, Tang y cols. observan que la elevada ingesta de determinados micronutrientes tales como vitamina A, vitamina C, niacina y vitamina B₁, se asocia con un descenso en el índice de progresión a SIDA (*Tang 1993*).

Diversos factores permiten explicar la implicación que sobre la progresión de la enfermedad tienen los factores nutricionales:

a) Efectos relacionados con la propia malnutrición

La MPE se ha relacionado con alteraciones capaces de contribuir a la disfunción inmunitaria y alteraciones metabólicas asociadas a la infección por el VIH/SIDA. En primer lugar, la MPE produce alteraciones gastrointestinales estructurales y funcionales tales como pérdida de altura o ausencia completa de vellosidades intestinales, reducción de disacaridasas y aminopeptidasas en la mucosa epitelial, descenso en el volumen de secreciones gástricas y pancreáticas, sobrecrecimiento bacteriano y malabsorción de carbohidratos y grasas (*Winter 2000*). En segundo lugar, la MPE ha sido reconocida como causa de deterioro de la respuesta inmunitaria (*Moseson 1989*) y por tanto, factor predisponente para el desarrollo de infecciones específicas (*Hughes 1974*). Las alteraciones asociadas afectan

tanto al sistema inmunitario humoral como al celular e incluyen descenso en la afinidad de los anticuerpos, alteración de los procesos de fagocitosis y actividad del complemento y descensos en el número y función de linfocitos T incluyendo CD4, linfocitos B, macrófagos y células natural killer (*Chandra 1983*). En tercer lugar, la MPE se acompaña de alteraciones hormonales capaces de influir en procesos metabólicos, habiéndose descrito descenso en las concentraciones circulantes de insulina con incremento de las de GH, descenso de somatomedinas, ascenso de cortisol, reducción de los niveles séricos de T_3 y T_4 junto a un aumento de rT_3 , y trastornos de la función gonadal con descenso de los niveles de testosterona y estrógenos circulantes (*Laditan 1982*).

b) Alteración en la producción de citoquinas

En la infección por el VIH/SIDA, al igual que en otros estados de deficiencia nutricional, se han observado alteraciones en la producción de citoquinas con disminución en la producción de algunas como $INF-\gamma$ (*Maggi 1987*), y sobreproducción de otras como el $TNF-\alpha$ (*Lähdevirta 1988*) y la IL-6 (*Martinez-Maza 1992*). Tanto el $TNF-\alpha$ como la IL-6 desempeñan un papel fundamental en la replicación viral, efecto que en el caso del $TNF-\alpha$ está relacionado con la inducción del $NF-kB$ (*Poli 1990*). Por otra parte, el $INF-\alpha$, β y γ inducen resistencia de la célula huésped a una gran cantidad de infecciones virales, incluyendo retrovirus animales, y además se conoce su capacidad para inhibir o retardar la replicación viral (*Muller 1994*), por lo que su producción insuficiente puede favorecer la progresión de la infección por el VIH.

c) Modificación del balance pro-oxidante/antioxidante

En los estados de malnutrición, así como en el curso de procesos infecciosos se observa una excesiva producción de radicales libres junto a un descenso de los niveles celulares de sistemas antioxidantes tales como GSH-tiol y N-acetilcisteína (*Golden 1987; Fechner 2001*). Hallazgos similares se observan en la infección por

el VIH/SIDA, lo que contribuye a la activación del NF- κ B, principal proteína implicada en la iniciación de la transcripción del VIH (*Schreck 1991*).

d) Efectos sobre el sistema inmune de micronutrientes específicos

Determinados nutrientes se han implicado como causantes de alteraciones en el sistema inmunitario (*Thurnham 1997*): (a) El déficit de vitamina A se asocia con un incremento en la susceptibilidad de infecciones respiratorias y gastrointestinales en niños, atrofia de los tejidos linfoides, descenso en el recuento de linfocitos, supresión de la producción de anticuerpos tras inmunización, supresión de las reacciones cutáneas de hipersensibilidad retardada y reducción de la movilización de los macrófagos periféricos; (b) El déficit de vitaminas del grupo B altera las barreras tisulares y deprime la respuesta de anticuerpos humorales en mamíferos; (c) El déficit de vitamina C reduce las reacciones de hipersensibilidad retardada y función celular fagocítica; (d) La deficiencia de Zn se asocia a atrofia del tejido linfoide, reducción de la respuesta humoral a los antígenos dependientes del timo, y pérdida de la función de las células natural killer; (e) La deficiencia de Cu produce un descenso de las células productoras de anticuerpos.

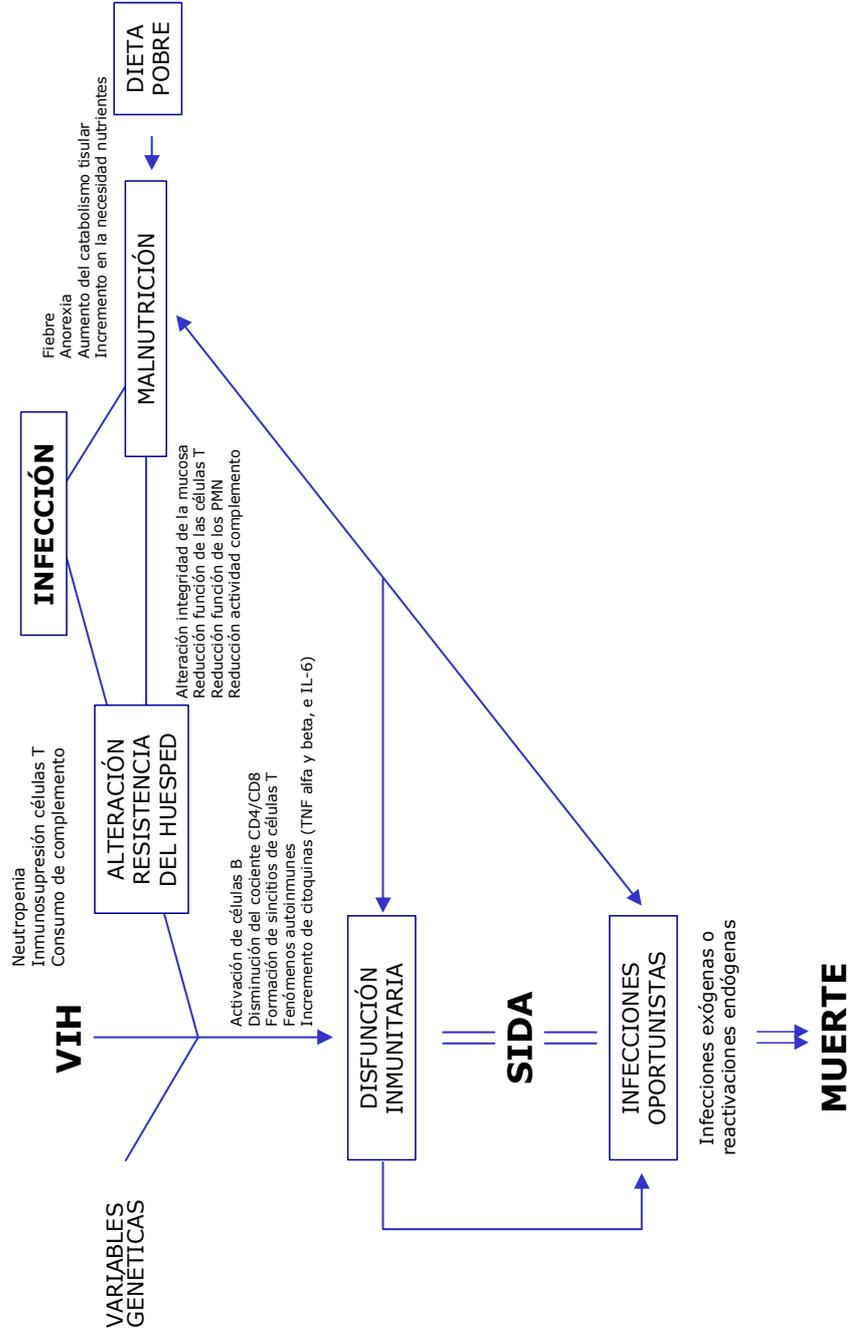


Figura 7. Malnutrición y progresión de la enfermedad en la infección por el VIH/SIDA

3. PATRONES DE PÉRDIDA DE PESO EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA

Clásicamente se establece que la pérdida de peso puede seguir dos patrones básicos (Tabla 2):

- a) Patrón caquexia**, asociado con neoplasias y enfermedades o infecciones crónicas, en el que se produce una pérdida de peso a pesar de una adecuada o incluso aumentada ingesta de nutrientes, como consecuencia de un conjunto de alteraciones metabólicas que determinan un aumento de las necesidades metabólicas.
- b) Patrón malnutrición**, asociado al ayuno, anorexia o malabsorción intestinal, que se produce cuando las necesidades proteicas y/o energéticas no pueden ser compensadas con la dieta.

Tabla 2. Patrones de pérdida de peso

CAQUEXIA	MALNUTRICIÓN
Pérdida de MM mayor en relación a la pérdida de grasa o AEC	La pérdida de peso inicialmente ocurre a expensas de una pérdida de grasa y AEC con relativa conservación de la MM
Aceleración del catabolismo proteico	Síntesis de proteínas reducida
Incremento en la producción de citoquinas y otros mediadores de la inflamación	Producción de citoquinas normal
El soporte nutricional artificial puede contribuir a aumentar el peso corporal, aunque a expensas de la grasa y el agua corporal más que de la MM. Sólo el tratamiento de la enfermedad de base causante de la pérdida de peso, puede revertir dicha pérdida	El soporte nutricional puede no tan sólo mejorar el estado nutricional del paciente, sino también revertir los trastornos inmunológicos y metabólicos asociados con la malnutrición.

Los individuos con infección por el VIH/SIDA exhiben característicamente patrones cíclicos de pérdida de peso (*Macallan 1993*), de forma que el 80% presentan un patrón caracterizado por períodos intermitentes de rápida pérdida, generalmente concurrentes con infecciones oportunistas, intercalados con períodos de recuperación, en los que se produce una ganancia parcial de peso una vez la infección ha sido tratada. Sin embargo, el 20% restante presentan una pérdida de peso progresiva, que afecta preferentemente a la MM y que suele asociarse con complicaciones gastrointestinales (*Macallan 1993*). Los trastornos metabólicos subyacentes en ambos patrones de pérdida de peso son diferentes, de forma que la pérdida aguda es más debida a una respuesta de tipo catabólica o patrón caquexia, mientras la pérdida crónica es el resultado de malnutrición.

4. COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA

Uno de los objetivos de la nutrición es mantener una composición físico-química del medio interno que permita el desarrollo de las funciones vitales de forma óptima. Por tanto, las alteraciones en el estado nutricional pueden provocar en el organismo cambios estructurales como disminución de la masa celular, o alteraciones funcionales como modificaciones en la relación de líquidos intra y extracelulares, lo que hace que el estudio de la composición corporal sea el método ideal para valorar el estado nutricional.

Se han demostrado alteraciones en la composición corporal en individuos con infección por el VIH/SIDA incluso en estadios precoces de la enfermedad (*Ott 1993*), siendo la alteración fundamental observada la pérdida de MCC, concepto que hace referencia a la masa de protoplasma de tejido no graso, que es la que mejor se relaciona con la funcionalidad celular. En la infección por el VIH/SIDA, la

MCC está más severamente deprimida que el peso total o MLG y por tanto es un indicador más sensible de malnutrición (*Kotler 1985*), al tiempo que se ha relacionado con la supervivencia y calidad de vida. Se ha demostrado una correlación entre magnitud de depleción de MCC y supervivencia, de forma que en el momento de la muerte, tanto los valores extrapolados como los observados fueron un 54% de los normales (*Kotler 1989b*), al tiempo que se ha observado que descensos en la MCC por debajo del 30% se asocian a disminución de la supervivencia, de forma que dicho parámetro puede utilizarse como predictor de muerte (*Süttmann 1995*).

El estudio de la composición corporal en la infección por el VIH/SIDA ha puesto de manifiesto diferentes patrones de modificación. Los estudios iniciales, realizados en individuos VIH positivos en estadio avanzado de la enfermedad, en su mayoría con infecciones oportunistas asociadas, demostraron una importante pérdida de MM, que además ocurría con independencia de cambios en el contenido graso corporal, reflejando un patrón diferente del observado en la MPE y más consistente con el asociado a enfermedades hipercatabólicas (*Kotler 1985*). En estos pacientes se demostró una depleción de masa celular activa proporcionalmente superior a la pérdida de peso corporal y una expansión del espacio extracelular con relativa preservación del compartimento graso. Posteriormente, se han observado alteraciones similares en estadios iniciales de la enfermedad (*Ott 1993*), sugiriendo que la causa de la depleción se relacionaba directamente con la infección por el VIH y no con la existencia de infecciones oportunistas, si bien no todos los estudios han confirmado estas alteraciones tempranas de la composición corporal (*Bell 1997*). Por otra parte, y aunque los primeros resultados demostraron pérdidas de MM superiores a las pérdidas de peso, estudios más recientes observan menores pérdidas de MM y mayor

afectación del compartimento adiposo, lo que sugiere un patrón más compatible con el observado en el semiayuno (*Kotler 1999*).

Las diferencias en los patrones de composición corporal en la infección por el VIH/SIDA pueden ser atribuidas a diversos factores:

- 1) La composición del peso perdido puede estar influida por el sexo, demostrándose reducciones de grasa corporal superiores en mujeres. Grinspoon y cols. en mujeres VIH-positivas, libres de infección oportunista, observan que mientras la reducción en la MM y masa muscular se produce sólo en estadios avanzados de la enfermedad, el compartimento graso se reduce de forma progresiva y desproporcionada respecto al magro ya desde estadios iniciales (*Grinspoon 1997*). Este hallazgo fue corroborado por Kotler y cols. en una cohorte de pacientes VIH-positivos de ambos sexos, en la que observaron una significativa reducción de la masa celular activa en varones, mientras en mujeres dicha masa fue similar a la de los controles, aunque con valores ajustados de grasa corporal notablemente reducidos (*Kotler 1999b*). Si bien las diferencias sexuales en la composición corporal pueden ser sólo un reflejo de las diferencias premórbidas entre sexos (*Forbes 1987*), se ha sugerido una posible implicación de las hormonas sexuales (*Grinspoon 1997*).

- 2) Se han descrito patrones de composición corporal diferentes en función del tipo de infección oportunista, de forma que los pacientes con diarrea por protozoos presentan una respuesta más cercana al ayuno con preservación de MM, mientras aquellos con infección por MAI presentan una alteración de tipo caquético con pérdida de MM y masa muscular (*Sharpstone 1996b*).

- 3) La introducción de antirretrovirales potentes, especialmente IP, se ha acompañado de cambios en la composición corporal, con incrementos del peso a expensas fundamentalmente del compartimento graso en asociación a una redistribución grasa con aumento de la adiposidad central y pérdida de grasa periférica (*Carr 1998*). Sin embargo, otros estudios han demostrado igualmente incrementos en la MLG tras el inicio de TARGA (*McDermott 2001*).

5.MICRONUTRIENTES EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA

5.1. Prevalencia del déficit de micronutrientes

Los estudios sobre el estado de los micronutrientes en la infección por el VIH/SIDA ofrecen resultados variables, si bien la mayoría demuestran deficiencias de los mismos (Tabla 3). La variabilidad de los resultados puede atribuirse a diferencias en las poblaciones o grupos de riesgo estudiados y al hecho, de que probablemente las concentraciones plasmáticas no constituyen el mejor indicador para reflejar su estado. Los resultados sobre vitamina A demuestran concentraciones plasmáticas bajas en un porcentaje elevado de sujetos, con una prevalencia que oscila entre un 5 y un 63%, siendo el descenso más acentuado en estadios avanzados de la enfermedad. Así mismo, las concentraciones plasmáticas de vitamina E se han demostrado significativamente bajas, con una prevalencia que oscila entre el 8 y el 20%, y que al igual que en el caso de la vitamina A aumenta en estadios avanzados de la enfermedad. En cambio, la prevalencia del déficit de oligoelementos es más controvertida, ya que si bien entre un 25 y 80% de sujetos presentan descensos en las concentraciones plasmáticas de Zn, la mayoría de estudios muestran concentraciones normales o incluso elevadas de Cu, con independencia del estadio evolutivo.

5.2. Etiopatogenia del déficit de micronutrientes

Se desconocen las causas determinantes de las alteraciones de micronutrientes observadas en el curso de la infección por el VIH/SIDA, siendo la etiología probablemente multifactorial con implicación de diversos factores entre los que destacan:

- 1) Alteraciones en la ingesta: Si bien diversos autores han demostrado una relación entre ingesta deficitaria de micronutrientes y concentraciones plasmáticas de los mismos (*Baum MK 1994; Abrams 1993*), otros han documentado una alta prevalencia del déficit de micronutrientes, a pesar de una adecuada y en ocasiones muy rica dieta nutritiva (*Baum MK 1992*).
- 2) Malabsorción: La presencia de malabsorción, especialmente malabsorción a grasas, puede contribuir a la deficiencia de micronutrientes al interferir con la absorción de vitaminas liposolubles (*Kapembwa 1990b*).
- 3) Aumento del consumo: El incremento del estrés oxidativo observado en la infección por el VIH/SIDA generaría un estado prooxidante que conduciría a un excesivo consumo de sustancias antioxidantes, entre las que se incluyen vitaminas y oligoelementos (*Allard 1998*).
- 4) Respuesta inflamatoria: Se han demostrado alteraciones transitorias en las concentraciones plasmáticas de micronutrientes en el curso de estados inflamatorios: (a) Descensos de vitamina A en relación con descensos en la proteína de unión al retinol, que se comporta como reactante de fase aguda negativo (*Ross 2000*); (b) Aumentos de la cupremia asociados a incrementos de la ceruloplasmina o proteína transportadora del Cu, que se comporta como proteína de fase aguda (*Beisel 1976*); (c) Alteraciones en las concentraciones

plasmáticas de Zn, ya que más del 90% del Zn plasmático está asociado a la albúmina, que se comporta como reactante de fase aguda negativo (*Fell 1998*). En la infección por el VIH/SIDA, la respuesta inflamatoria aumenta, en especial en presencia de infecciones oportunistas (*García-Lorda 2000*), habiéndose demostrado una relación entre concentraciones plasmáticas de vitamina A y respuesta de fase aguda (*Baeten 2002*).

5.3. Implicación de los micronutrientes en la progresión de la infección por el VIH/SIDA

El estado nutricional se ha implicado como potencial cofactor capaz de modificar el curso de la infección por el VIH/SIDA (*Baum MK 1995; Tang 1997*) a través de sus efectos sobre el sistema inmunitario (*Thurnham 1997*) y balance prooxidante/antioxidante (*Semba 1999*). Uno de los principales mecanismos implicados en la progresión de la enfermedad es el estrés oxidativo, asociado a la formación de intermediarios reactivos de oxígeno y citoquinas proinflamatorias, especialmente TNF- α . Citoquinas y radicales libres pueden mutuamente estimular su expresión y la expresión genética del VIH al activar la transcripción nuclear del factor NF- κ B (*Schreck 1991*), generando un mecanismo de feed-back que resulta en la perpetuación de la infección. Por otra parte, el estrés oxidativo crónico altera la función inmune, particularmente de los linfocitos T, y se ha implicado en el proceso de apoptosis, responsable de la muerte de linfocitos T CD4+ (*Greenspan 1994*). En la infección por el VIH/SIDA se han documentado incrementos del estrés oxidativo incluso en estadios precoces (*Allard 1998*), como lo demuestra el incremento en la producción de radicales libres y peroxidación lipídica observado (*Favier 1994*).

Tanto la vitamina A como la vitamina E son fundamentales para el correcto funcionamiento del sistema inmunitario. La hipovitaminosis A se relaciona con múltiples defectos del sistema inmune que incluyen desde mecanismos inespecíficos de ruptura de la barrera epitelial hasta alteraciones intrínsecas de la respuesta inmune celular y humoral, siendo esencial para aspectos tales como el crecimiento y funcionamiento de las células B y T, de forma que en modelos animales, el déficit de vitamina A se asocia con disminución de la resistencia a las infecciones (*Bang 1972*) y descenso de la respuesta linfocitaria a los mitógenos (*Beisel 1982*). A su vez, la vitamina E no sólo es necesaria para un correcto funcionamiento del sistema inmunitario, sino que tiene importantes propiedades inmunoestimuladoras, incrementando la respuesta celular y humoral y la función fagocítica (*Tengerdy 1990*), al tiempo que interviene en la resistencia frente a enfermedades virales (*Odeleye 1991*).

Diversos resultados sugieren una asociación entre concentraciones plasmáticas de vitaminas A y E y progresión de la infección por el VIH/SIDA: 1) *In vitro*, el ácido retinoico, metabolito activo de la vitamina A, modula la replicación del VIH (*Turpin 1992*) e inhibe la apoptosis de células T (*Yang 1995*); 2) En cultivos celulares de células infectadas por el VIH, la vitamina E protege las membranas celulares de la peroxidación lipídica y bloquea la activación del NF- κ B, al tiempo que disminuye la producción de componentes oxidativos en los linfocitos (*Tengerdy 1990*); 3) Las bajas concentraciones séricas de vitamina A se relacionan con descenso en el recuento de linfocitos T CD4⁺ y aumento de la mortalidad (*Semba 1993*), incremento de la transmisión materno-infantil (*Dreyfuss 2002*) e incremento en el riesgo de progresión a SIDA (*Tang 1993*); 4) Las bajas concentraciones de vitamina E se correlacionan con un alto grado de peroxidación lipídica (*Malvy 1994*), incremento de la antigenemia p24 y descenso en las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos poliinsaturados (*Constans 1995*), e incremento de

las concentraciones séricas de IgE (*Shor-Posner 1995*); 5) En la infección por el VIH/SIDA, el déficit de vitamina A se ha relacionado con incrementos del estrés oxidativo (*Constans 1995*), si bien sus efectos antioxidantes no están completamente demostrados (*Chan 1997*); 6) La administración de suplementos vitamínicos en individuos VIH-positivos disminuye la peroxidación lipídica y carga viral (*Allard 1998b*), así como el riesgo de progresión a SIDA. Sin embargo y pese a estos resultados, no siempre se han documentado alteraciones en las concentraciones de vitaminas en el curso de la enfermedad, y además algunos estudios no han demostrado relación entre dichas concentraciones y la progresión de la misma (*Tang 1997*).

Se desconoce el papel del déficit de Zn en la infección por el VIH/SIDA, aunque se ha relacionado con la progresión de la enfermedad e incremento de la mortalidad (*Falutz 1988*): 1) El VIH precisa del Zn para su expresión genética, multimerización e integración, lo que lo caracteriza como un virus dependiente del Zn (*Lee 1997*); 2) El Zn inhibe directamente el TNF- α (*Flieger 1989*) y reduce la secreción por las células T de IL-4, factor de crecimiento para las células T (*Dowd 1986*), que a su vez, inhibe la producción de TNF- α por los monocitos (*Hart 1989*); 3) La deficiencia de Zn compromete la producción de dismutasa superóxido Cu-Zn, enzima esencial en los sistemas de defensa del organismo, capaz *in vitro* de reducir la replicación del VIH-1 (*Edeas 1996*), y afecta negativamente la respuesta antioxidante a la sobreproducción de radicales libres observada en los estadios iniciales de la enfermedad (*Favier 1994*); 4) El déficit de Zn modifica la respuesta inmunitaria pasando de una predominantemente celular (Th1) a otra predominantemente humoral (Th2), lo que favorece la replicación viral (*Sprietsma 1997*); 5) *In vitro*, el Zn tiene un efecto mitogénico sobre la respuesta proliferativa de los linfocitos y disminuye la apoptosis (*Neves 1998*); 6) En la infección por el VIH/SIDA, el déficit de Zn se ha relacionado con

un incremento en la incidencia de infecciones bacterianas (*Koch 1996b*); 7) Estudios de suplementación de Zn en individuos VIH-positivos demuestran en el grupo de pacientes tratados, una estabilización del peso, incremento en el recuento de linfocitos T CD4+ y reducción de infecciones oportunistas, especialmente NPC y *Candida* (*Mocchegiani 1995*). Sin embargo, no todos los estudios han demostrado alteraciones en las concentraciones séricas de Zn, e incluso se ha observado una asociación entre elevada ingesta del mismo y rápida progresión de la enfermedad y muerte (*Tang 1993*), en consonancia con observaciones previas en varones sanos, en los que la excesiva ingesta de Zn resulta en un deterioro significativo de la función inmune (*Chandra 1985*), descenso de c-HDL y alteración de la función de los monocitos (*Fosmire 1990*), factores todos ellos capaces de contribuir a la progresión de la infección por el VIH/SIDA.

Diversos datos sugieren la posible implicación del Cu en la progresión de la infección por el VIH/SIDA: 1) En algunas especies animales, el Cu interviene en la prevención de infecciones y altera la función de las células T al interferir con la producción de IL-2 (*Harbige 1996*); 2) Se ha implicado en la replicación intracelular del VIH, habiéndose demostrado *in vitro* su capacidad para inhibir la proteasa viral (*Karlstrom 1991*); 3) Hay evidencias de su participación en el balance pro-oxidante/antioxidante, habiéndosele atribuido propiedades pro-oxidantes (*Mezzetti 1998*). Sin embargo, su implicación en la progresión de la enfermedad no está claramente establecida, ya que en primer lugar, la mayoría de estudios demuestran la existencia de concentraciones elevadas de Cu en el curso de la infección por el VIH/SIDA, y en segundo lugar, si bien algunas investigaciones han demostrado una relación entre concentraciones plasmáticas de Cu y riesgo de progresión a SIDA (*Graham 1991*), otras no han permitido establecer dicha relación (*Lai 2001*).

5.4. Micronutrientes en la era TARGA

La introducción de TARGA ha contribuido a mejorar el estado nutricional en la infección por el VIH/SIDA, en parte debido a la mejora del estado inmunitario, hecho que se traduce en una menor prevalencia del déficit de micronutrientes (*Rousseau 2000*). Martino y cols. han demostrado que el TARGA puede restaurar la capacidad antioxidante al suprimir la carga viral, ya que el propio VIH se ha implicado en la alteración de dicha capacidad (*De Martino 2001*). Así mismo, se han demostrado mejorías en las concentraciones plasmáticas de micronutrientes en relación con el régimen de tratamiento antirretroviral utilizado, con concentraciones de antioxidantes más elevadas en sujetos que reciben tratamiento con IP, lo que sugiere la capacidad de dichos fármacos para disminuir el estrés oxidativo en la infección por el VIH/SIDA (*Tang 2000*).

Tabla 3. Estudios sobre estado de micronutrientes en la infección por el VIH/SIDA

AUTOR	POBLACIÓN	HALLAZGOS
<i>Falutz y cols. (1988)</i>	200 VIH-positivos y grupo control	Concentraciones de Zn significativamente inferiores en VIH-positivos
<i>Bogden y cols. (1990)</i>	30 VIH-positivos en diferentes estadios evolutivos	Valores inferiores al rango de normalidad: Zn (30%), Calcio (27%), Magnesio (30%), caroteno (31%) y ácido ascórbido (27%).
<i>Walter y cols. (1990)</i>	VIH-positivos en diferentes estadios evolutivos	Concentraciones plasmáticas de Cu superiores en individuos SIDA
<i>Moraglio y cols. (1992)</i>	37 VIH-positivos asintomáticos comparados con 80 individuos VIH-negativos	Concentraciones medias de Zn similares en ambos grupos. Un 10,8% de individuos VIH presentan valores por debajo del rango de referencia.
<i>Beach y cols. (1992)</i>	100 varones homosexuales VIH-positivos/ 42 varones homosexuales VIH-negativos	Déficit de vitamina A (18%), vitamina E (27%), riboflavina (26%), B ₆ (53%), vitamina B ₁₂ (23%), Cu (74%) y Zn (50%).
<i>Baum y cols. (1994)</i>	10 mujeres VIH-positivas UDVP	Déficit de vitamina A y E (60%) y Zn (80%)
<i>Allavena y cols. (1995)</i>	80 VIH-positivos	Déficit de selenio (75%) y Zn (38%). Cu dentro del rango de normalidad
<i>Periquet y cols. (1995)</i>	22 niños VIH-positivos y 21 controles	Incremento Cu en un 40% de individuos del grupo no SIDA en comparación con controles
<i>Mastroiacovo y cols. (1996)</i>	Niños con infección por el VIH	Descenso de las principales vitaminas antioxidantes
<i>Omene y cols. (1996)</i>	Niños VIH-positivos sintomáticos, comparados con un grupo control	Déficit de betacarotenos en VIH-positivos. No diferencias entre grupo en las concentraciones de vitamina A y E.
<i>Tang y cols. (1997)</i>	341 varones VIH-positivos	Concentraciones de vitamina A y E dentro del rango de normalidad. Concentraciones elevadas de vitamina E disminuyen un 34% el riesgo de progresión a SIDA. No relación entre vitamina A y progresión
<i>Semba y cols. (1997)</i>	284 VIH-positivos UDVP	Déficit de vitamina A en un 28,9%, más acentuado en mujeres (38% frente a 25,3%). No relación entre concentraciones de vitamina A y carga viral
<i>Pacht y cols. (1997)</i>	121 VIH-positivos	Déficit de vitamina E en 22% de pacientes, mayor en estadios avanzados
<i>Baum y cols. (1997)</i>	125 VIH-positivos UDVP	Déficit de vitamina A, E y Zn en un 86% de los pacientes
<i>Rousseau y cols. (1998)</i>	44 VIH-positivos	Déficit de Selenio (77%), Zn (25%), Fe (19%). Cu elevado (25%)
<i>Moreno y cols. (1998)</i>	142 VIH-positivos y 84 controles	Elevación de concentraciones séricas de Cu en individuos VIH-positivos

6. ETIOPATOGENIA DE LA MALNUTRICIÓN EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA

Los mecanismos patogénicos responsables de la malnutrición en la infección por el VIH/SIDA no son completamente conocidos, siendo la etiología probablemente multifactorial, el resultado de interacciones entre (Figura 8):

- 1) Alteraciones metabólicas, que determinan una situación de hipermetabolismo y alteración en la utilización de nutrientes.
- 2) Alteraciones en la absorción intestinal, relacionadas principalmente con el daño producido por la presencia de infecciones entéricas.
- 3) Alteraciones en la ingesta, secundarias a trastornos que dificultan la masticación o deglución, y a la disminución del apetito.

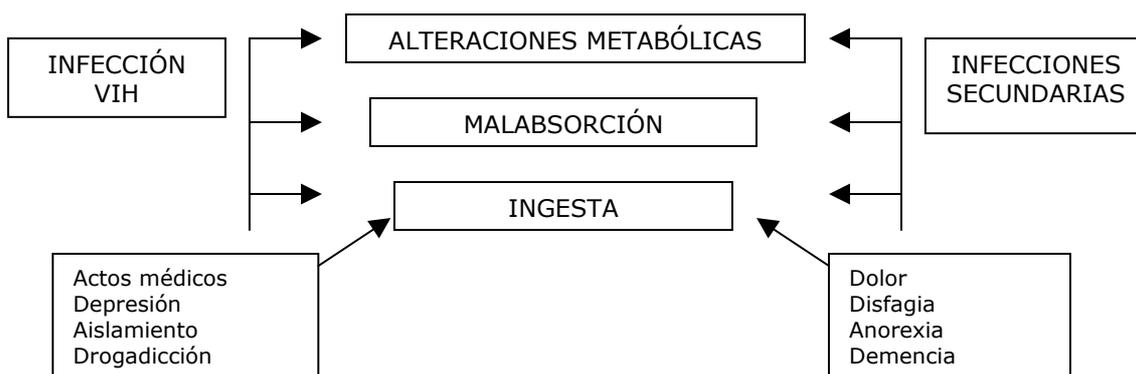


Figura 8.

Mecanismos etiopatogénicos implicados en la malnutrición asociada a la infección por el VIH/SIDA.

7. FACTORES METABÓLICOS IMPLICADOS EN LA MALNUTRICIÓN ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA

7.1. Alteraciones en el metabolismo lipídico

En el curso de la infección por el VIH/SIDA se producen frecuentemente alteraciones en el metabolismo lipídico, siendo éstos los primeros trastornos metabólicos observados, incluso varios años antes de la introducción de TARGA. Una de las primeras alteraciones descritas fue el incremento en la concentración de triglicéridos plasmáticos observado en comparación con individuos control, tanto en sujetos VIH positivos como en individuos SIDA, si bien no se ha podido establecer claramente su relación con la pérdida de peso (*Grunfeld 1989*), ya que mientras la hipertrigliceridemia es un hecho persistente en el curso de la enfermedad, la pérdida de peso se presenta con carácter episódico. Junto a la hipertrigliceridemia se han documentado descensos en los niveles de colesterol total con descenso de c-LDL y c-HDL, tanto en individuos asintomáticos como en pacientes SIDA, observándose que el descenso de c-HDL se produce precozmente en el curso de la infección, incluso antes de que aparezca una inmunosupresión de significación clínica (*Grunfeld 1992*).

Diferentes mecanismos se han implicado en el desarrollo de la hipertrigliceridemia del individuo infectado por el VIH: (a) descenso en la actividad de la LPL, que provocaría una disminución en el aclaramiento plasmático de los triglicéridos (*Grunfeld 1992*); (b) incremento en la síntesis hepática de ácidos grasos (*Hellerstein 1993*); (c) aumento de la lipólisis, que origina un aumento de los niveles circulantes de ácidos grasos y de la producción de VLDL (*Grunfeld 1989*); (d) aumento en la producción de citoquinas; y (e) existencia de ciclos fútiles de grasa.

Las citoquinas se han implicado como responsables de alteraciones metabólicas tanto en modelos animales como en individuos con cáncer o sepsis, por lo que se ha sugerido su participación en las alteraciones del metabolismo lipídico observadas en la infección por el VIH/SIDA, si bien los resultados no son concluyentes. Una de las principales citoquinas implicadas es el TNF- α , que en modelos animales ha demostrado, además de un efecto inmunomodulador y citotóxico, efectos sobre el metabolismo intermediario y balance calórico (Ling 1997). Además, el TNF- α inhibe la actividad de la LPL, aumenta los niveles de VLDL y aumenta la lipólisis de adipocitos, efectos que contribuyen a la hipertrigliceridemia (Grunfeld 1992). Sin embargo, la implicación del TNF- α en la hipertrigliceridemia y pérdida de peso asociada a la infección por el VIH/SIDA, no está claramente establecida. Si bien estudios iniciales demostraron concentraciones elevadas de TNF- α en ciertos individuos con SIDA (Lähdevirta 1988), resultados posteriores no han observado diferencias en las concentraciones plasmáticas de TNF- α entre individuos SIDA y sujetos control (Grunfeld 1992; Hellerstein 1993), así como tampoco correlación entre dichas concentraciones y el grado de pérdida de peso en individuos VIH-positivos (Grunfeld 1992). Parte de estos resultados contradictorios podrían relacionarse con la observación de incrementos episódicos de las concentraciones de TNF- α sólo coincidiendo con la existencia de infecciones secundarias (Grunfeld 1992b), así como con las dificultades para su determinación debido a su escasa vida media.

Otra citoquina implicada en las alteraciones del metabolismo lipídico en la infección por el VIH/SIDA es el INF- α . En individuos SIDA se han observado concentraciones plasmáticas de INF- α anormalmente elevadas, que además se correlacionan positivamente con la hipertrigliceridemia (Grunfeld 1991), descenso en el aclaramiento plasmático de triglicéridos (Grunfeld 1992) e incremento de la síntesis hepática de ácidos grasos durante el ayuno (Grunfeld 1992b). Se

desconoce, no obstante, si el $\text{INF-}\alpha$ directamente induce hipertrigliceridemia o bien es un marcador de actividad del sistema inmune y de la producción de otras citoquinas.

Por otra parte, Grunfeld y Kotler han sugerido la existencia en individuos con infección por el VIH/SIDA, de ciclos fútiles de grasas que pueden contribuir a la hipertrigliceridemia (*Grunfeld 1992b*), y en los que parecen desempeñar un papel importante citoquinas tales como $\text{TNF-}\alpha$, $\text{INF-}\alpha$, IL-1 e IL-6 (*Grinspoon 1994*). Estos autores han observado un aumento de la lipólisis con aumento de la liberación de ácidos grasos procedentes del tejido adiposo, que posteriormente son reesterificados en triglicéridos en el hígado y almacenados en forma de VLDL. Las VLDL son liberadas a la circulación y fragmentadas liberando triglicéridos, que son nuevamente almacenados en el tejido adiposo.

7.2. Alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado

El aumento de la actividad metabólica asociado a procesos infecciosos ocurre en primer lugar por un aumento en la oxidación de azúcares, fenómeno regulado por una compleja serie de factores metabólicos y hormonales que se activan en cuanto comienza el proceso infeccioso. Tras una fase inicial transitoria con baja producción de insulina, aumenta el recambio de insulina con incremento tanto de la secreción (*Dahn 1987*) como del aclaramiento, lo que se acompaña de una marcada resistencia a la misma (*Yki-Järvinen 1989*), relacionada con el incremento en la concentración plasmática de hormonas contrarreguladoras (*Alberti 1980*).

Se han observado alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en individuos con infección por el VIH/SIDA, clínicamente estables. Antes de la introducción de TARGA se observaron concentraciones normales o bajas de glucosa sin resistencia

a la insulina, con alteraciones tales como aumento en el aclaramiento de insulina, aumento de la sensibilidad periférica a la insulina, incremento en la captación de glucosa no mediada por insulina y aumento en la producción hepática de glucosa (*Heijligenberg 1993*).

Hombres y cols., utilizando la técnica del *clamp* de insulina euglicémico, en 10 individuos VIH-positivos estables, libres de infección oportunista, demostraron en comparación con un grupo control, un aumento en el aclaramiento y sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos (*Hombres 1991*). Los mecanismos implicados en el incremento de la sensibilidad a la insulina no están completamente establecidos, habiéndose sugerido: 1) Descenso en las concentraciones plasmáticas de AGL, lo que provocaría un aumento en la captación tisular de glucosa (*Thiébaud 1982*), si bien no se han observado diferencias en dichas concentraciones entre pacientes y controles; 2) Disminución en la concentración de hormonas contrarreguladoras, si bien sólo se han demostrado diferencias en las concentraciones de norepinefrina, sustancia que no parece influir en la captación de glucosa (*Acheson 1984*); 3) Efecto *insulin-like* de citoquinas tales como TNF- α e IL-1 (*Evans 1989*), cuyos efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado han sido demostrados en animales de experimentación, observándose un incremento en la utilización de glucosa en respuesta a la infusión de TNF- α (*Mészáros 1987*), hipoglucemia con o sin aumento en las concentraciones plasmáticas de insulina en respuesta a la inyección de IL-1 (*Del Rey 1987*), e hiperinsulinemia más hiperglucemia con incremento en el índice de aclaramiento de glucosa, en respuesta a la administración simultánea de ambas citoquinas (*Tredget 1988*). Sin embargo, hasta el momento no existen datos que impliquen dichas citoquinas en la sensibilidad a la insulina en humanos.

Por otra parte, algunas de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado observadas en la infección por el VIH/SIDA, son atribuibles al efecto que sobre el metabolismo de la glucosa ejercen fármacos habitualmente empleados en el tratamiento, tales como esteroides, acetato de megestrol o pentamidina (*Dubé 2000*).

7.3. Alteraciones en el metabolismo proteico

Las alteraciones del metabolismo proteico se han implicado en la patogénesis del síndrome de consunción asociado a la infección por el VIH/SIDA, al tiempo que se consideran un factor causante de inmunosupresión. La importancia de la biosíntesis proteica en el mantenimiento funcional de los mecanismos de defensa se pone de manifiesto al analizar los complejos reajustes que tienen lugar en el catabolismo proteico, aminoacídico y nitrogenado durante las infecciones agudas. En situaciones de sepsis, en general, se produce un incremento del catabolismo proteico con el consiguiente aumento del pool aminoacídico corporal, preferentemente a expensas de aminoácidos de cadena ramificada que pueden utilizarse como sustrato energético, y se incrementa la síntesis de las denominadas "proteínas de fase aguda", fundamentales en los mecanismos de defensa no específica del huésped (*Beisel 1977*). En los estados de malnutrición en cambio, el recambio proteico está disminuido y no se afecta la síntesis de proteínas de fase aguda (*Waterlow 1984*).

Los escasos estudios que han evaluado el recambio proteico en la infección por el VIH/SIDA muestran resultados contradictorios, en parte por la heterogeneidad de los pacientes evaluados (Tabla 4). En general, en ausencia de co-infecciones, o bien no se demuestran alteraciones del recambio proteico, o bien se demuestra un patrón similar al observado en los estados de malnutrición, caracterizado por un descenso tanto en la síntesis como en el catabolismo proteico, disminución de

aminoácidos totales y proporción de aminoácidos esenciales, y disminución de la síntesis de reactantes de fase aguda. Salbe y cols. no observaron diferencias en el flujo de leucina con respecto al grupo control, en individuos estables con infección por el VIH, siendo además el descenso de dicho flujo en respuesta a la restricción proteica similar en ambos grupos (*Salbe 1995*). Por el contrario, Stein y cols., empleando [¹⁵N-glicina] como trazador, demostraron descensos tanto del catabolismo como de la síntesis proteica en 9 pacientes con SIDA, estables de peso y libres de infección oportunista (*Stein 1990*).

Sin embargo, en la infección por el VIH/SIDA se ha documentado una respuesta de tipo catabólico con incrementos del recambio proteico, aumento de la concentración plasmática de aminoácidos libres (*Laurichesse 1998*) e incremento de las proteínas de fase aguda (*Jahoor 1999; García-Lorda 2000*), observándose dichas alteraciones preferentemente, aunque no exclusivamente, en presencia de infección oportunista. Macallan y cols. observaron un incremento del 25% del flujo de leucina post-absortivo en individuos VIH-positivos algunos de los cuales eran asintomáticos, si bien el incremento fue mayor en aquellos con infección oportunista asociada (*Macallan 1995*). Henderson y cols. demostraron incrementos del recambio proteico con incremento de la síntesis y del catabolismo, en niños VIH-positivos libres de infección oportunista (*Henderson RA 1999*), resultados similares a otros observados en adultos (*Jahoor 1999*).

Se ha demostrado una relación entre síndrome de consunción y alteraciones del metabolismo proteico. En primer lugar, estudios realizados en pacientes SIDA con importante pérdida ponderal demuestran incrementos en el recambio proteico (*Lieberman 1994; Selberg 1995*). En segundo lugar, en niños VIH-positivos, el retraso de crecimiento se relaciona con un incremento del recambio proteico (*Henderson RA 1999*). En tercer lugar, las estrategias terapéuticas tendentes a

modificar el metabolismo proteico mejoran la MM y el peso (*Berneis 2000*). No obstante, algunos individuos VIH-positivos presentan un recambio proteico elevado sin pérdida de peso asociada (*Hardin 1999*).

Tabla 4. Estudios sobre metabolismo proteico en la infección por el VIH/SIDA

Autor	Trazador	Recambio proteico	Población
<i>Stein 1990</i>	[¹⁵ N] glicina	Disminuido	SIDA sin IO. Peso estable
<i>Lieberman 1994</i>	[¹³ C] leucina	Aumentado	SIDA con caquexia severa
<i>Macallan 1995</i>	[¹³ C] leucina	Aumentado (aumento síntesis y catabolismo proteico)	SIDA (50% con IO)
<i>Salbe 1995</i>	[¹³ C] leucina	Normal	VIH estables
<i>Selberg 1995</i>	[¹⁵ N] glicina	Aumentado	SIDA con complicaciones y pérdida de peso
<i>McNurlan 1997</i>	[² H ₅]Fenilalanina	Aumento del catabolismo proteico muscular No diferencias en la síntesis de proteínas	VIH-positivos, SIDA con y sin pérdida de peso
<i>Yarasheski 1998</i>	[¹³ C] leucina	Aumentado (descenso de síntesis proteica muscular)	SIDA con IO y wasting
<i>Hardin 1999</i>	[¹³ C] leucina	Aumentado	SIDA avanzado con y sin pérdida de peso
<i>Jahoor 1999</i>	[² H ₅]Fenilalanina	Aumento (aumento síntesis proteínas de fase aguda)	VIH-positivos sin IO
<i>Henderson 1999</i>	[¹⁵ N] glicina	Aumentado	VIH-niños sin IO, con y sin retraso del crecimiento

8. METABOLISMO ENERGÉTICO EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA

Para el mantenimiento de las funciones vitales, el organismo precisa de un aporte constante de energía, la cuál obtiene a partir de la oxidación de los macronutrientes contenidos en los alimentos, siendo además necesario que exista un equilibrio entre la energía ingerida y la utilizada. Este concepto, propuesto por Boussingault y denominado balance energético, depende por tanto, de la ingesta calórica y del gasto energético, por lo que alteraciones de cualquiera de estos dos componentes determinan desequilibrios que conducen a alteraciones del peso. En la infección por el VIH/SIDA se observan alteraciones de ambos componentes del balance energético, de forma que el déficit energético asociado con la pérdida de peso observada en dicha infección, puede ser debido a un incremento en el gasto energético, a un descenso en la ingesta, o a ambos, permaneciendo por aclarar la relativa contribución de cada uno de estos componentes.

8.1. Alteraciones del gasto energético

8.1.1. Componentes del gasto energético. El GET puede dividirse en tres componentes principales: GER (60-75% del total), efecto térmico de los alimentos (10-15%) y coste energético de la actividad física (10-30%).

a) Gasto energético en reposo:

Representa el gasto energético del organismo en reposo, en ayunas y a la temperatura de neutralidad térmica, cuando sólo se producen las oxidaciones necesarias para asegurar el mantenimiento de la vida. Está influido por la composición corporal, de forma que la MM y la MG, junto con la edad y el sexo son sus principales determinantes, explicando alrededor de un 80% de su variabilidad. De todos estos factores, la MM o MLG representa el principal determinante. Kleiber, en 1947, observó que el GER de animales de diferentes especies representa una función constante de su masa celular metabólicamente

activa (*Kleiber 1947*). A su vez, dicha masa explica gran parte de la variabilidad del GER entre individuos de la misma especie, por lo que podría representar los requerimientos energéticos necesarios para el mantenimiento de los tejidos y temperatura corporal. Por otra parte, la masa metabólicamente activa puede estimarse a partir de la MM en ausencia de cambios en el estado de hidratación, ya que la MM incluye además de la masa metabólicamente activa, el AEC y la masa mineral.

b) Termogénesis inducida por la dieta:

La ingesta de alimentos produce un incremento en el gasto energético, cuya intensidad y duración viene determinada por la cantidad y composición de los alimentos ingeridos. Este incremento, que representa un 10-15% del total del gasto energético en individuos inactivos, es la suma del gasto debido a la actividad muscular necesaria para la ingesta alimentaria y del gasto debido al efecto térmico de los alimentos, que a su vez incluye dos componentes: específico, directamente relacionado con la transformación y almacenaje de los nutrientes; y no específico, debido a la estimulación del SNS. El componente no específico es muy variable entre individuos, está influido por factores muy heterogéneos, y es independiente de la composición y naturaleza de la comida administrada y de las condiciones de medida.

c) Coste energético de la actividad física:

Es el segundo componente en importancia del gasto energético y representa el costo energético derivado de ejecutar una actividad física, el cuál depende del trabajo realizado y de la duración del mismo. Con un régimen de vida sedentario, 2/3 de la energía cotidiana consumida sirven para el metabolismo basal y la conservación de la temperatura, y 1/3 para el ejercicio muscular cotidiano. El aumento de la actividad física, incrementa los requerimientos energéticos y activa

los sistemas metabólicos encaminados a aumentar la utilización de los nutrientes y el consumo de O₂.

8.1.2. Alteraciones de los componentes del gasto energético en la infección por el VIH/SIDA

Los estudios sobre metabolismo energético en la infección por el VIH/SIDA demuestran alteraciones de cada uno de los componentes del gasto energético.

8.1.2.1. Alteraciones del gasto energético de reposo. Los estudios que investigan el GER en la infección por el VIH/SIDA ofrecen resultados contradictorios demostrando tanto incrementos como descensos del mismo (Tabla 5). Sin embargo, y pese a los resultados dispares, la mayoría de observaciones demuestran un GER elevado, determinando una situación de hipermetabolismo considerada por algunos autores como la causa principal del síndrome de consunción observada en estos individuos. En general se han documentado incrementos medios del GER en comparación con controles sanos, de aproximadamente un 10% en individuos VIH-positivos asintomáticos y de un 30% en individuos con infección oportunista asociada, lo que indica la existencia de un incremento del GER ya desde estadios iniciales, incluso en pacientes asintomáticos con recuento normal de linfocitos T CD4+, si bien dicho incremento es mayor en estadios más avanzados de la enfermedad. En este sentido, Hommes y cols. observaron un incremento del GER del 8% con respecto a controles en 11 varones VIH-positivos clínicamente asintomáticos, en estadios precoces de la enfermedad (*Hommes 1991b*), y del 9% en 18 varones VIH-positivos con SIDA y CRS, libres de infección oportunista (*Hommes 1990*). Grunfeld y cols. demostraron hallazgos similares en una población mayor de sujetos (n = 39) en diferentes estadios evolutivos de la enfermedad, observando un incremento progresivo del GER por kilogramo de peso corporal en función del estadio evolutivo, con incrementos respecto a controles en pacientes VIH positivos, SIDA y SIDA con infección oportunista, del 11%, 25% y 29% respectivamente (*Grunfeld 1992c*). Estudios más recientes, incluyendo

determinaciones de la composición corporal, han demostrado resultados similares. Así, Sharpstone y cols., en un grupo de 104 individuos VIH-positivos con diversos grados de inmunosupresión y asintomáticos, observaron incrementos del GER por kilo de MM en pacientes respecto a controles, con independencia del estadio evolutivo (*Sharpstone 1996*).

Sin embargo, y pese a que el hipermetabolismo es una situación frecuente en la infección por el VIH/SIDA, no es un fenómeno constante, ni siquiera en los estadios más avanzados de la enfermedad. En primer lugar, la mayoría de estudios demuestran gran heterogeneidad en el estado metabólico de la población estudiada. En el estudio de Melchior y cols., sólo el 68% de los individuos fueron clasificados como hipermetabólicos ($GER/GERHB > 110\%$), mientras un 26% fueron considerados normometabólicos ($GER/GERHB = 90-110\%$) y un 6% hipometabólicos ($GER/GERHB < 90\%$) (*Melchior 1991*). Así mismo, Sütmmann y cols. al estudiar el GER en 60 individuos VIH-positivos, clínicamente estables, en diferentes estadios evolutivos, observaron incrementos del GER con respecto al GERHB sólo en un 17% de los pacientes estudiados, mientras hasta un 13% presentaron descensos del mismo (*Sütmmann 1993*). De la misma forma, Poizot-Martin y cols. demostraron hipermetabolismo sólo en el 50% de los sujetos estudiados, observando hasta un 6% de individuos hipometabólicos (*Poizot-Martin 1994*). Esta heterogeneidad también fue observada por Schwenk y cols., al comparar la relación entre GER y masa celular activa en sujetos control e individuos infectados por el VIH. Dichos autores observan que mientras los valores del grupo control aparecen bien agrupados alrededor de la línea de regresión, los correspondientes al grupo de pacientes presentan una gran dispersión, indicando que dicho grupo incluye sujetos claramente hipermetabólicos y otros francamente hipometabólicos (*Schwenk 1996*). En segundo lugar, no todos los estudios han demostrado modificaciones en el GER en la infección por el VIH/SIDA. En este sentido, en niños con infección por el

VIH/SIDA, Arpadi y cols., así como Johann-Liang y cols., no observan incrementos del GER en comparación con el GER correspondiente a su edad y sexo (*Arpadi 2000; Johann-Liang 2000*). En tercer lugar, algunos estudios han demostrado descensos del GER en individuos VIH-positivos, incluso en presencia de infecciones oportunistas. Kotler y cols. observaron descensos del GER entre un 15-30% en comparación con sujetos control y con el GERHB en 5 pacientes con SIDA, clínicamente estables, demostrando una correlación positiva entre grado de hipometabolismo y severidad de la malabsorción (*Kotler 1990*). Igualmente, Macallan y cols. en 27 individuos VIH-positivos en diferentes estadios evolutivos, incluyendo períodos de rápida pérdida de peso y de estabilidad, observaron un descenso del GER durante los episodios de pérdida de peso, generalmente asociados a infecciones oportunistas (*Macallan 1995b*).

Tabla 5. Estudios sobre metabolismo energético en la infección por el VIH.

Autor	Grupos de estudio		GER vs control	Variable evaluada	Comentario
<i>Hombres 1990</i>	Control (n=11)	SIDA y CRS (n=18)	+9%	GER _{MM} (IB)	No IO
<i>Kotler 1990</i>	Control (n = 5)	SIDA (n=5)	-22%	GER/MM (TBK)	Pacientes con malabsorción; algunos con IO
<i>Hombres 1991b</i>	Control (n=11)	VIH ó SIDA asintomáticos (n=11)	+8%	GER _{MM} (IB)	Pacientes sin diarrea ni IO
<i>Melchior 1991</i>	Control (n=14)	SIDA ó CRS (n=50)	+12%	GER:MM (antropometría)	Pacientes malnutridos, sujetos con Kaposi y malabsorción. No IO
<i>Grunfeld 1992c</i>	Control (n=15)	VIH asintomáticos (n=14) SIDA (n=16) SIDA-IO (n=9)	+11% +25% +29%	GER: Peso corporal	IO diversas, algunas con afectación del tracto GI
<i>Süttmann 1993</i>	-	VIH (n=60)	+7%	GER vs GER teórico (H-B)	Pacientes en diversos estadios (WR 1-6) sin IO ni Kaposi
<i>Melchior 1993</i>	Control (n=31)	VIH (n=129) SIDA-IO (n=36)	+11% +34%	GER:MM (antropometría)	Excluidas las infecciones GI. Pacientes con pérdidas ponderales >10%
<i>Slusarczyk 1994</i>	Control (n=9)	WR1 (n=13) WR ¾ (n=10) WR 5 (n=10) WR 6 (n=11)	+11% +13% +11% +11,5%	GER valores absolutos	IO en el estadio WR6, no detalladas
<i>Poizot-Martin 1994</i>	Control (n=7)	VIH y SIDA (n=16)	+14%	GER:MM (antropometría)	Pacientes clínicamente estables con pérdida ponderal variable
<i>Macallan 1995b</i>	Control (n=14)	VIH (n=9) SIDA con y sin IO (n=19)	+10,9% +11%	GER _{MM} (antropometría)	IO poco definidas incluyendo afectación GI
<i>Selberg 1995</i>	-	SIDA con complicaciones (n=6)	+8%	GER vs GER teórico (H-B)	Incluye Kaposi e IO variables
<i>Sharpstone 1996</i>	Control (n=57)	VIH CDC II- CDC III (n=104)	+6%	GER:MM (DXA)	Pacientes asintomáticos, estables de peso y sin diarrea
<i>Sharpstone 1996 b</i>	VIH asintomáticos (n=10)	Micro o criptosporidiasis (n=10) Neumonía por PNC (n=10) Enteritis CMV (n=9) MAI sistémica (n=7)	-11% +15% +3% +12%	GER:MM (DXA)	Pacientes evaluados en su primer episodio de IO
<i>Heiligenberg 1997</i>	Control (n=9)	VIH (n=12)	+10%	GER _{PESO}	Pacientes con peso estable y sin IO
<i>Grinspoon 1998</i>	Control mujeres (n=26)	Mujeres VIH-positivos (n=33)	+17%	GER vs GER teórico (H-B)	Pacientes sin IO ni diarrea, el 85% en estadio SIDA
<i>Arpadi 1998</i>	-	Niños VIH (n=40)	No diferencias	GER vs teórico (WHO)	Pacientes con y sin retraso de crecimiento
<i>Pernerstorfer-Schoen 1999</i>	Control (n=37)	VIH y SIDA clínicamente estables (n=37)	+15%	GER/MM (IB)	Pacientes sin pérdida de peso, en tratamiento TARGA. No IO
<i>Shevitz 1999</i>	-	VIH-positivos (n=372)			
<i>Johann-Liang 2000</i>	-	Niños VIH+ (n=33)	No diferencias	GER vs valores teóricos	Incluye pacientes con wasting e IO
<i>Schindler 2000</i>	Controles (n=20)	VIH (n=20) y SIDA (n=17)	+15%	GER _{PESO}	No IO. No diferencias entre VIH y SIDA

Adaptada de Salas-Salvadó 2001

8.1.2.2. Factores implicados en el aumento del GER. Las causas del hipermetabolismo en la infección por el VIH/SIDA no están suficientemente establecidas, habiéndose implicado diversos factores:

a) Infecciones oportunistas:

Se han demostrado incrementos del GER en el curso de infecciones agudas y/o situaciones de estrés, por lo que en la infección por el VIH/SIDA se relacionó el hipermetabolismo con la presencia de infecciones oportunistas. En este sentido Grunfeld y cols., observaron incrementos superiores del GER en individuos con infección oportunista (*Grunfeld 1992c*), resultados similares a los observados por Melchior y cols. en 165 individuos VIH-positivos, en los que demostraron incrementos superiores del GER en presencia de infección oportunista, tanto con respecto al grupo control, como con respecto a individuos sin infección oportunista (*Melchior 1993*).

Sin embargo, los resultados que relacionan el hipermetabolismo con la presencia de infecciones oportunistas no son concluyentes. En primer lugar, se han demostrado incrementos del GER en ausencia de infección oportunista. Hommes y cols. demuestran incrementos del GER del 9% respecto al grupo control en individuos SIDA y con CRS sin infección secundaria (*Hommes 1990*); Melchior y cols. obtuvieron resultados similares en 50 individuos SIDA o con CRS libres de infección oportunista, observando incrementos del GER de un 12% en comparación con sujetos control y de un 14% respecto al GERHB (*Melchior 1991*). Si bien en estos individuos el hipermetabolismo podría relacionarse con la presencia de infecciones subclínicas, este hecho parece poco probable ya que se han demostrado incrementos del GER ya en estadios muy precoces de la enfermedad. En segundo lugar, algunos estudios han observado un GER normal o disminuido aún en presencia de infección oportunista, habiéndose sugerido una

posible relación entre las alteraciones del GER y el tipo de infección. En este sentido infecciones tales como *MAI* o *Pneumocystis carinii* determinan un incremento mayor del GER (*Melchior 1993; Sharpstone 1996b*), mientras que aquellas que afectan al tracto gastrointestinal, no sólo no determinan incrementos del GER, sino que se acompañan de descensos del mismo (*Sharpstone 1996b*).

b) Replicación viral:

La contribución de la replicación viral al hipermetabolismo no está claramente establecida, ya que en general el efecto de la misma sobre el GER suele ser modesto y no clínicamente significativo, si bien en individuos con viremias elevadas puede representar un exceso de calorías de hasta 540 kJ/día. Por otra parte, los efectos metabólicos asociados a la elevación de la carga viral contribuirían a explicar la pérdida de peso observada en individuos con infección por el VIH/SIDA libres de infección oportunista (*Rivera 1998*), así como los elevados índices metabólicos observados en presencia de infección aguda.

Aunque inicialmente la falta de técnicas de cuantificación viral *in vivo* impidió evaluar dicho efecto, observaciones posteriores han demostrado su posible contribución a la situación de hipermetabolismo. Mulligan y cols. observaron una asociación positiva entre carga viral y GER ajustado por la MM en una cohorte de 36 varones VIH-positivos (*Mulligan 1997b*). De forma similar, Pernerstorfer-Schoen observaron en 37 individuos con infección por el VIH un descenso del GER, descenso que relacionaron con la reducción sostenida de la carga viral secundaria al inicio de TARGA (*Pernerstorfer-Schoen 1999*). Sin embargo, no todos los resultados apoyan una relación entre replicación viral e hipermetabolismo. Así, Grinspoon y cols, en un estudio para evaluar los determinantes del GER en 33 mujeres VIH-positivas, observaron una relación negativa aunque no significativa, entre carga viral y GER (*Grinspoon 1998*),

resultados similares a los obtenidos por nuestro grupo en una población de 85 individuos VIH-positivos en diferentes estadios evolutivos (*García-Luna 1999*). Por otra parte, Shevitz y cols., en 372 individuos con infección por el VIH/SIDA, observaron una asociación positiva entre carga viral y GER ajustado por MM y edad. Dicha asociación sólo se demostró tras ajustar por la toma de TARGA, observándose para cualquier valor de carga viral, incrementos mayores del GER en individuos en tratamiento (incrementos medios de 339 kJ/día), hecho que sugiere un efecto independiente de dicha terapia sobre el GER, más allá de la reducción de la viremia (*Shevitz 1999*).

Diversos estudios han evaluado el efecto del TARGA sobre el GER demostrando resultados que van desde la ausencia de cambios (*Carbonnel 1998; Silva 1998*), a la elevación (*Shevitz 1999*) o descenso del mismo (*Pernerstorfer-Schoen 1999*). Las discrepancias observadas pueden explicarse, en parte, por el doble efecto del TARGA, que por una parte disminuye la replicación viral contribuyendo al descenso del GER, y por otra, produce alteraciones metabólicas que contribuyen a incrementar el GER. Hasta el momento se desconocen los mecanismos implicados en el efecto del TARGA sobre el GER habiéndose formulado diferentes hipótesis: 1) Secuestro de virus circulantes en órganos reservorios; 2) Efecto directo sobre el SNS; 3) Incremento de las necesidades metabólicas de un sistema inmunitario rejuvenecido; 4) Alteraciones metabólicas, especialmente del metabolismo hidrocarbonado.

c) SNS y hormonas anabólicas:

Tanto el SNS como los sistemas hormonales anabólicos participan en la regulación del gasto energético, de forma que las alteraciones de ambos contribuirían a producir desequilibrios del balance energético. En la infección por el VIH/SIDA se han descrito alteraciones hormonales que aumentan el desequilibrio anabólico-

catabólico (Tabla 6), si bien dichas alteraciones difícilmente podrían explicar una situación de hipermetabolismo, máxime considerando que no se ha demostrado relación entre GER y concentraciones de ninguna de estas hormonas (*Hommes 1991b*).

- **Catecolaminas:**

En situaciones de sepsis y/o estrés, el incremento del GER se ha relacionado con incrementos en las concentraciones plasmáticas de catecolaminas (*Bessey 1984*). En la infección por el VIH/SIDA los resultados son dispares, observándose en general concentraciones normales e incluso descendidas de dichas sustancias (*Hommes 1990*), si bien algunos autores han demostrado una relación entre concentraciones de catecolaminas e hipermetabolismo (*Süttmann 2000*).

- **Hormonas tiroideas:**

Los resultados sobre función tiroidea en la infección por el VIH/SIDA ofrecen datos contradictorios, con concentraciones normales de T_3 y T_4 (*Hommes 1990*), o concentraciones bajas de T_4 (*Dobs 1988*) o T_3 (*Raffi 1991*). Por otra parte, *LoPresti* y cols. observan concentraciones bajas de rT_3 con concentraciones normales de T_3 , independientemente del estadio de la enfermedad, sugiriendo una respuesta inapropiada a la deprivación calórica asociada a la infección, que favorecería el mantenimiento de un gasto energético elevado, contribuyendo con ello a la pérdida de peso (*LoPresti 1989*). Sin embargo, estudios posteriores han demostrado una respuesta adaptativa adecuada con descensos en las concentraciones séricas de T_3 en presencia de infección oportunista, así como una correlación entre descenso de T_3 y pérdida de peso (*Grunfeld 1993*).

- **Hormonas adrenales:**

Los estudios de función adrenal demuestran concentraciones plasmáticas de cortisol normales o, más frecuentemente elevadas, con concentraciones basales de ACTH normales (*Membreno 1987*), elevadas (*Verges 1989*) e incluso bajas (*Villette 1990*). Asimismo, desciende la secreción basal de andrógenos adrenales con disminución en las concentraciones plasmáticas de DHEA y s-DHEA (*Wisniewski 1993; Honour 1995*). El descenso de DHEA se ha relacionado con un descenso en el recuento de linfocitos T CD4+ (*Wisniewski 1993*), considerándose las concentraciones de dicha sustancia como un factor independiente de progresión a SIDA, debido a un probable aunque no probado, efecto directo sobre el VIH (*Henderson E 1992*).

- **Andrógenos:**

Se ha demostrado una relación entre andrógenos y GER (*Astrup 1992*), de forma que la administración de andrógenos en mujeres se asocia con un moderado efecto termogénico (*Lovejoy 1996*). Este hecho, junto a la observación de que en mujeres VIH-positivas, las concentraciones de testosterona constituyen un determinante independiente del GER (*Grinspoon 1998*), sugirió un posible papel de los andrógenos en el hipermetabolismo asociado a la infección por el VIH/SIDA, hecho poco probable dada la elevada prevalencia de hipogonadismo observada en dicha infección (*Sellmeyer 1996*).

- **Hormona del crecimiento:**

La GH aumenta la síntesis proteica y produce un balance nitrogenado positivo en aquellas situaciones clínicas capaces de aumentar el catabolismo y disminuir la ingesta de nutrientes (*Ward 1987*). En la infección por el VIH/SIDA diversos estudios demuestran incrementos del GER tras tratamiento crónico con rhGH (*Mulligan 1998*). Sin embargo, en individuos VIH-positivos

es frecuente observar un estado de resistencia a la GH, con concentraciones normales o elevadas de GH y bajas de IGF, lo que determinaría un descenso en la síntesis proteica y un balance nitrogenado negativo (*Frost RA 1996*).

Tabla 6. Alteraciones hormonales asociadas a la infección por el VIH/SIDA.

	VIH positivo estable	SIDA
T₃	Normal	↓↓
T₄	Normal	Normal
rT₃	↓	↓ o Normal
TBG	↑	↑↑
TSH	Normal	Normal
LH	↑	↑
FSH	Normal o ↑	↑
Testosterona	↑	↓

d) Alteraciones metabólicas:

- Metabolismo proteico (recambio proteico):

Un determinante mayor del GER es el recambio proteico, si bien en la infección por el VIH/SIDA los resultados obtenidos son contradictorios. No obstante, en presencia de infección oportunista, la mayoría de estudios demuestran un incremento del recambio proteico, lo que condicionaría un coste energético adicional que permitiría explicar el mayor grado de hipermetabolismo observado (*Yarasheski 1998*). Sin embargo, la relación entre tasa de recambio proteico y GER no siempre se ha podido demostrar (*Macallan 1995*).

- Metabolismo lipídico:

En la infección por el VIH/SIDA se ha demostrado hipertrigliceridemia, especialmente en estadios avanzados, e incrementos en la tasa de oxidación

lipídica en todos los estadios evolutivos, con elevaciones de hasta un 19% en individuos asintomáticos (*Hombres 1991b*). El incremento en la oxidación lipídica no se relaciona con la magnitud de la pérdida ponderal (*Macallan 1995*), y sí con la hipertrigliceridemia basal, lo que implicaría, más que la utilización de las reservas de grasa corporal, un incremento en la utilización de ácidos grasos sintetizados "de novo". En este sentido, en la infección por el VIH/SIDA se ha observado un incremento paradójico en la tasa de lipogénesis hepática "de novo" (*Hellerstein 1993; Hoh 1998*), pese a la existencia de un balance energético negativo, lo que provocaría un consumo de energía necesaria para preservar la MM. Por otra parte, en la infección por el VIH/SIDA se sugiere la existencia de ciclos fútiles de grasas capaces de contribuir a la hipertrigliceridemia e incremento del GER (*Grunfeld 1992b*), si bien su contribución al hipermetabolismo no ha sido suficientemente demostrada.

- **Metabolismo hidrocarbonado:**

Diversas observaciones sugieren una relación entre metabolismo hidrocarbonado e hipermetabolismo, probablemente debido a la puesta en marcha de procesos metabólicos como la neoglucogénesis, que producen consumo de energía, así como a un probable efecto estimulante de la insulina sobre el SNS: 1) Se ha observado una correlación negativa entre sensibilidad a la insulina y GER, de forma que la sensibilidad a la insulina constituye un factor independiente del mismo (*Kosmiski 2001*); 2) En sujetos con intolerancia a la glucosa o DM se han observado incrementos del GER, siendo determinantes independientes del mismo la glucosa endógena, insulinemia basal, concentraciones de AGL y glucosa en respuesta a la insulina (*Weyer 1999*).

Por otra parte, en situaciones de resistencia a la insulina, la hiperglucemia se asocia con incrementos del GER (*Gougeon 1996*), de forma que en el curso de procesos infecciosos, caracterizados por aparición de insulín-resistencia, las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado podrían contribuir a explicar el hipermetabolismo asociado. Sin embargo, en la infección por el VIH/SIDA, los estudios previos a la introducción de IP demostraron, incluso en estadios avanzados, un marcado incremento de la sensibilidad a la insulina y del aclaramiento de insulina, sugiriendo que, en ausencia de complicaciones, la infección por el VIH no induce un estado de insulín-resistencia (*Hommes 1991*).

- **Lipodistrofia:**

Diversas formas de lipodistrofia se acompañan de elevaciones del metabolismo basal (*Klein 1992*) por un mecanismo no suficientemente conocido pero que podría relacionarse bien con la presencia de resistencia insulínica, o bien con un incremento de la actividad metabólica en diferentes órganos. En la infección por el VIH/SIDA, se han demostrado igualmente incrementos del GER en presencia de lipodistrofia (*Kosmiski 2001*).

- **Leptina**

Grinspoon y cols. observan en mujeres VIH-positivas, una correlación negativa entre concentraciones plasmáticas de leptina y GER, sugiriendo la naturaleza catabólica del síndrome de consunción con respecto al compartimento grasa. (*Grinspoon 1998*). Sin embargo, esta correlación puede reflejar la asociación negativa observada entre MG y MM en sujetos VIH-positivos, o bien ser un reflejo de la fuerte asociación observada entre leptina y grasa en dichos individuos (*Yarasheski 1997*).

- **Disregulación inmunológica: papel de las citoquinas**

Diversas citoquinas se han implicado en la activación del metabolismo energético en modelos experimentales: 1) En ratones, la administración exógena de IL-1 y TNF- α mimetiza la respuesta hipermetabólica asociada a la infección (*Ling 1997*); 2) En ratas, la administración de anticuerpos encaminada a neutralizar la IL-1 β , IL-6 o TNF- α inhibe la respuesta termogénica esperada tras la exposición a endotoxina (*Rothwell 1993*). Sin embargo, en humanos, el papel de las citoquinas en la aparición del hipermetabolismo es más controvertido, siendo escasas las evidencias que apoyan su relación con el aumento de los requerimientos energéticos (*Staal-van den Breckel 1997*). Por otra parte, se desconoce el mecanismo responsable del incremento del GER relacionado con el efecto de las citoquinas, aunque la estimulación de la secreción catecolaminérgica, la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y de diferentes vías metabólicas parecen mecanismos implicados en dicha respuesta (*Chang HR 1998*).

En la infección por el VIH/SIDA, como parte de la respuesta inmunológica del huésped se incrementa la producción de citoquinas de forma similar a lo observado en otras situaciones de sepsis o estrés, sugiriendo su implicación en las alteraciones metabólicas asociadas. Sin embargo, los resultados obtenidos sobre concentraciones de citoquinas en estos individuos son contradictorios, lo que no ha permitido aclarar su papel ni en la pérdida de peso ni en el hipermetabolismo (*Godfried 1995*). Algunos estudios no demuestran incrementos de las concentraciones plasmáticas de TNF- α en individuos VIH-positivos con incrementos en el GER (*Hommel 1990; Grunfeld 1992c*), mientras otros han observado concentraciones elevadas preferentemente en individuos con infecciones oportunistas (*Lähdervita 1988*), sugiriendo que el TNF- α podría desempeñar un papel importante en el incremento del GER en

presencia de las mismas. Más consistentes son los datos que demuestran *in vitro* un incremento de la producción de TNF- α y/o IL-1 por los monocitos purificados de sangre periférica de individuos VIH-positivos (*Roux-Lombard 1989*), aunque la conexión entre dicho incremento y metabolismo energético no está claramente establecida. Por otra parte, se han descrito concentraciones elevadas de IL-6 en individuos SIDA, sin demostrarse relación entre las mismas y el GER (*Hommes 1991b*).

- **Respuesta inflamatoria o respuesta de fase aguda**

La presencia de hipermetabolismo se ha descrito en situaciones clínicas caracterizadas por una respuesta inflamatoria tanto aguda como crónica, demostrándose correlación entre parámetros de fase aguda y GER. En la infección por el VIH/SIDA se ha demostrado un incremento de la respuesta de fase aguda (*Süttman 1994; Coors 2001*), así como una relación entre parámetros inflamatorios y grado de hipermetabolismo, sugiriendo que dicha respuesta puede ser un determinante del incremento del GER, especialmente en presencia de infección oportunista (*Süttman 2000*). Por otra parte, tanto la malnutrición, como la respuesta de fase aguda se han relacionado con las concentraciones del receptor de TNF- α (*Süttman 1994*), el cuál contribuye al hipermetabolismo, balance energético negativo y pérdida de peso observados en individuos VIH-positivos clínicamente estables.

8.1.2.3. Alteraciones de la termogénesis inducida por la dieta. Al igual que los restantes componentes del balance energético, en situaciones de desbalance, la termogénesis inducida por la dieta sufre modificaciones que constituyen respuestas adaptativas tendentes a la conservación de la energía (*Kurpad 1989*). En este sentido, la respuesta termogénica ante la ingesta es significativamente menor en sujetos delgados que en obesos, lo que representa un ahorro energético que contribuye a la

conservación del peso (*Segal 1990*). Sin embargo, en el curso de procesos infecciosos estos mecanismos adaptativos fallan, detectándose incrementos en la termogénesis con independencia del aporte calórico.

En la infección por el VIH/SIDA, se ha demostrado un incremento de la termogénesis inducida por la dieta incluso en ausencia de cambios clínicos detectables en el estado nutricional, respuesta similar a la observada en estados de sepsis (*Poizot-Martin 1994*). Aunque en presencia de pérdida de peso, el incremento observado es menor y menos duradero, los resultados siguen siendo significativamente superiores a los observados en los sujetos control, indicando un fallo en la respuesta adaptativa. Las causas determinantes de dicho incremento no están suficientemente aclaradas, si bien la influencia de citoquinas implicadas en el metabolismo intermediario tales como TNF- α , IL-1 e IL-6, así como las catecolaminas pueden desempeñar un papel importante (*Johnstone 1990*).

8.2. Alteraciones de la ingesta calórica

El descenso en la ingesta calórica es un hecho frecuente en la infección por el VIH/SIDA, siendo considerada por diversos autores como el principal determinante del desbalance energético, y por tanto de la pérdida de peso observada. Dicho descenso es más acusado en estadios avanzados de la enfermedad, de forma que en presencia de infección oportunista se han documentado descensos de la ingesta habitual de hasta un 30%. Grunfeld y cols. determinaron el GER e ingesta calórica en individuos VIH positivos, SIDA y SIDA con infección oportunista, observando en este último grupo un descenso en la ingesta calórica superior al incremento del GER (*Grunfeld 1992c*). Así mismo, Macallan y cols. en 27 individuos VIH-positivos en diferentes estadios evolutivos, observaron en aquellos con pérdida de peso, un GET conservado con un descenso acusado de la ingesta, considerando por tanto a dicho factor como el principal determinante de la pérdida de peso (*Macallan 1995b*).

Diversas causas se han implicado en el descenso en la ingesta, siendo probablemente la etiología multifactorial (Tabla 7). Por otra parte, y aunque el efecto anorexígeno de la infección es bien conocido, los mecanismos fisiopatológicos responsables permanecen por aclarar:

a) Papel de la citoquinas:

El efecto anorexígeno de citoquinas como TNF- α e IL-1 está demostrado claramente en animales de experimentación (*Plata-Salaman 1996*). La administración de TNF- α se ha relacionado con la aparición de anorexia y progresiva pérdida de peso probablemente debido a su acción como neurotransmisor a través de centros hipotalámicos reguladores del apetito. Así mismo, la administración de IL-1 produce un efecto anorexígeno que es máximo durante los primeros 7 días de administración, y que generalmente desaparece entre los días 18 y 25.

En la infección por el VIH/SIDA se han detectado concentraciones circulantes de citoquinas elevadas, aunque no de forma persistente, sin haberse demostrado una correlación entre dichas concentraciones y la pérdida de peso (*Grunfeld 1992b*), si bien cabe considerar que son rápidamente inactivadas por inhibidores del suero, de forma que la determinación de otros parámetros sería más adecuada. En este sentido, en individuos VIH-positivos se han descrito concentraciones significativamente elevadas de un antagonista específico del receptor de IL-1, cuyos valores se correlacionan con la pérdida de peso (*Rimaniol 1996*).

b) Disbalance en la regulación del apetito:

En la infección por el VIH/SIDA, la anorexia y pérdida de peso asociada se ha relacionado con alteraciones en el balance de factores bioquímicos implicados en la regulación del apetito, habiéndose descrito trastornos en el patrón de liberación

de neuropéptidos reguladores de la saciedad y orexígenos, tales como colecistoquinina (CCK-8s) y β -endorfinas (Arnalich 1997). No obstante, se desconoce si dichas alteraciones son debidas al propio VIH, a alteraciones inmunológicas inducidas por la infección o a la coexistencia de infecciones o neoplasias.

c) Leptina:

Se ha sugerido la intervención de la leptina en la regulación del balance energético y anorexia ligada a la infección (Rosenbaum 1999), de forma que en individuos VIH-positivos con infección oportunista, el sistema leptina-TNF podría estar involucrado en la regulación energética (Ockenga 1998). Sin embargo, se han demostrado concentraciones plasmáticas de leptina inferiores en individuos VIH-positivos que en controles, tanto en sujetos estables como en aquellos con marcada anorexia y pérdida de peso (Ballinger 1998).

Tabla 7. Causas de descenso de la ingesta en la infección por el VIH/SIDA

Alteraciones bucales, faríngeas y esofágicas	
Causas infecciosas	Mucositis herpética CMV Candidiasis oral
Causas neoplásicas	Sarcoma de Kaposi Linfoma no hodgkiniano
Alteraciones neuropsiquiátricas	
Depresión Complejo demencia-SIDA	
Infección del SNC	
Encefalitis Toxoplasmosis	
Otras causas	
Interacción con fármacos y/o drogas Anorexia secundaria a la presencia en el tracto gastrointestinal de nutrientes no absorbidos Factores sociales	

8.3. Balance energético y relación con el síndrome de consunción

En condiciones normales para mantener el equilibrio energético, el déficit de energía se sigue de una respuesta adaptativa que conduce a la conservación de proteína celular y al uso de MG para su obtención. Durante el ayuno, los mecanismos compensadores funcionan correctamente produciéndose un descenso del GER, lo que permite conservar la MM y el peso, si bien, tras un corto período de adaptación, los mecanismos fallan con el consiguiente descenso de la MCC (*Cahill 1970*). Por el contrario, en situaciones de sepsis o trauma la respuesta adaptativa falla inicialmente, produciéndose un aumento del GER y un balance nitrogenado negativo, lo que origina una importante pérdida de proteínas y secundariamente una pérdida de peso (*Brennan 1977*).

Se ha intentado explicar el síndrome de consunción asociado a la infección por el VIH/SIDA utilizando como modelo los estados de sepsis. En situaciones de sepsis, se produce un marcado estado hipermetabólico caracterizado por un incremento del GER, un balance nitrogenado negativo y alteraciones metabólicas que determinan un aumento del consumo de energía, hechos que conducen finalmente a la pérdida de MM y pérdida de peso. En la infección por el VIH/SIDA se producen alteraciones similares a las observadas en los estados de sepsis (*Grunfeld 1992b*), lo que junto con observaciones previas que evidencian dificultades en la reversión del síndrome de consunción a pesar de un adecuado soporte nutricional (*Kotler 1990b*), sugirieron como principal determinante del mismo la situación de hipermetabolismo.

Sin embargo, diversos resultados indican que ni las alteraciones metabólicas ni el incremento en el GER son suficientes para causar el síndrome de consunción: 1) El hipermetabolismo no es un fenómeno constante en el curso de la enfermedad, ni siquiera en presencia de pérdida de peso (*Kotler 1990b; Macallan 1995b*); 2)

Se han demostrado incrementos del GER en todos los estadios de la infección (*Grunfeld 1992c*), incluso en individuos asintomáticos sin pérdida de peso (*Melchior 1991*); 3) La mayoría de estudios no han permitido establecer una relación entre incremento del GER y pérdida de peso (*Melchior 1991; Grunfeld 1992*); 4) Los individuos con infección por el VIH/SIDA son capaces habitualmente de mantener el peso y la MM por períodos prolongados de tiempo a pesar de incrementos en el GER (*Hommel 1991b*), gracias a la puesta en marcha de mecanismos compensadores tales como reducción en la ingesta o disminución de la actividad física (*Macallan 1995b*). Por otra parte, el determinante principal del balance energético no es el GER sino el GET, que además incluye componentes como el gasto energético relacionado con la actividad física y la termogénesis inducida por la dieta. Macallan y cols. observaron que a medida que la infección VIH progresa, y aunque el GER tiende a incrementarse, el GET disminuye, con descensos más acusados durante los episodios de pérdida de peso, de forma que el descenso del GET se correlacionaba con los cambios de peso (*Macallan 1995b*). Paton y Heijligenberg observaron igualmente descensos moderados o valores normales del GET en individuos VIH-positivos, considerando el descenso de la actividad física como el responsable de la pérdida de peso (*Paton 1996; Heijligenberg 1997*).

Por tanto, parece dudoso que el hipermetabolismo sea el responsable de la pérdida de peso, lo que sugiere un papel determinante del aporte calórico, el otro gran componente del balance energético. En este sentido, Macallan y cols. demuestran que la ingesta calórica está marcadamente reducida en los individuos VIH-positivos que pierden peso (*Macallan 1995b*), datos consistentes con los obtenidos por Grunfeld y cols. en pacientes SIDA con infección oportunista (*Grunfeld 1992c*), habiéndose demostrado además una correlación entre descenso del aporte calórico y pérdida de peso. Sin embargo, y pese a esta relación, la

contribución del hipermetabolismo no puede descartarse. Por una parte, en ocasiones la respuesta metabólica adaptativa falla, observándose una elevación del GER a pesar del descenso en la ingesta calórica, lo que determina un balance energético negativo que contribuye a la pérdida de MM y peso (*Macallan 1995b*). Por otra parte, algunos estudios longitudinales sugieren que los cambios de composición corporal relacionados con periodos prolongados de tiempo serían más atribuibles a un déficit energético, ya que la pérdida de peso observada es superior a la que cabría esperar considerando sólo un aporte calórico insuficiente (*Paton 1997; Mulligan 1997*).

9. MALABSORCIÓN ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA

9.1. Afectación gastrointestinal en la infección por el VIH/SIDA

El tracto gastrointestinal representa una de las dianas para la infección por el VIH, constituyendo uno de sus principales reservorios y un lugar de replicación viral activa, ya que por una parte, la mucosa intestinal contiene la mayoría de la población de linfocitos del organismo (*Mowat 1997*), y por otra, el VIH puede infectar las células intestinales (*Fantini 1992*). Diversos factores incrementan la susceptibilidad de la mucosa intestinal a la infección por el VIH: 1) Dado que la mayor parte de su área de superficie está en contacto con bacterias y antígenos, la mucosa intestinal mantiene un estado de "inflamación fisiológica", caracterizado por una elevada concentración de mediadores pro-inflamatorios, lo que favorece la llegada de células mononucleares de sangre periférica, incluyendo aquellas infectadas por el VIH (*Donze 1998*); 2) Las células diana para el VIH muestran diferencias fenotípicas, siendo los linfocitos T CD4+ de la mucosa intestinal predominantemente activados (fenotipo memoria) (*Zeitzi 1988*), lo que junto a la elevada concentración de mediadores pro-inflamatorios favorecería la replicación viral (*Clayton 1997*); 3) En la mucosa gastrointestinal existe un predominio de

células CXCR4⁺CCR5⁺, lo que favorecería la infección tanto por el VIH-1 con tropismo R5 como con tropismo X4 (*Poles 2001*).

La afectación gastrointestinal, presente en el 50-60% de los individuos con infección por el VIH/SIDA, se traduce desde el punto de vista clínico en la aparición de malabsorción, acompañada o no de diarrea. La prevalencia de malabsorción es elevada, evidenciándose precozmente en el curso de la enfermedad, incluso en sujetos asintomáticos (*Koch 1996*), si bien su incidencia y severidad aumentan con la progresión de la misma (*Kotler 1990; Miller TL 1991*). Así, Ribeiro Machado y cols., en 47 individuos con infección por el VIH en diferentes estadios evolutivos, observaron mayor alteración de los parámetros de absorción en estadios avanzados de la enfermedad, en asociación con el grado de inmunosupresión (*Ribeiro Machado 2000*). Por otra parte, y si bien la presencia de malabsorción generalmente se asocia a sintomatología digestiva, se han descrito alteraciones en la función absorbente en ausencia de síntomas (*Miller TL 1991*), así como una capacidad absorbente normal en individuos con SIDA y diarrea severa (*Lim 1993; Keating 1995*).

La patogénesis de la malabsorción implica alteraciones morfológicas y funcionales del epitelio intestinal (*Okteidalen 1998; Stockmann 2000*):

1) Alteraciones morfológicas: En el ID de individuos con infección por el VIH/SIDA se demuestran cambios ultraestructurales consistentes en atrofia parcial de las vellosidades, aumento en la profundidad de las criptas, degeneración de células epiteliales predominantemente en la base de las criptas, y defecto en la maduración de los enterocitos (*Ullrich 1989*), así como un aumento en el número de linfocitos intraepiteliales, inclusiones intranucleares virales e infiltración por mastocitos en la lámina propia. Sin embargo, la relación

entre dichos cambios y la presencia de malabsorción no está bien establecida, ya que si bien algunos autores la sugieren (*Heise 1991*), otros han demostrado la existencia de malabsorción severa con escasas alteraciones histomorfológicas (*Keating 1995; Bjarnason 1996*).

2) Alteraciones funcionales: Los estudios de funcionalidad intestinal en la infección por el VIH/SIDA sugieren que la capacidad absorptiva e integridad intestinal están relativamente preservadas en individuos asintomáticos, mientras que en estadios más avanzados, ambas se alteran (*Tepper 1994; Keating 1995*). Se han evidenciado diversos grados de déficit de disacaridasas intestinales, en especial de lactasa (*Heise 1991*). Por otra parte, los cambios de la PI observados son comparables, incluso mayores a los descritos en la enfermedad celiaca, con elevación del cociente lactulosa/manitol e incremento de la permeabilidad para moléculas grandes, junto a un descenso de la misma para moléculas pequeñas (*Tepper 1994*).

Sin embargo, la relación entre incremento de la PI y malabsorción no está claramente establecida. Por una parte, se han demostrado incrementos de la PI en ausencia de sintomatología (*Ott 1993b; Keating 1995*), si bien son más acusados en individuos con diarrea (*Kapembwa 1990*). Por otra parte, el incremento de la PI es más frecuente que la malabsorción y está presente incluso en ausencia de la misma, aunque algunos individuos VIH-positivos desarrollan una enteropatía inflamatoria de bajo grado coincidiendo con el diagnóstico de SIDA, hecho que se ha relacionado con el incremento de la PI (*Keating 1995; Bjarnason 1996*).

9.2. Etiología

9.2.1. Gérmenes enteropatógenos. La presencia de microorganismos enteropatógenos específicos se identifica en aproximadamente un 75-80% de los individuos con infección por el VIH/SIDA y afectación gastrointestinal. Son múltiples los microorganismos implicados (Tabla 8), algunos de los cuales se han relacionado con un aumento de la disfunción gastrointestinal, como lo demuestran las biopsias yeyunales de individuos con SIDA afectados de criptosporidiosis o microsporidiosis, en las que se observa una disminución de la actividad de las disacaridasas yeyunales (*Lambl 1996*). Sin embargo, la significación clínica de algunos de estos microorganismos es discutida ya que pueden detectarse en individuos asintomáticos indicando una simple colonización del tracto gastrointestinal (*Church 1992*).

9.2.2. Malnutrición. La propia malnutrición asociada a la infección por el VIH/SIDA se ha implicado como causante de diarrea y malabsorción, debido a sus efectos sobre la estructura de la mucosa del ID y su función de transporte, efectos relacionados en parte con un incremento de la apoptosis (*Jeschke 2000*). En presencia de malnutrición se ha demostrado: 1) Atrofia de la mucosa con reducción de la superficie absorptiva (*Ferraris 2000*); 2) Incremento de la PI a iones y macromoléculas con pérdida de electrolitos y fluidos (*Ferraris 2000*); 3) Descenso en la secreción gástrica (*Winter 2000*); 4) Alteración en la absorción de xilosa (*Ott 1993b*); y 5) Alteración de la función exocrina pancreática, que provocaría un déficit enzimático, capaz de contribuir a la malabsorción (*Winter 2001*).

9.2.3. Virus de la inmunodeficiencia humana. En un 15-30% de individuos con infección por el VIH/SIDA, la malabsorción y diarrea ocurren en ausencia de patógenos identificables, sugiriendo una implicación directa del VIH (*Bartlett 1992*). En el tracto gastrointestinal se han demostrado células reservorios para el VIH (*Jarry 1990*), así

como ácido nucleico (Fox CH 1989) o antígenos proteicos del virus (Kotler 1991). Así mismo, Kotler y cols. observaron que la expresión del antígeno viral p24 en la mucosa rectal se asocia con una enfermedad inflamatoria intestinal, demostrando que tanto la alteración del hábito intestinal como la inflamación de la mucosa se relacionaban con la presencia de dicho antígeno, y no con la de patógenos entéricos (Kotler 1993). Sin embargo, otros estudios han cuestionado el papel del VIH como causante de malabsorción y diarrea, sugiriendo la existencia de infecciones entéricas subclínicas que precisarían de evaluaciones más exhaustivas, aunque su significación clínica es discutida (Greenson 1991).

Tabla 8. Principales microorganismos enteropatógenos asociados a la infección por el VIH/SIDA

Bacterias:

Mycobacterium avium-intracellulare
Campylobacter spp.
Shigella flexneri
Salmonella spp.
Clostridium difficile

Virus:

Citomegalovirus
Virus del Herpes simple

Protozoos:

Cryptosporidium
Microsporidia
Isospora belli
Giardia Lamblia
Entamoeba histolytica
Blastocystis hominis

Hongos:

Candida albicans
Histoplasma capsulatum

Enteropatía por el VIH

9.3. Mecanismos fisiopatológicos implicados en las alteraciones intestinales

Los procesos fisiopatológicos implicados como responsables de las alteraciones intestinales en la infección por el VIH/SIDA reflejan procesos fundamentales capaces de predisponer a posteriores infecciones intestinales, contribuyendo con ello a la diarrea y malabsorción.

9.3.1. Activación inmunitaria directa contra el intestino. Algunas enteropatías no infecciosas, como la enfermedad celíaca, se caracterizan por una activación inmunitaria directa contra el intestino, por lo que la disfunción inmunitaria se ha sugerido como mecanismo responsable de las alteraciones intestinales en la infección por el VIH/SIDA. *In vitro*, la activación de células T o la replicación del VIH en la mucosa produce acortamiento de las vellosidades y favorece la liberación de citoquinas, responsables de cambios estructurales y funcionales en el ID (Ferreria 1990). En la mucosa intestinal de individuos VIH-positivos predominan los linfocitos T CD4+ activados y se incrementa la producción de citoquinas. Sin embargo, el papel de la activación de células T en la enteropatía asociada al SIDA es incierto, ya que algunos autores no han observado diferencias en dicha activación entre individuos SIDA y controles (Veitch 2001), así como tampoco han demostrado diferencias en la expresión de citoquinas en la mucosa entre individuos SIDA con diarrea y sujetos sanos (Snijders 1995).

9.3.2. Disfunción autonómica. El descenso en el número de fibras nerviosas autonómicas observado en las vellosidades intestinales de individuos con infección por el VIH y diarrea, sugirió la implicación de este mecanismo en la malabsorción. Estudios posteriores han demostrado que dichos individuos presentan frecuentemente una neuropatía autonómica intestinal (Batman 1991) que conduciría a un tránsito intestinal elevado al igual que ocurre en la neuropatía autonómica diabética, contribuyendo a la diarrea y malabsorción (Neild 1995).

9.3.3. Alteraciones de la motilidad intestinal. En individuos con infección por el VIH/SIDA se han descrito alteraciones de la motilidad del ID con descenso en el número y prolongaciones de complejos motores migratorios e incapacidad para modificar el patrón de motilidad desde un patrón de ayuno a otro de ingesta. Estos hechos determinan un descenso de la motilidad que conduciría a una estasis relativa del contenido intestinal y a un sobrecrecimiento bacteriano. Sin embargo, contrariamente algunos autores han demostrado la existencia de un tránsito intestinal acelerado, si bien, su implicación en la malabsorción parece poco probable, puesto que se ha demostrado incluso en individuos sin diarrea, en los que además se observó una disminución de la capacidad absorptiva y un aumento de la PI sin correlación con el incremento del tránsito intestinal (*Sharpstone 1999*).

9.3.4. Sobrecrecimiento bacteriano. El sobrecrecimiento bacteriano en el ID determina un síndrome clínico consistente en diarrea y malabsorción y se acompaña de cambios morfológicos como atrofia de vellosidades e infiltrados inflamatorios, similares a los observados en la enteropatía por el VIH. A su vez, en individuos VIH-positivos son frecuentes alteraciones intestinales tales como hipoacidez gástrica (*Belitsos 1992*) y alteraciones de la inmunidad intestinal y motilidad, situaciones que predisponen al sobrecrecimiento bacteriano. Sin embargo, su implicación en la malabsorción asociada a la infección por el VIH/SIDA no está claramente establecida (*Lambl 1996; Bjarnason 1996*).

9.3.5. Bloqueo del transporte lipídico. La malabsorción a grasas se ha relacionado con un bloqueo del transporte lipídico a través de la mucosa duodenal, lo que conduce a un acúmulo de lípidos en la lámina propia y a la vacuolización de los enterocitos duodenales (*Patterson 1993*). De la misma forma, en individuos con infección por el VIH/SIDA con diarrea y malabsorción se han

demostrado acúmulos de inclusiones lipídicas en los enterocitos, espacios de la membrana basolateral y lámina propia de la mucosa del ID (*Ehrenpreis 1992b; Benhamou 1994*). La fisiopatología de esta alteración no es completamente conocida implicando probablemente varios mecanismos: 1) Alteración en la producción de Apo B, apolipoproteína sintetizada por los enterocitos y necesaria para la eliminación de los quilomicrones (*Glickman 1979*); 2) Bloqueo del flujo linfático (*Waldman 1966*); 3) Infecciones entéricas asociadas (*Orenstein 1990*); 4) Aumento en la liberación de citoquinas capaces de modular el metabolismo de los lípidos y apolipoproteínas (*Wilson 1989*).

9.3.6. Alteración de la función pancreática. La alteración pancreática es frecuente en la infección por el VIH/SIDA, detectándose hiperamilasemia en aproximadamente la mitad de los individuos (*Cappell 1993*). Raramente se asocia con síntomas, aunque la alteración de la función exocrina pancreática podría, según algunos autores, estar implicada en la malabsorción a grasas observada. Sin embargo, no existen resultados concluyentes al respecto ya que algunos autores no han observado insuficiencia pancreática en presencia de malabsorción (*Sentongo 2001*). Así mismo, Kapembwa y cols., utilizando la prueba de aliento con trioleína marcada, detectan malabsorción a grasas en el 48% de 25 individuos con infección por el VIH, de los cuáles sólo el 12% presentaban insuficiencia pancreática moderada (*Kapembwa 1990b*). En cambio, en niños VIH-positivos se ha demostrado una relación entre pérdida de grasa y alteración de las pruebas de función pancreática (*Carroccio 1998*), así como una mejoría de la malabsorción grasa tras terapia de suplementación con enzimas pancreáticas (*Carroccio 2001*).

9.3.7. Papel de las citoquinas. Aquellas citoquinas capaces de alterar el citoesqueleto de las uniones entre los enterocitos pueden producir aumentos de la PI, y por tanto, malabsorción (*Travis 1992*). Así mismo, el incremento en la

producción de determinadas citoquinas, especialmente TNF- α , se ha implicado en la patogénesis de la diarrea asociada al VIH (*Schmitz 2002*), probablemente en relación con el estímulo para la producción de prostaglandinas (*Elias 1987*). Se ha demostrado el incremento en la producción de TNF- α , IL-1 β e INF- α y γ en cultivos celulares de macrófagos derivados de monocitos tras la infección por el VIH. Por otra parte, se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de IL-1 β y TNF- α en la mucosa intestinal de individuos VIH-positivos (*McGowan 1993*), si bien no siempre se han demostrado cambios detectables en la producción de citoquinas y sus receptores en la mucosa intestinal (*Snijders 1995*).

9.3.8. Efecto citopático directo. En un modelo felino con inmunodeficiencia se ha observado la infección del epitelio del ID por un retrovirus, asociándose la activación viral con una enteropatía severa. De la misma forma, el VIH parece desempeñar un papel patogénico en los síntomas intestinales de los individuos VIH-positivos, habiéndose observado una correlación en biopsias de mucosa rectal entre la detección de antígenos proteicos virales y síntomas clínicos, inflamación histológica e incremento en el contenido tisular de IL-1 β y TNF- α (*Kotler 1993*).

9.4. Enteropatía por el VIH

Muchos individuos con infección por el VIH/SIDA presentan aumento de la PI y malabsorción con mínimos cambios histológicos (*Ullrich 1989*) e incluso en ausencia de infecciones entéricas. Estos hechos, unidos a la mejoría de dichas alteraciones tras el inicio del tratamiento antirretroviral (*Kotler 1998*) han sugerido un posible efecto directo del VIH en la afectación gastrointestinal, originando la denominada "enteropatía VIH".

Numerosas evidencias demuestran que la mucosa gastrointestinal puede ser afectada por el propio VIH: 1) La lámina propia intestinal contiene linfocitos T CD4+ susceptibles de infección por el VIH, incluso en mayor medida que las células de sangre periférica (Veazey 1998); 2) Los enterocitos pueden ser directamente infectados a través de receptores alternativos tales como N-galactosilceramida (Yahi 1992); 3) Individuos con infección por el VIH/SIDA y diarrea persistente eliminan ácidos nucleicos del VIH en sus heces (Yolken 1991) y frecuentemente muestran una respuesta de sIgA fecal al VIH y su antígeno (Mathewson 1994); 4) Se han identificado partículas virales en las células mononucleares de la lámina propia de individuos VIH-positivos (Ullrich 1989); 5) En el curso de la infección, el transporte y función de la barrera epitelial varían con el estadio evolutivo, expresado por el recuento de linfocitos T CD4+ (Stokmann 2000); 6) Se han desarrollado modelos *in vitro* para caracterizar el efecto de las células inmunitarias humanas infectadas por el VIH sobre la función de la barrera epitelial, utilizando células epiteliales procedentes del colon (línea celular HT-29/B6), demostrándose un incremento en la liberación de citoquinas capaces de alterar la función epitelial de las células colónicas (Stockmann 2000). Sin embargo, y pese a estas evidencias no siempre se ha podido demostrar la presencia de partículas virales en el interior del enterocito, así como tampoco su implicación en la malabsorción, no habiéndose observado diferencias en las pruebas de absorción entre individuos con y sin infiltración de la lámina propia por el VIH (Ehrenpreis 1992b), lo que hace cuestionable la existencia de una enteropatía asociada al VIH.

Se desconoce la fisiopatología de dicha entidad, y aunque se ha relacionado con una disfunción del sistema inmunitario de la mucosa provocada por la infección, no puede descartarse la implicación de otros mecanismos. La proteína de envoltura del VIH gp 120 puede activar co-receptores específicos como el co-

receptor Bob/GPR15, presente en la superficie basolateral del epitelio entérico. Dicha activación provoca un aumento de la concentración de calcio en el citosol, responsable de una despolimerización y pérdida de microtúbulos. Este hecho origina, a su vez, un aumento de la contracción actina-miosina cerca de las uniones entre las células intestinales, así como una disminución del transporte de lípidos a través del enterocito, contribuyendo al aumento de PI y diarrea, y a la malabsorción grasa (*Clayton 2001; Maresca 2003*).

9.5. Malabsorción en la era TARGA

El inicio de TARGA rápidamente disminuye el contenido de ARN-VIH en plasma, células linfoides circulantes y nódulos linfáticos periféricos, si bien sus efectos sobre otros compartimentos inmunitarios, tales como la mucosa intestinal, no son completamente conocidos. La administración de IP en individuos VIH-positivos con diarrea crónica no controlada produce beneficio clínico, incluso en estadios avanzados de la enfermedad. Así, en un paciente con criptosporidiasis, el inicio del TARGA se acompañó de mejoría clínica con erradicación del germen, descenso de las concentraciones de ARN-VIH en sangre periférica y mucosa intestinal e incremento de linfocitos T CD4+ en ambos compartimentos, con un incremento más rápido y a niveles más elevados en la mucosa intestinal, lo que indica una rápida repoblación de la misma que contribuye a restaurar eficazmente la inmunidad mucosa y con ello a la erradicación de patógenos oportunistas (*Schmidt 2001*). Por otra parte, se ha observado una mejoría rápida y sostenida de la función intestinal con normalización de los parámetros absorptivos, tras el inicio de tratamiento con un régimen que incluía ritonavir y dos inhibidores de la transcriptasa inversa, en 10 niños VIH-positivos con enfermedad avanzada (*Canani 1999*). Sin embargo, y pese a la contribución del TARGA en la reducción

de la incidencia de diarrea infecciosa asociada a la infección por el VIH, la presencia de malabsorción sigue siendo un hecho frecuente (*Poles 2001b*).

9.6. Implicaciones clínicas de la malabsorción.

Existen datos contradictorios acerca de la implicación de la malabsorción en la pérdida de peso y síndrome de consunción asociados a la infección por el VIH/SIDA. Diversos datos apoyan esta relación: 1) Se ha observado alteración en la absorción de D-xilosa en presencia de síndrome de consunción en 21 individuos VIH-positivos con diarrea crónica (*Ehrenpreis 1992*); 2) Se ha demostrado una relación entre parámetros de malabsorción y parámetros de malnutrición (*Ott 1993b*); 3) Se ha establecido una relación entre la progresiva pérdida de área absorptiva que ocurre en el curso de la infección por el VIH y el síndrome de consunción (*Tepper 1994*). Sin embargo, diversos autores no han observado correlación entre pérdida de peso y parámetros de absorción, argumentado que la ingesta deficiente, más que la malabsorción es la principal responsable de la pérdida de peso observada (*Carbonnel 1997; Beaugerie 1998*). Por otra parte, la presencia de malabsorción puede interaccionar con la terapia antirretroviral comprometiendo su eficacia y dificultando el control de la infección. En este sentido, Kapembwa y cols. han observado descensos en la absorción de zidovudina en individuos VIH-positivos con enfermedades relacionadas con el ID (*Kapembwa 1996*).

10. ESTRATEGIAS NUTRICIONALES EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA

La frecuencia de la malnutrición y pérdida de peso en la infección por el VIH/SIDA y su relación con la morbimortalidad hacen necesario el desarrollo de estrategias terapéuticas tendentes a su corrección, si bien no existen evidencias claras que permitan afirmar que el soporte nutricional en dicha infección mejore la calidad de vida, disminuya la incidencia y severidad de infecciones oportunistas o contribuya a reducir la morbimortalidad. En general, las diferentes estrategias van dirigidas a preservar la MM, ya que la malnutrición asociada al SIDA se caracteriza principalmente por una pérdida de MCC (*Kotler 2000*). Sin embargo, y considerando el amplio abanico de factores responsables de la misma, parece lógico pensar que una sola estrategia nutricional no es apropiada para todos los individuos, y que en un mismo sujeto, cualquier terapia no puede ser considerada aisladamente de las restantes.

10.1. Tratamiento de la infección por el VIH

La propia infección por el VIH se ha implicado en la etiopatogenia de la pérdida de peso asociada, por lo que la terapia antirretroviral, específicamente destinada a controlarla, podría favorecer la ganancia de peso. En este sentido, y si bien estudios previos en individuos tratados con zidovudina ya demostraron un descenso en la pérdida de peso (*Yarchoan 1986*), el TARGA parece desempeñar un papel importante disminuyendo la pérdida de peso y malnutrición observada, gracias a su capacidad para inhibir la replicación viral y mejorar, con ello, la función inmunitaria (*Corcoran 1999*). Sin embargo, no todos los autores han observado incrementos en el peso asociados al TARGA, siendo además la respuesta de los individuos heterogénea (*Moore 1999; Wanke 2000*). Por otra parte, estudios de composición corporal en individuos con TARGA demuestran

ganancias de peso, generalmente a expensas del compartimento graso, sin incrementos en la MM (*Silva 1998*).

10.2. Tratamiento de infecciones oportunistas asociadas

La aparición de infecciones oportunistas representa uno de los principales aspectos clínicos en la infección por el VIH/SIDA, cuya contribución a la pérdida de peso y progresiva malnutrición es conocida. Por una parte, en el curso de las mismas se producen alteraciones en el balance energético con aumento del GER y disminución de la ingesta calórica (*Grunfeld 1992c; Macallan 1995b*). Por otra parte, algunos de los gérmenes causantes de dichas infecciones producen alteraciones en el tracto gastrointestinal que contribuyen a la aparición de malabsorción (*Solomons 1993*) y con ello, a un balance energético negativo. Por tanto, y teniendo en cuenta la influencia de las infecciones concomitantes en el síndrome de consunción, la repleción de MCC a través de un tratamiento efectivo de las mismas constituye una importante estrategia terapéutica. En este sentido, en un estudio de pacientes con colitis por CMV se observó en sujetos no tratados, una progresiva pérdida de MM y peso, mientras en aquellos tratados con ganciclovir se demostró una repleción de MM y una ganancia de peso aún en ausencia de soporte nutricional formal (*Kotler 1989*). Por otra parte, es posible que parte de los efectos beneficiosos sobre el estado nutricional del TARGA deriven de la disminución en la incidencia de infecciones oportunistas observada tras su introducción.

10.3. Medidas de soporte nutricional

La causa fundamental de la malnutrición en la infección por el VIH/SIDA es la ingesta insuficiente, de forma que las intervenciones nutricionales encaminadas a

asegurar una adecuada ingesta calórica capaz de compensar las elevadas demandas metabólicas, representan la principal estrategia terapéutica.

a) Consejo dietético y suplementos orales

Las medidas de soporte nutricional incluyen, en primer término, el consejo dietético con recomendaciones para una adecuada alimentación, si bien no se han establecido recomendaciones específicas en individuos con infección por el VIH/SIDA, siendo éstas similares a las de otras circunstancias clínicas donde la repleción o el mantenimiento del estado nutricional son necesarios.

Si bien la suplementación oral ha demostrado incrementar la ingesta calórica, mejorar la función inmune, disminuir la incidencia de infecciones y la mortalidad, en la infección por el VIH/SIDA los estudios que han valorado la eficacia del consejo dietético y uso de suplementos nutricionales no ofrecen resultados concluyentes. En general, sugieren que la alimentación suplementaria es beneficiosa, resultando en una mejoría de la ingesta y de diferentes parámetros nutricionales. Sin embargo, los incrementos ponderales observados no son significativos (*Rabeneck 1998*), y mientras diversos autores documentan aumentos de la MLG (*Berneis 2000*), otros demuestran incrementos preferentemente en el compartimento graso (*Hoh 1998; Pichard 1998*). No obstante, el escaso número de individuos estudiados, la heterogeneidad de los mismos y los cortos períodos de seguimiento limitan la significación de estos datos.

b) Soporte nutricional

La eficacia del soporte nutricional para obtener la repleción nutricional en la infección por el VIH/SIDA depende de la causa de la malnutrición, de forma que previene y revierte la pérdida de peso con repleción de MM, en individuos con

ingesta deficitaria o alteraciones malabsortivas en ausencia de infecciones concomitantes, mientras en individuos con infección oportunista, si bien puede incrementar el peso, difícilmente mejora el compartimento magro.

El soporte nutricional enteral está indicado en situaciones en las que la ingesta oral no puede compensar los requerimientos, utilizándose fórmulas poliméricas que se administran a través de sonda nasogástrica o nasoentérica, o bien, cuando se requiere durante un período prolongado de tiempo, a través de PEG. Diversos estudios han demostrado la eficacia del soporte nutricional enteral en individuos VIH positivos, contribuyendo al incremento de la ingesta y a la mejoría de parámetros nutricionales e inmunitarios (*Schwenk 1999; Berneis 2000*). Por otra parte, la implementación de nutrición a través de PEG se ha asociado con descenso en la mortalidad (*Ockenga 1996*), reducción en el número de hospitalizaciones (*Miller TL 1995*) y mejora en la calidad de vida (*Crotty 1998*). Sin embargo, algunos resultados limitan la eficacia de la nutrición enteral en individuos VIH-positivos: 1) En la infección por el VIH/SIDA, la pérdida de peso se asocia frecuentemente con diarrea crónica e inmunodepresión severa, situaciones en las que la eficacia de la nutrición enteral es limitada; 2) Existen resultados contradictorios respecto a la ganancia de peso, habiéndose documentado incrementos bien preferentemente a expensas del compartimento graso (*Miller MJ 1995; Ockenga 1996*), o bien a expensas del compartimento magro (*Süttmann 1993b*); 3) La utilización de PEG se ha relacionado con un incremento en la prevalencia de complicaciones infecciosas (*Fox VL 1997; Crotty 1998*) que contribuirían a agravar la situación del paciente.

El soporte nutricional parenteral se considera especialmente indicado en la malnutrición asociada con enfermedades crónicas intestinales. Los resultados sobre eficacia y seguridad de la NPT en la infección por el VIH/SIDA han sido

contradictorios, si bien ha demostrado su capacidad para incrementar el peso y la MCC, así como efectos favorables sobre la función inmunitaria (*Singer 1992*) y supervivencia (*Melchior 1998*). Sin embargo, y aunque el efecto positivo de la NPT sobre el peso en pacientes SIDA se ha demostrado incluso en presencia de infecciones oportunistas, su efecto sobre la MLG es mayor en individuos con malabsorción documentada (*Kotler 1990b*), habiéndose sugerido que la reversión de la pérdida ponderal depende en buena parte de la causa condicionante de la misma. Kotler y cols. observaron en 12 pacientes con síndrome de consunción sometidos a nutrición parenteral, una repleción de la masa celular activa en aquellos individuos en los que la pérdida de peso se asociaba a disminución de la ingesta o malabsorción de nutrientes, mientras que aquellos con enfermedades sistémicas severas continuaban perdiendo masa activa pese a recibir aportes calóricos semejantes (*Kotler 1991b*). Por otra parte, Melchior y cols. observaron en un grupo de pacientes con severa pérdida ponderal e inmunodepresión, una mejoría del estado nutricional con incremento tanto del peso como de la MM (*Melchior 1996*).

Sin embargo, diversos factores contribuyen a disminuir la eficacia de la NPT en la infección por el VIH/SIDA: 1) La existencia de una situación de hipermetabolismo y aumento del recambio proteico, frecuentemente observada en el curso de la misma; 2) La presencia de infecciones oportunistas asociadas; 3) El probable incremento en el riesgo de complicaciones sépticas. Diversos estudios demuestran mayor incidencia de sepsis por catéter en sujetos con infección por el VIH (*Domingo 1999; Taconelli 2000*), mientras otros sugieren una baja incidencia, no superior a la observada en otras patologías (*Melchior 1996*).

10.4. Estimulantes del apetito

Considerando la repercusión de la pérdida de apetito en el síndrome de consunción asociado a la infección por el VIH/SIDA, es fundamental evitar su instauración definitiva, siendo para ello útiles los estimulantes del apetito, capaces en su mayoría de inhibir la producción de citoquinas, en especial del TNF- α , provocando de forma secundaria un aumento de apetito (Tabla 9). Entre los estimulantes del apetito, el acetato de megestrol, un esteroide progestágeno sintético, ha sido el más ampliamente estudiado, demostrándose incrementos de peso que se han relacionado con un incremento en la ingesta calórica (*Von Roenn 1994*), si bien algunos autores han observado dicho efecto sólo de forma transitoria (*Oster 1994*). Sin embargo, el aumento de peso se ha atribuido primariamente a un incremento de MG, lo que junto a sus efectos secundarios, han cuestionado su eficacia (*Grinspoon 1997*). El dronabinol (delta-9-tetrahidrocanabinol), principal ingrediente de la marihuana, ha sido aprobado para el tratamiento de la anorexia en pacientes con SIDA por su efecto como estimulante del apetito (*Beal 1995*), si bien produce ganancias de peso poco significativas, especialmente en comparación con el acetato de megestrol (*Timpone 1997*).

10.5. Testosterona y análogos de la testosterona

Pese a que la prevalencia de hipogonadismo ha disminuido con la introducción del TARGA, continúa siendo una situación frecuente en la infección por el VIH/SIDA (*Rietschel 2000*), que se asocia a pérdida de masa muscular y pérdida de peso, contribuyendo por tanto al síndrome de consunción (*Grinspoon 1996*). Diversos autores han demostrado que el tratamiento con testosterona produce efectos positivos con incrementos de la MLG (*Grinspoon 1999; Bhasin 1999*) y calidad de vida del paciente. Sin embargo, algunos estudios no han documentado

incrementos de peso, y no siempre se ha demostrado mejoría en el compartimento magro (*Coodley 1997; Dobs 1999*). Por otra parte, se ha evaluado la combinación de testosterona más ejercicios de resistencia en diversos estudios aleatorizados (*Bhasin 2000; Grinspoon 2000*), observándose que el uso de cada una de las estrategias produce incrementos del peso corporal, masa muscular, MM y fuerza muscular, sin que la combinación de ambas determine mejorías adicionales. De forma similar, la utilización de análogos sintéticos de la testosterona, oxandrolona y nandrolona, se acompaña de incrementos en la MCC, así como de aumentos de peso, si bien no se han demostrado más eficaces que la testosterona (*Berger 1996; Gold 1996*).

El efecto de la administración de testosterona en mujeres ha sido escasamente estudiado pese a la elevada prevalencia de deficiencia androgénica observada en mujeres con síndrome de consunción asociado al SIDA (*Grinspoon 1997*). Estudios preliminares han demostrado ganancia de peso y mejora de la calidad de vida tras la administración transdérmica de dos dosis de testosterona durante 12 semanas, sin observarse virilización o hirsutismo, cambios en las concentraciones lipídicas o alteraciones inmunológicas (*Miller K 1998*). La ganancia de peso en mujeres se produce fundamentalmente a expensas de MG, a diferencia de lo observado en varones con hipogonadismo, hecho que puede resultar beneficioso ya que la mujeres muestran preferentemente una depleción grasa.

10.6. Hormona del crecimiento

La administración de GH en sujetos con deficiencia adquirida de la misma o condiciones asociadas con estados catabólicos, ejerce efectos anabólicos sobre el metabolismo proteico aumentando la MLG y síntesis proteica y disminuyendo la excreción urinaria de N_2 (*Baum HB 1996*). En la infección por el VIH/SIDA son

frecuentes las alteraciones del eje GH-IGF1 (*Grinspoon 1998b*), habiéndose observado incrementos de peso y MLG, así como descensos de MG tras tratamiento con rhGH (*Schambelan 1996; Mulligan 2002*), incluso en presencia de infección oportunista (*Paton 1999*). Sin embargo, en estos individuos, para obtener efectos anabólicos se precisan dosis de GH superiores a las requeridas en otros estados de deficiencia, lo que sugiere la existencia de un estado de resistencia a la misma, hecho apoyado por la demostración simultánea de concentraciones plasmáticas elevadas de GH y bajas de IGF. Sin embargo, la administración conjunta de GH e IGF1, si bien aumenta la MLG, no modifica ni la ganancia de peso ni la calidad de vida de los individuos (*Ellis 1996*).

10.7. Moduladores de las citoquinas

Se han evaluado diversas estrategias encaminadas a modular y/o inhibir la acción de las citoquinas en la infección por el VIH/SIDA: 1) La administración de pentoxifilina descende el ARNm del TNF- α en células mononucleares de sangre periférica, si bien dicho descenso no se asoció a incremento de peso (*Dezube 1993*); 2) La administración de talidomida produce aumentos ponderales preferentemente a expensas de la MLG, si bien cabe cuestionar la seguridad del tratamiento al demostrarse aumentos leves pero significativos de la carga viral (*Kaplan 2000*), así como aumentos ponderales secundarios a expansión del AEC (*Haslett 1997*); 3) La suplementación de ácidos grasos omega-3 no siempre ha demostrado efectos positivos sobre el peso corporal ni incrementos en la MM ni masa celular activa (*Hellerstein 1996*), pese a reducir las concentraciones del sTNF-R1 (*Süttmann 1996*). En cambio, su uso se ha relacionado con incremento de IL-6 y descenso de linfocitos T CD4+ (*Bell 1996*), si bien estos resultados no han sido confirmados por estudios posteriores (*De Luis Roman 2001*).

10.8. Ejercicio

Los programas de ejercicio se han considerado estrategias anabólicas potencialmente útiles en el síndrome de consunción asociado al VIH/SIDA, habiéndose observado incrementos significativos de la MLG (*Roubenoff 1999*). Sin embargo, los ejercicios de resistencia incrementan de forma aguda los niveles de IL-1 y TNF- α lo cual podría, a priori, tener efectos adversos a través de la estimulación de la replicación viral, si bien no se han demostrado incrementos de la misma tras programas de ejercicio (*Roubenoff 1999*).

Tabla 9. Tratamiento farmacológico del síndrome de consunción asociado a la infección por el VIH/SIDA.

FÁRMACO	INCREMENTO APETITO	INCREMENTO DE PESO	INCREMENTO DE MLG	INCREMENTO DE GRASA	INTERACCIONES
Acetato de megestrol	+++	+++	+	+++	No
Dronabinol	++	++	-	-	No
Testosterona	+?	No	+	No	No
Oxandrolona	No	++	-	-	No
rhGH	+	++	+	-	No
Talidomida	-	++	+	+	D4T, DDI, DDC

11. SÍNDROME DE LIPODISTROFIA EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA

La utilización de pautas de tratamiento capaces de inhibir de forma potente la replicación viral, ha contribuido a reducir de manera significativa la mortalidad e incidencia de infecciones oportunistas asociadas a la infección por el VIH/SIDA. Sin embargo, y en parte debido al incremento de la supervivencia, nuevas complicaciones, en su mayoría relacionadas con dichos tratamientos han aparecido. Entre los efectos adversos más preocupantes se encuentran las

alteraciones morfológicas y metabólicas, que constituyen el denominado síndrome de lipodistrofia (Safrin 1999).

Las alteraciones asociadas al síndrome de lipodistrofia incluyen cambios en la composición y distribución de grasa corporal, así como alteraciones del metabolismo lipídico e hidrocarbonado (Tabla 10). Los cambios en el hábito corporal se traducen en diferentes tipos de maldistribución grasa: disminución de grasa periférica (fenotipo lipoatrófico), acúmulo de grasa de predominio central (fenotipo lipohipertrófico), o síndrome de redistribución de grasa mixto, que incluye tanto depleción como acúmulo de grasa, y que constituye el grupo más prevalente. Las alteraciones metabólicas difieren según el patrón de alteración de la grasa corporal, ya que mientras los individuos con lipoatrofia presentan un significativo incremento en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, aquellos con acúmulo de grasa y patrón mixto, muestran incrementos en las concentraciones plasmáticas de insulina y resistencia a la insulina.

Tabla 10. Cambios físicos y metabólicos asociados con el síndrome de redistribución del tejido adiposo asociado a la infección por el VIH/SIDA.

Cambios físicos	Incremento del perímetro abdominal Aumento de la grasa dorsocervical ("joroba de búfalo") Aumento del tamaño de las mamas Lipoatrofia en cara, brazos, piernas y mejillas Venas prominentes en extremidades
Cambios metabólicos	Dislipemia: incremento de triglicéridos, colesterol total y c-LDL, con descenso de c-HDL Resistencia a la insulina: intolerancia a la glucosa o raramente DM

Las estimaciones sobre prevalencia de alteraciones morfológicas y metabólicas en individuos con infección por el VIH/SIDA varían ampliamente, en parte debido a diferencias en la metodología, criterios de definición, regímenes de tratamiento y

población de pacientes (*Safrin 1999*). Se estima que aproximadamente el 50% de los individuos muestran alteraciones en la distribución de grasa, con una prevalencia, en aquellos en tratamiento con IP, que oscila entre el 2 y el 84%. A su vez, entre el 15 y 30% de los individuos VIH-positivos presentan dislipemia con cifras que alcanzan el 60% en aquellos en tratamiento con IP (*Struble 1999*). Por otra parte, se detectan alteraciones de la tolerancia a la glucosa en un 47% de los pacientes tratados con IP, mientras la prevalencia de hiperglicemia se estima en un 3-5% de los mismos, de los cuáles sólo el 1% tienen evidencia clínica de DM (*Chang 1998*).

11.1. Alteraciones metabólicas

11.1.1. Alteraciones del metabolismo lipídico. Los trastornos lipídicos son frecuentes en individuos con infección por el VIH/SIDA que reciben TARGA, de forma que hasta un 66% presentan hipertrigliceridemia y un 54% hipercolesterolemia (Tabla 11). Desde el punto de vista clínico estos trastornos se traducen en dos situaciones, una similar al síndrome metabólico, y otra caracterizada por una hipertrigliceridemia masiva. La primera se asemeja a la situación de los estados con resistencia a la insulina, con presencia de hipertrigliceridemia, descenso de c-HDL, aumento de c-VLDL e incremento en el número de partículas portadoras de apo B-100, especialmente de LDL pequeñas y densas. Si bien el mecanismo implicado en estas alteraciones no está suficientemente aclarado, se sugiere un posible efecto de los IP sobre proteínas que regulan el almacenaje de AGL en el tejido adiposo, lo que condicionaría un hiperflujo de los mismos al hígado. La segunda situación se traduce clínicamente en la aparición de pancreatitis aguda y parece relacionarse con un efecto de los fármacos sobre las lipasas responsables del aclaramiento plasmático de partículas ricas en triglicéridos.

Diversos resultados demuestran la relación entre alteraciones del metabolismo lipídico y tratamiento con IP. Chang y cols. observaron incrementos de un 12-39% en las concentraciones de triglicéridos y de un 15-34% en las de colesterol tras el inicio del tratamiento con IP (*Chang 1998*). Así mismo, Pollner y cols. en 340 individuos observaron incrementos medios de colesterol superiores en sujetos tratados con IP (*Pollner 1998*). Sin embargo, no todos los IP inducen alteraciones del metabolismo lipídico con la misma frecuencia y severidad, relacionándose preferentemente con el uso de fármacos como ritonavir, amprenavir y lopinavir-ritonavir (*Manfredi 2001*). Por otra parte, se han descrito alteraciones del metabolismo lipídico en individuos en tratamiento con ITNAN, que no recibían IP (*Moyle 1999*).

La relación entre dislipemia y riesgo cardiovascular no está claramente establecida, al tiempo que se desconoce si la hiperlipemia secundaria al TARGA se asocia con el desarrollo de arteriosclerosis, y si los fenómenos inflamatorios de la pared vascular, que juegan un papel fundamental en la génesis de la ateromatosis, son idénticos a los observados en la población general. Los análisis retrospectivos de cohortes y estudios prospectivos han obtenido resultados dispares, si bien, en la cohorte de Frankfurt con 4.993 individuos VIH-positivos, la incidencia de IAM aumentó de 0,86 por 1.000 pacientes-año en el período 1983-1986 a 3,41 por 1.000 pacientes-año en el período 1995-1998, observándose en el análisis multivariante una asociación entre IAM y edad superior a 40 años y TARGA (*Rickerts 2000*). Resultados similares han sido obtenidos posteriormente en estudios prospectivos recientemente publicados (*Holmberg 2002; Friis-Møller 2003*), si bien algunos de ellos no han demostrado un incremento de eventos cardiovasculares en individuos VIH-positivos (*Bozette 2003*). Los resultados sobre cambios estructurales en las arterias carotídeas han sido igualmente contradictorios, con estudios que no muestran diferencias en la íntima carotídea

entre individuos VIH-positivos en tratamiento con IP y sujetos VIH-negativos (*Currier 2000*), y otros que demuestran mayor prevalencia de lesiones carotídeas prematuras en pacientes tratados con IP (*Maggi 2002*).

Tabla 11. Alteraciones de lípidos y lipoproteínas en la infección por el VIH/SIDA.

	VIH-positivos	SIDA	Lipodistrofia
Triglicéridos	↑	↑↑	↑↑↑
AGL	N	↑	↑↑
Colesterol total	N	↓	↑↑
c-VLDL	N	↑↑	↑↑
c-HDL	↓	↓	N o ↓
c-LDL	N o ↓	↓	↑↑
LDL pequeñas y densas	N	↑	↑

11.1.2. Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. La introducción de TARGA ha ocasionado igualmente cambios en la regulación glucídica, de forma que su uso frecuentemente se acompaña de hiperglucemia, hiperinsulinemia y, sobre todo resistencia a la insulina, si bien los efectos de dicho tratamiento sobre el metabolismo hidrocarbonado no están completamente aclarados. Así, mientras Cadwell y cols. observaron elevaciones de las concentraciones séricas de glucosa en un 11,5% de los individuos tratados con TARGA (*Cadwell 1998*), Chang y cols. en otro estudio retrospectivo no observaron incrementos significativos en las concentraciones plasmáticas de glucosa en individuos VIH-positivos en tratamiento con IP (*Chang 1998*), resultados similares a los obtenidos por Diaz y Wiewora, que no observan diferencias en la incidencia de DM entre individuos VIH-positivos en tratamiento con IP y la población general (*Diaz y Wiewora 1998*). Por otra parte, la incidencia clínica de DM es relativamente baja en comparación con la frecuencia de resistencia a la insulina con prevalencias que oscilan entre el 5 y 10% (*Dubé 2000*). En este sentido, Carr y cols. en un estudio observacional, en individuos con infección por el VIH en tratamiento con IP, encuentran

resistencia insulínica en el 16% de los casos, mientras la prevalencia de DM fue sólo del 7% (*Carr 1999*). Otros resultados han demostrado resistencia insulínica en cerca de la mitad de los individuos tratados con IP (*Walli 1998*) y en la cuarta parte de los que no recibían IP (*Behrens 1999*).

El mecanismo patógeno responsable de las alteraciones hidrocarbonadas no es bien conocido, aunque diversos datos sugieren una relación causal entre IP y resistencia insulínica (*Carr 1998; Mulligan 2000*). En condiciones basales, la insulina estimula de forma inmediata la captación de glucosa por el músculo y los adipocitos. Estudios *in vitro* demuestran que el indinavir inhibe la captación de glucosa por los adipocitos mediada por la insulina, al disminuir de forma potente y selectiva la actividad intrínseca de un transportador de la glucosa dependiente de la insulina, el transportador Glut4 (*Murata 2000*). Por otra parte, la resistencia insulínica se ha descrito en el contexto de un síndrome metabólico, en asociación con alteraciones lipídicas y cambios en la grasa corporal, lo que ha llevado a considerar que los cambios morfológicos corporales podrían estar implicados en la disminución de la sensibilidad a la insulina (*Vigouroux 1999; Hadigan 2000b*). Sin embargo, diversos datos no apoyan este hecho, ya que por una parte, en individuos con lipodistrofia asociada exclusivamente al tratamiento con ITAN no se han encontrado alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado (*Carr 2000*), y por otra, en pacientes tratados con IP se han descrito alteraciones hidrocarbonadas en ausencia de lipodistrofia, o precediendo a los cambios en la grasa corporal (*Mulligan 2000*).

Por tanto, la información disponible actualmente indica que los IP tienen un efecto directo sobre el metabolismo de la glucosa e inducirían resistencia insulínica por un mecanismo independiente de los cambios en la distribución de la grasa corporal, de forma que se demuestra una estrecha relación entre resistencia

insulínica, hiperlipemia y tratamiento con IP, mientras la lipoatrofia únicamente acompañaría a estas anomalías, asociándose más directamente con el uso de análogos de los nucleósidos (*Carr 2000; Dubé 2000*). No obstante, se han observado diferencias entre los distintos IP, de forma que fármacos como amprenavir no se han asociado con el desarrollo de resistencia insulínica a corto plazo (*Dubé 2000b*).

Por otra parte, la presencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en individuos sin tratamiento con IP, sugiere la existencia de otros mecanismos implicados en su aparición tales como la propia infección por el VIH o el tratamiento con análogos de nucleósidos. Hadigan y cols. establecen como principales predictores de hiperinsulinemia el descenso de la masa muscular y el sobrepeso, observando además en varones VIH-positivos una correlación inversa entre concentraciones de esteroides endógenos gonadales e hiperinsulinemia, de forma que la administración de dosis fisiológicas de testosterona en sujetos con hipogonadismo mejora la sensibilidad a la insulina, probablemente en relación con el aumento de la masa muscular (*Hadigan 2000b*).

11.2. Etiopatogenia del síndrome de lipodistrofia

Los cambios observados en el síndrome de lipodistrofia en individuos con infección por el VIH/SIDA, se han relacionado bien con efectos tóxicos directos del tratamiento antirretroviral, bien con alteraciones metabólicas inducidas por la infección, o bien con una combinación de ambas. Parece indudable que los agentes antirretrovirales, en especial los IP e ITAN (en particular estavudina y didanosina) desempeñan un papel fundamental tanto en las alteraciones metabólicas como en las de la distribución de grasa. En general, la lipodistrofia, principalmente el componente lipoatrófico, se relaciona preferentemente con el

tratamiento con ITAN, mientras las alteraciones metabólicas lo hacen más directamente con el uso de IP. No obstante, la presencia de alteraciones similares en individuos sin tratamiento antirretroviral sugiere la participación de factores no farmacológicos en el desarrollo de las mismas.

a) Efecto directo del VIH

Se ha sugerido el posible papel etiológico del propio VIH en la aparición del síndrome de lipodistrofia, si bien los resultados no son concluyentes. En individuos VIH-positivos con hipertrigliceridemia se han demostrado genotipos virales más altamente mutados, con una fuerte asociación entre hipertrigliceridemia y mutaciones en los codones de la transcriptasa inversa M41 y T215 (*Anderson 2002*). Por otra parte, un estudio realizado en niños demuestra cargas virales más elevadas y menor recuento de linfocitos T CD4+ en aquellos con lipodistrofia (*Arpadi 2001*). Así mismo, el propio VIH se ha implicado como causante directo de toxicidad mitocondrial, observándose evidencias histológicas de alteraciones mitocondriales y descensos en las concentraciones de ADN mitocondrial en individuos VIH-positivos con clínica de miopatía sin tratamiento antirretroviral (*Coté 2002*). Sin embargo, un estudio realizado en población europea no demuestra relación entre carga viral y síndrome de lipodistrofia.

b) Efecto debido al uso de IP

Puesto que las primeras descripciones de lipodistrofia aparecieron relacionadas con la introducción de regímenes que contenían IP, las primeras hipótesis sobre patogénesis se focalizaron en los efectos directos de estos fármacos. Sin embargo, posteriores estudios han cuestionado su papel, debido al creciente número de observaciones que documentan cambios en la composición corporal y alteraciones metabólicas, tanto en individuos sin tratamiento antirretroviral como en aquellos en tratamiento con regímenes que no incluyen IP (*Galli 2002*).

Numerosos estudios han demostrado una relación entre tratamientos antirretrovirales y alteraciones metabólicas, sugiriendo un papel etiopatogénico directo de los IP en el síndrome de lipodistrofia independiente de la propia infección, como lo demuestran las alteraciones metabólicas descritas en individuos VIH-negativos en tratamiento con IP: 1) Se han observado incrementos en las concentraciones plasmáticas de glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol total y c-LDL después del inicio del tratamiento con IP (*Mulligan 2000; Dever 2000*); 2) La prevalencia de síndrome de lipodistrofia en cohortes que reciben regímenes de tratamiento que incluyen IP es mayor en comparación con aquellas que no lo reciben (*Walli 1998; Behrens 1999*), considerándose además la duración del tratamiento como factor que contribuye a la aparición del mismo (*Carr 2000*); 3) Las alteraciones metabólicas asociadas al uso de IP pueden revertirse, al menos parcialmente, tras suspender o sustituir el tratamiento (*Martínez 1999*).

Sin embargo, y pese a la relación observada entre IP y síndrome de lipodistrofia, el mecanismo etiopatogénico no es suficientemente conocido. Numerosos investigadores señalan como trastorno principal una alteración en la diferenciación de los adipocitos. En este sentido, diferentes estudios han puesto de manifiesto *in vitro* la capacidad de los IP para inhibir la diferenciación y crecimiento de los adipocitos (*Zhang 1999*), así como para estimular su lisis y las señales retinoides dentro de los mismos (*Lenhard 2000*). Para explicar los mecanismos de alteración de la diferenciación de adipocitos se han formulado diversas teorías, siendo la presentada por Carr y cols., basada en estudios de homología de la proteasa del VIH-1 con proteínas humanas, la más plausible (*Carr 1998b*). Los estudios de secuenciación de la región catalítica de la proteasa del VIH, por la que tienen especial afinidad los IP, muestran una homología del 60% con dos proteínas humanas implicadas en el metabolismo lipídico: 1) Proteína citoplásmica que se une al ácido retinoico tipo 1 (CRABP-1), responsable del transporte del ácido

retinoico al adipocito, donde interacciona con receptores nucleares específicos que regulan el ciclo celular y su diferenciación (fundamentalmente PPAR gamma); 2) Proteína asociada al receptor de LDL, necesaria para transportar los quilomicrones remanentes al hígado y eliminar los triglicéridos del endotelio capilar. La semejanza de los IP con estas dos proteínas hace que dichos fármacos ejerzan una acción antagónica o inhibitoria sobre la cadena metabólica que conduce al almacenamiento y liberación de los lípidos. Esta acción antagónica, junto a su acción inhibitoria sobre el citocromo P450 3A, conduciría a un aumento de la apoptosis de los adipocitos periféricos provocando el desarrollo de hiperlipidemia secundaria, que a su vez se ve exacerbada por la inhibición de la proteína asociada a los receptores de LDL. El aumento de apoptosis de la grasa periférica y la hiperlipidemia secundaria, aumentan el depósito de grasa en los adipocitos centrales, originando obesidad troncular y aumento de grasa mamaria, así como resistencia a la insulina.

La teoría de Carr y cols. se ve apoyada por la demostración de un incremento de la apoptosis de los adipocitos subcutáneos en individuos con infección por el VIH (*Domingo 1999b*), y por el hecho de que el ritonavir, el más potente inhibidor del citocromo P450 3A, es el IP que más fuertemente se asocia con alteraciones lipídicas y lipodistrofia (*Sullivan 1998*). Sin embargo, existen argumentos que la hacen cuestionable, ya que no se ha demostrado un papel importante del citocromo P450 3A en los adipocitos, no hay evidencia de una significativa interacción entre CRABP-1 e IP (*Stevens 1999*), y algunos autores han demostrado que los IP inducen, en lugar de inhibir, la diferenciación de los adipocitos *in vitro* (*Gagnon 1998; Nguyen 2000*).

Otros autores sugieren que la alteración principal determinante del síndrome de lipodistrofia es la resistencia a la insulina, que provocaría una alteración en la

captación de glucosa por el adipocito y por tanto un aumento de la lipogénesis. Estudios *in vitro* han demostrado que los IP, especialmente indinavir, inhiben la captación de glucosa por los adipocitos 3T3-L1 mediada por la insulina, al disminuir de forma potente y selectiva la actividad intrínseca de un transportador de glucosa dependiente de la misma, el transportador Glut4 (*Murata 2000*), inhibición reversible, ya que se ha observado una recuperación de la respuesta tras suspender el tratamiento con indinavir.

c) Teorías que implican a los ITAN

La función mitocondrial más importante y crítica es la fosforilación oxidativa, mecanismo por el cual la energía derivada del metabolismo de los nutrientes se transforma en ATP en presencia de O₂. Una alteración del funcionamiento mitocondrial conduce a un aumento de la transformación de piruvato en ácido láctico, cuyo acúmulo en el citoplasma produce efectos tóxicos a nivel celular y tisular. Así mismo, los ácidos grasos, normalmente metabolizados en la mitocondria, también se acumulan en el citosol, explicando la acumulación lipídica en músculo, hígado y células nerviosas observada *in vitro* y en biopsias procedentes de individuos con alteraciones mitocondriales.

Los ITAN producen efectos tóxicos a nivel mitocondrial, si bien el mecanismo no está suficientemente aclarado. Estudios *in vitro* han demostrado su capacidad para inhibir la transcriptasa inversa ARN del VIH, así como la polimerasa ADN de la célula huésped, disminuyendo con ello la síntesis de ADN (*MartIn 1994*). En este sentido, la polimerasa gamma ADN mitocondrial, un enzima esencial para la replicación mitocondrial del ADN y por tanto para la viabilidad y función mitocondrial, es particularmente sensible a la inhibición de los ITAN (*Brinkman 1998*). No obstante, y pese a que este parece ser el mecanismo responsable de la toxicidad mitocondrial, se han propuesto otros como la producción de especies

reactivas de O₂ (Paulik 2000), el acúmulo de deleciones del ADN (Miro 2000) o bien la inhibición directa de enzimas mitocondriales (Barile 1994).

La asociación entre lipoatrofia e hiperlactacidemia asociada al tratamiento con ITAN ha sugerido que la toxicidad mitocondrial relacionada con dichos fármacos puede contribuir al síndrome de redistribución grasa observado en la infección por el VIH/SIDA, probablemente a través de un incremento en la liberación de mediadores de apoptosis (Green DR 1998). Se han observado alteraciones ultraestructurales en los adipocitos de individuos con lipodistrofia, similares a aquellas observadas en sujetos con acidosis láctica inducida por ITAN o con hiperlactacidemia sintomática (Nolan 2000), así como descensos significativos en el contenido de ADN mitocondrial en la grasa de sujetos con lipodistrofia (Walker UA 2002). Por otra parte, existe una semejanza fenotípica entre la lipodistrofia asociada a TARGA y la lipomatosis simétrica múltiple, trastorno frecuentemente asociado a deleciones únicas o múltiples del ADN mitocondrial y a descenso de actividad de la citocromo-c-oxidasa o complejo IV de la cadena respiratoria mitocondrial. Sin embargo, no todos los resultados apoyan una relación entre disfunción mitocondrial inducida por ITAN y síndrome de lipodistrofia (Moyle 2001), ya que por una parte, los individuos infectados por el VIH sólo muestran algunos de los cambios observados en las otras condiciones, y por otra, pese a la capacidad de dichos fármacos para inhibir la polimerasa gamma ADN mitocondrial *in vitro*, la aparición de acidosis láctica franca raramente ocurre. Además no hay datos que relacionen las manifestaciones del síndrome de lipodistrofia asociado al VIH con la acidosis láctica u otros signos de disfunción mitocondrial (Shevitz 2001).

d) Influencia de factores inflamatorios

La disregulación inmunitaria se ha implicado en la génesis de la redistribución grasa, sugiriendo una relación entre factores inmunitarios o inflamatorios y síndrome de lipodistrofia. Entre los factores inflamatorios, el TNF- α desempeña un papel importante por sus efectos sobre las alteraciones del metabolismo lipídico e hidrocarbonado y sobre la redistribución grasa. El TNF- α reduce la actividad de la LPL (*Fried 1989*), la captación de glucosa por el adipocito vía Glut4 (*Stephens 1991*) y modifica la actividad de la lipasa hormono-sensible (*Green 1994*), efectos que permitirían explicar las alteraciones metabólicas observadas en individuos con síndrome de lipodistrofia. Así mismo, puede contribuir a la pérdida de grasa al estimular la producción de leptina (*Corica 1999*), inhibir la diferenciación del adipocito (*Torti 1989*) e inducir apoptosis (*Prins 1997*).

Se han demostrado incrementos en las concentraciones de TNF- α en individuos en tratamiento antirretroviral, así como una relación entre dichas concentraciones y los parámetros lipídicos usualmente alterados en el síndrome de lipodistrofia (*Ledru 2000*). Así mismo, en individuos lipodistróficos las concentraciones plasmáticas del sTNF-R1 se han relacionado con la disminución de la sensibilidad a la insulina (*Mynarcik 2000*). Por otra parte, se ha observado que un polimorfismo en la posición -238 de la región promotora del gen del TNF- α es un determinante en el desarrollo de la lipodistrofia relacionada con el VIH (*Maher 2002*). Sin embargo, no todos los estudios han demostrado incrementos en las concentraciones de TNF- α . Christeff y cols., demuestran incrementos en las concentraciones de TNF- α pero no de IL-6 ni TNF- α , en individuos VIH-positivos con lipodistrofia, observando una correlación positiva entre dichas concentraciones y los diferentes parámetros lipídicos, de forma que en el análisis multivariante, el mejor marcador de las alteraciones lipídicas fue la concentración de TNF- α (*Christeff 2002*).

e) Leptina

La leptina es una hormona derivada del adipocito que influye múltiples sistemas neuroendocrinos, siendo su fuente principal de producción los depósitos de grasa subcutánea. Desempeña un papel fundamental en la regulación del metabolismo lipídico e hidrocarbonado (*Wauters 2000*), sugiriéndose su potencial implicación en el síndrome de lipodistrofia asociado a la infección por el VIH/SIDA. Sin embargo, los resultados sobre concentraciones plasmáticas de leptina han sido contradictorios, probablemente debido a diferencias en el compartimento graso afectado, estado inmunológico o regímenes de tratamiento, habiéndose descrito en individuos VIH-positivos concentraciones de leptina bajas (*Paganelli 1999; Estrada 2002*), normales (*Yarasheski 1997*) o elevadas (*Christeff 1999*). Por otra parte, su implicación en el síndrome de lipodistrofia no está claramente establecida. Si bien se han observado elevaciones plasmáticas de leptina en individuos en tratamiento con IP (*Paganelli 1999*), observándose una relación entre dichas elevaciones e hiperinsulinemia, algunos autores no han demostrado diferencias en sus concentraciones entre individuos con o sin lipodistrofia (*Vigouroux 1999; Mynarcik 2002*).

f) Factores hormonales

Diversos factores hormonales, principalmente las hormonas esteroideas, intervienen en la diferenciación de los adipocitos y metabolismo lipídico, en parte, debido a su influencia en la expresión y actividad del receptor LDL. Algunos estudios han demostrado concentraciones bajas de DHEA e incrementos del cociente cortisol:DHEA en individuos VIH-positivos con lipodistrofia, observando una correlación entre dichos parámetros e hiperlipemia, así como una mejoría de la lipodistrofia tras la corrección de dichas alteraciones (*Christeff 1999*). Por el contrario, Petit y cols., si bien observaron cifras más bajas de DHEA en presencia

de lipodistrofia, no demostraron correlación entre dichas cifras y las concentraciones plasmáticas de c-LDL o expresión del receptor LDL (*Petit 2002*).

g) Otros posibles mecanismos

La expresión de CD36 desempeña un papel importante en las alteraciones de los ácidos grasos y metabolismo de la glucosa (*Aitman 2001*). Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado un efecto del tratamiento antirretroviral sobre su expresión, provocando un descenso sustancial que puede contribuir a la resistencia a la insulina y alteraciones metabólicas observadas en la infección por el VIH/SIDA (*Serghides 2002*). Por otra parte, el c-HDL interviene en el transporte reverso de colesterol hacia hígado y órganos esteroideogénicos, por lo que sus bajas concentraciones se asocian con incrementos de colesterol. Se ha sugerido que los IP producen redistribución grasa debido a incrementos de colesterol total en ausencia de incrementos en las concentraciones de c-HDL (*Fessel 2002*).

11.3. Manejo del síndrome de lipodistrofia

a) Tratamiento de la dislipemia

El tratamiento farmacológico incluye: 1) Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-gutaril coenzima A reductasa o estatinas, que reducen las concentraciones de colesterol y triglicéridos; 2) Fibratos, que reducen las concentraciones de triglicéridos pero no de colesterol. Sin embargo, su utilización plantea problemas cuando se asocian a IP, ya que la mayoría de ellos inhiben el citocromo P450 3A4, que representa el principal sistema enzimático por el que se metabolizan las estatinas (*Fichtenbaum 2000*).

b) Tratamiento de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

Tanto la dieta como el ejercicio pueden afectar la MG total y regional en la población general, así como influir positivamente en el control de la resistencia a la insulina, diabetes y concentraciones de colesterol (*Smith 1999*). Sin embargo, el impacto de la dieta para revertir estas manifestaciones en individuos con infección por el VIH/SIDA es menos clara (*Shevitz 2001*), habiéndose demostrado, en cambio, efectos positivos con reducciones de la adiposidad abdominal, en individuos VIH-positivos sometidos a programas de ejercicio (*Roubenoff 1999b*).

Desde el punto de vista farmacológico y aunque no existen estudios controlados que comparen diversas pautas de tratamiento, los fármacos más efectivos serían aquellos que actúan sobre la resistencia a la insulina. La metformina disminuye la producción hepática de glucosa y su absorción intestinal, al tiempo que aumenta la captación y utilización periférica de glucosa, reduce las concentraciones de triglicéridos e insulina y promueve la pérdida de peso (*Fontbonne 1996*). En la infección por el VIH/SIDA la metformina reduce la resistencia insulínica (*Hadigan 2000*), si bien su utilización se ve limitada por su capacidad para inducir acidosis láctica. Las glitazonas incrementan la sensibilidad a la insulina al incrementar el transporte de glucosa, adipogénesis y captación periférica de glucosa, e inducen la diferenciación de preadipocitos en adipocitos en la grasa subcutánea favoreciendo el acúmulo de grasa a este nivel, aunque carecen de efecto sobre los adipocitos de la grasa visceral (*Mori 1999; Arioglu 2000*). En individuos VIH-positivos el tratamiento con rosiglitazona se acompaña de mejoría de la resistencia insulínica y distribución grasa (*Gelato 2002*).

c) Sustitución del tratamiento antirretroviral

La modificación de la pauta de tratamiento sustituyendo el IP por un ITNAN o un tercer análogo de los nucleósidos constituye una posible estrategia para el manejo

de los trastornos metabólicos asociados al TARGA. La sustitución por nevirapina o abacavir ha mejorado el perfil lipídico, metabolismo hidrocarbonado y alteraciones morfológicas (*Martinez 1999; Ruiz 2001*). Así mismo, la sustitución de estavudina por otro ITAN o una combinación de ITAN e ITNAN ha provocado incrementos en el tejido adiposo sucutáneo sin cambios en el tejido adiposo visceral, en varones con pérdida de grasa periférica sin adiposidad central (*Saint-Marc 1998*).

d) Tratamientos hormonales

La GH ejerce efectos sobre la lipólisis y oxidación lipídica y se relaciona con los depósitos grasos (*Gertner 1992*), de forma que en individuos VIH-positivos reduce los acúmulos anormales grasa (*Wanke 1999*). Así mismo, los suplementos de testosterona se han relacionado con mejoría de la obesidad abdominal y metabolismo lipídico e hidrocarbonado, si bien no existen estudios randomizados al respecto (*Bhasin 2003*).

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

Las alteraciones del estado nutricional representan un aspecto importante en la infección por el VIH/SIDA, que contribuye a aumentar la morbimortalidad asociada. La malnutrición proteico-energética es una complicación frecuente, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad. Las causas determinantes de la pérdida de peso y otras alteraciones nutricionales no son completamente conocidas, siendo su etiología de probable origen multifactorial, el resultado de interacciones entre alteraciones en el aporte de nutrientes y el metabolismo energético, si bien ni la contribución de cada uno de estos factores ni su interrelación están suficientemente establecidos.

Los diferentes estudios sobre gasto energético en individuos con infección por el VIH/SIDA ofrecen resultados contradictorios ya que mientras algunos demuestran una situación de hipermetabolismo, otros sugieren que dichos individuos son normo, e incluso hipometabólicos. Las discrepancias observadas podrían relacionarse con factores no controlados capaces de modificar el balance energético, como la presencia de malabsorción. En sujetos normales, el descenso crónico en la ingesta calórica y/o biodisponibilidad energética se acompaña de un descenso en el GER con relativa preservación de la masa corporal. En cambio, en situaciones de estrés, el incremento de gasto energético observado sugiere una alteración en los mecanismos compensadores, de forma que cuando la malabsorción o descenso en la ingesta calórica coexisten con sepsis, el déficit de aporte calórico no se acompañaría de un descenso compensatorio del gasto

energético, hecho que contribuiría a acelerar la pérdida de peso. En la infección por el VIH/SIDA la presencia de malabsorción es un hecho frecuente, si bien su influencia sobre el GER y balance energético total, así como su contribución a las alteraciones nutricionales y pérdida de peso observadas no han sido suficientemente investigadas. Por este motivo, estudiamos la incidencia y severidad de malabsorción en diferentes estadios evolutivos de la enfermedad, determinando su contribución a las alteraciones nutricionales y pérdida de peso, así como su influencia en la respuesta metabólica.

Por otra parte, el estado nutricional se ha implicado en la progresión de la enfermedad, debido en parte a que condiciona desequilibrios en el balance prooxidante-antioxidante, determinando un incremento del estrés oxidativo que se ha relacionado con aumento en la replicación viral, deterioro inmunitario y pérdida de peso. Diversos micronutrientes intervienen en el mantenimiento de un correcto balance prooxidante-antioxidante, siendo el déficit de los mismos prevalente en la infección por el VIH/SIDA. Por ello, determinamos las concentraciones séricas de ciertos micronutrientes relacionados con los sistemas antioxidantes, estableciendo su relación con la respuesta inflamatoria, estrechamente ligada al aumento del estrés oxidativo.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Evaluar el estado nutricional de los individuos con infección por el VIH/SIDA en diferentes estadios evolutivos y en comparación con un grupo de individuos sanos.
2. Evaluar el estado en micronutrientes en una población de individuos con infección por el VIH/SIDA, y determinar su relación con la respuesta inflamatoria.
3. Determinar la situación metabólica, mediante la evaluación del GER, en individuos con infección por el VIH/SIDA en diferentes estadios evolutivos y en comparación con un grupo de individuos sanos.
4. Determinar la incidencia y severidad de la malabsorción en diferentes estadios evolutivos de la infección por el VIH/SIDA.
5. Determinar la influencia de la presencia o no de malabsorción sobre el estado nutricional y el GER en individuos con infección por el VIH/SIDA.
6. Determinar la contribución del GER y la malabsorción a la pérdida de peso asociada a la infección por el VIH/SIDA.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. SUJETOS DEL ESTUDIO

Se reclutaron un total de 50 individuos (36 varones y 14 mujeres) con infección por el VIH/SIDA, procedentes de consultas externas del Hospital Universitari Sant Joan de Reus entre Noviembre de 1995 y Diciembre de 1996, en base a los siguientes criterios de inclusión/exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad comprendida entre 18 y 65 años.
- Padecer infección por el VIH demostrada mediante técnicas de enzimoimmunoanálisis y confirmada por Western Blot.
- Aceptación de los términos del estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No cumplimiento de los criterios de inclusión.
- Padecer enfermedad, diagnosticada previamente y no relacionada con la infección por el VIH, causante de MPE y/o malabsorción, o cualquier otra enfermedad capaz de alterar el GER.
- Concurrencia de enfermedad neoplásica o sarcoma de Kaposi.
- Tratamiento con drogas susceptibles de modificar el GER, tales como corticoides, efedrina, sustancias hormonales o xantinas.
- Haber recibido soporte nutricional enteral o parenteral antes o durante la realización del estudio.

Los individuos con infección por el VIH/SIDA se clasificaron en tres grupos en función del estadio evolutivo de la enfermedad, basándose en la Clasificación de la infección por el VIH y expansión de la definición de SIDA para adultos y adolescentes propuesta por el CDC y revisada en el año 1993 (*CDC 1992*):

- **Grupo 1** (n = 17): Individuos infectados por el VIH con recuentos de CD4 \geq 200/mm³, sin criterios definitorios de caso (Grupos A1, B1, A2 y B2).
- **Grupo 2** (n = 16): Individuos infectados por el VIH con recuentos de CD4 $<$ 200/mm³ o CD4 \geq 200/mm³ con criterios definitorios de caso, sin evidencia clínica o biológica de infección oportunista activa en el momento del estudio (Grupos A3, B3, C1, C2 y C3). Se incluyeron en este grupo también aquellos individuos con infección secundaria previa que se encontraban libres de signos clínicos o biológicos por un período de tiempo superior o igual a dos semanas.
- **Grupo 3** (n = 17): Individuos del Grupo 2 que en el momento del estudio presentaban signos clínicos y/o biológicos de infección secundaria activa.

Posteriormente, y con objeto de determinar la influencia de la malabsorción en el estado nutricional y gasto energético, los individuos con infección por el VIH/SIDA fueron reclasificados en dos grupos en función de la presencia o no de malabsorción, definida como la alteración de una o las dos pruebas de absorción practicadas.

Se estableció un **Grupo control** de 19 individuos sanos (14 varones y 5 mujeres), de edad comprendida entre 18 y 65 años, con bajo riesgo para la infección por el VIH y ausencia de patología aguda o crónica en los seis meses previos a la inclusión, que fueron reclutados entre el personal médico e investigador. Así mismo, se estableció un segundo Grupo control de 10 voluntarios sanos que previamente habían sido sometidos a la prueba de aliento de la trioleína marcada para su validación, y cuyos resultados fueron utilizados para comparar los valores de trioleína pico y total.

El protocolo fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitari Sant Joan de Reus, y todos los sujetos firmaron el correspondiente consentimiento tras recibir la información pertinente y antes del inicio de los procedimientos del estudio.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Todos los individuos con infección por el VIH/SIDA una vez reclutados, fueron ingresados durante tres días con objeto de realizar los procedimientos del estudio, cuyo resumen queda recogido en la Figura 9:

- 1) Día 1:** El día del ingreso, los pacientes permanecieron en ayunas y sin fumar desde las 20:00h, iniciando a las 24:00h la recogida de orina para cuantificación de la excreción de N_2 urinario en orina de 24 horas.
- 2) Día 2:** El día del estudio, a las 8:00h, tras 12 horas de ayuno y media hora de reposo absoluto, se determinó el consumo de O_2 y la producción de CO_2 para el cálculo del GER mediante calorimetría indirecta en circuito abierto durante 30 minutos. A continuación y con el individuo todavía en reposo se procedió a la determinación de la composición corporal mediante antropometría e IBT, y a la extracción de una muestra sanguínea para las determinaciones analíticas. Posteriormente se procedió a la administración de una sobrecarga oral de 25 g de D-xilosa, tras la cuál se practicó una extracción analítica a las 2 horas para determinación de xilosa plasmática, y se inició la recogida de orina durante 5 horas para cuantificación de xilosa urinaria.
- 3) Día 3:** Al día siguiente, tras una cena rica en grasas y 12 horas de ayuno y abstinencia tabáquica, los pacientes se trasladaron al Hospital Universitari Joan XXIII para la realización de la prueba del aliento de la trioleína marcada, permaneciendo en reposo en el curso de la misma.

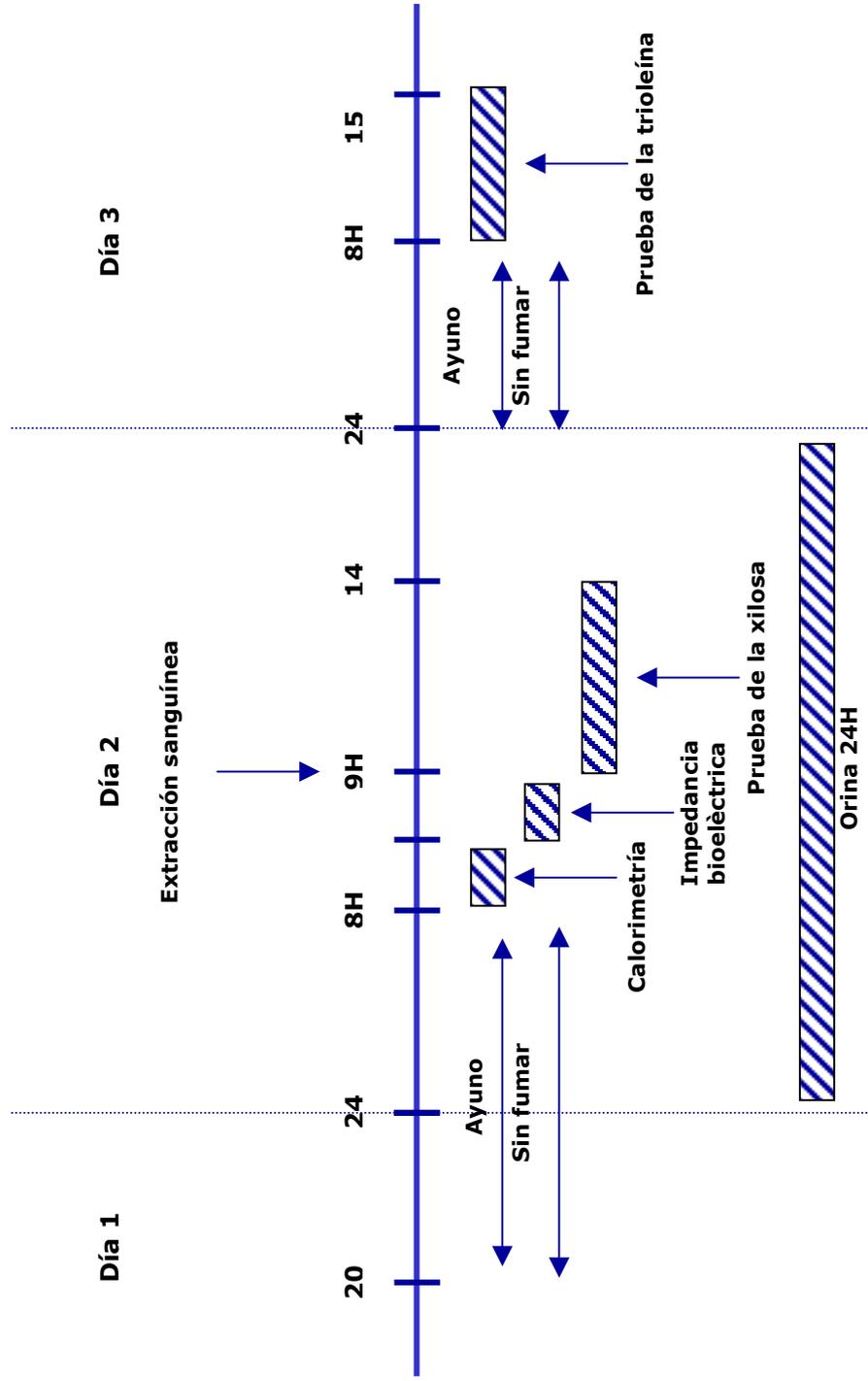


Figura 9. Esquema del flujo del estudio.

3. METODOLOGÍA

3.1. Evaluación de la composición corporal

3.1.1. Determinación de parámetros antropométricos. En el momento del ingreso se determinaron el **peso** y la **talla** mediante una balanza con precisión de 100 g y un tallímetro con precisión de 1 mm, respectivamente, calculándose a partir de los datos obtenidos, el **índice de masa corporal**, según la fórmula:

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{Peso /Talla}^2$$

El rango de normalidad para los valores de IMC se estableció entre 19 y 25 kg/m². Valores de IMC por debajo de 19 kg/m² definieron la existencia de desnutrición, distinguiéndose entre desnutrición leve (IMC entre 17 y 18,9 kg/m²), moderada (IMC entre 16 y 16,9 kg/m²) y grave (IMC por debajo de 16 kg/m²) (*Planas Vilà 2000*).

Se registró el peso habitual, así como los cambios de peso en el mes y en los tres meses previos de acuerdo con los datos recogidos en la historia clínica, y se calculó el **porcentaje de peso perdido respecto al peso habitual** en base a la fórmula:

$$\% \text{ Peso perdido} = \frac{\text{Peso habitual} - \text{Peso actual}}{\text{Peso actual}} \times 100$$

Con un lipocalibrador de presión constante se determinó el espesor del **pliegue subcutáneo tricípital** en el punto medio entre acromion y olécranon en la parte posterior del miembro superior no dominante, con la extremidad relajada. En la

misma extremidad e idéntica posición, se midió la circunferencia del brazo o **perímetro braquial** mediante cinta métrica. Se realizaron tres determinaciones repetidas, con objeto de disminuir la variabilidad intraobservador, aceptándose como válido el valor medio de las mismas. A partir de ambos valores expresados en centímetros, se calcularon **el área muscular del brazo** y **el área grasa del brazo**, utilizando las siguientes fórmulas:

$$\mathbf{AMB} \text{ (cm}^2\text{)} = \frac{(\text{PB} - \pi * \text{PT})^2}{4 \pi}$$

$$\mathbf{AGB} \text{ (cm}^2\text{)} = \frac{\text{PB}^2}{4 \pi} - \frac{(\text{PB} - \pi * \text{PT})^2}{4 \pi}$$

Los valores de peso, IMC, PT, PB, AMB y AGB se compararon con tablas de valores normales para la población en función de la edad y el sexo (*Ricart 1993*), determinándose el percentil correspondiente.

3.1.2. Impedancia bioeléctrica tetrapolar. La composición corporal fue determinada en todos los sujetos mediante análisis de IBT, estimándose la MLG a partir de los valores de impedancia a los 50 kHz. La media del coeficiente de variación en las medidas de impedancia entre individuos fue de 0,71%, y la desviación de la impedancia observada con respecto a la esperada, menor de 3,5 Ohms.

Bases físicas del procedimiento:

La impedancia bioeléctrica es un método indirecto de valoración de la composición corporal basado en la naturaleza de la conducción de una corriente eléctrica a través del organismo, de forma que cuando se aplica una corriente alterna de baja frecuencia a una estructura biológica se produce una resistencia a la progresión de la misma que depende de la frecuencia (*Foster 1996*). El organismo humano puede considerarse como un circuito compuesto por elementos de resistencia y capacitancia que ofrece una oposición al paso de una corriente alterna, la cuál depende de la frecuencia y se conoce como impedancia. A bajas frecuencias, la corriente pasa tan sólo por los líquidos extracelulares, mientras que a frecuencias más elevadas la corriente penetra en todos los compartimentos con contenido acuoso, además de en los fluidos extracelulares (*Settle 1980*). Partiendo de este hecho se han obtenido ecuaciones de predicción del AEC y ACT a partir de los valores de impedancia a 1 y 100 kHz, respectivamente.

De forma simplificada, el cuerpo humano puede considerarse formado por dos compartimentos: MLG y MG. La MLG, considerada equivalente a la denominada MM, mantiene una relación lineal con la masa celular activa del organismo y contiene la mayoría del potasio corporal, el agua y los minerales. El comportamiento de ambos compartimentos frente al paso de la corriente eléctrica es diferente, ya que la conductividad de la misma a través de un tejido depende de su contenido en agua y electrolitos (*Pethig 1987*). Por tanto, la conductividad de la MLG, que comprende músculos y vísceras, es mayor que la del tejido adiposo donde la grasa actúa como aislante. Asumiendo que todo el agua y los electrolitos se hallan en el compartimento libre de grasa se han establecido ecuaciones de predicción de la MLG empleando el valor de impedancia corporal total a 50 kHz, que resultó ser el que mejor correlacionaba con este compartimento (*Salas-Salvadó 1999*). A partir de este valor, y siguiendo un

modelo bicompartimental puede obtenerse la MG corporal como la diferencia entre el peso y la MLG.

Técnicas de medida:

La técnica de medida más habitualmente usada es la tetrapolar, que utiliza cuatro electrodos colocados ipsilateralmente, dos proximales y dos distales, con objeto de minimizar la impedancia producida en el contacto de los electrodos con la piel. Generalmente se utiliza una corriente alterna de 50 kHz y 800 μ A, un factor a tener en cuenta ya que las fórmulas desarrolladas varían según la frecuencia utilizada. La corriente es aplicada a través de los electrodos distales de la mano y el pie, y se recoge la caída de voltaje originada por el paso de corriente por el organismo, a través de los electrodos proximales.

Procedimiento:

Se utilizó un impedanciómetro de tipo multifrecuencia (Human-Im-Scan^R; Dietosystem, Sabadell, España), empleando frecuencias de señal a 1, 5, 10, 50 y 100 kHz con una intensidad de corriente de 800 μ A. Las mediciones se estandarizaron según las recomendaciones de la conferencia de consenso del *National Institute of Health (NIH Technol Assess Statement 1996)*:

- Se realizaron tras ayuno de 12 horas y después de 30 minutos de reposo.
- Se procedió a la evacuación de la vejiga urinaria antes de la realización de la prueba.
- Los sujetos fueron colocados en decúbito sobre una cama no conductora con los pies descalzos, desprovistos de objetos metálicos, las extremidades

superiores separadas 30° del tronco y las extremidades inferiores en abducción de 45°.

- Se colocaron dos electrodos autoadhesivos en la superficie dorsal de la mano izquierda (uno proximal, en el punto medio de la línea que une las epífisis radial y cubital; y otro distal, en la epífisis del tercer metacarpiano a cinco centímetros del anterior), y otros dos en la superficie dorsal del pie ipsilateral (uno proximal, en el punto medio de la línea que une ambos maleolos; y otro distal, sobre la epífisis del tercer metatarsiano a seis centímetros del anterior).

Se realizaron tres determinaciones de impedancia a 1, 5, 10, 50 y 100 kHz, siendo el valor considerado la media de las mismas.

Ecuaciones predictivas utilizadas para el cálculo:

Se han descrito diferentes ecuaciones de regresión que predicen la MLG a partir de los valores de impedancia, edad, peso, talla y sexo. En nuestro estudio, la **Masa libre de grasa** se estimó a partir de la impedancia a 50 kHz, mediante las ecuaciones específicas por sexos validadas por Segal y cols. en un estudio de validación cruzada con 1.567 adultos de 17 a 62 años, con un porcentaje de grasa corporal entre 3 y 56% (Segal 1988).

Varones	$0,00132 \times T^2 - 0,04394 \times R + 0,30520 \times P - 0,16760 \times E + 22,66827$
Mujeres	$0,00108 \times T^2 - 0,02090 \times R + 0,23199 \times P - 0,06777 \times E + 14,59453$

T = Talla (cm); **R** = Resistencia o valor de la impedancia a 50 kHz (Ohms); **P** = Peso (kg); **E** = Edad (años)

La **Masa grasa** se calculó sustrayendo del peso corporal total la cantidad de MLG estimada por IBT:

$$\mathbf{MG} = \text{Peso corporal total} - \text{MLG}$$

El **Agua extracelular** se estimó a partir de los valores de impedancia a 1 kHz, mediante las ecuaciones de Deurenberg desarrolladas sobre 139 sujetos sanos de ambos sexos (*Deurenberg 1995*):

$$\mathbf{AEC (L)} = 0,19528 \times T^2/Z_1 + 0,06265 \times P - 0,02 \times E$$

T = Altura (cm); **Z₁** = Impedancia corporal medida a frecuencia de 1 kHz (Ohms); **P** = Peso corporal (kg); **E** = Edad (años)

3.2. Determinación del gasto energético de reposo

El GER fue determinado utilizando el método de calorimetría indirecta en circuito abierto con canopio, empleando el sistema Datex DELTRATAC^R (DATEX Instrumentation, Helsinki, Finlandia). El GER así determinado se denominó **GER medido**, siendo el coeficiente de variación intra-individuo para la medida del 2,3%. Además del GER medido, se determinó el gasto energético teórico a partir de la ecuación de Harris-Benedict, al que se denominó **GER estimado**. Tanto GER medido como estimado fueron expresados en kilojulios/día (kJ/d).

Principios de la técnica:

La calorimetría indirecta mide el consumo de O₂ y la producción de CO₂ del organismo a partir del intercambio gaseoso pulmonar, siendo éste proporcional a la cantidad de energía que se genera como calor y que resulta de la oxidación de

sustratos (Ferranini 1988). En la variante con canopio, el sujeto respira aire ambiente en una caperuza que le cubre completamente la cabeza, mientras un mecanismo de aspiración a débito constante y conocido extrae del canopio una mezcla de aire y gas espirado, una parte de la cual será derivada hacia unos analizadores de O₂ y CO₂ instalados en el interior del calorímetro. A partir de las concentraciones de O₂ y CO₂ que entran y salen respectivamente de la caperuza, y conociendo el débito de aire que pasa a través del canopio, pueden calcularse el VO₂ y la VCO₂, mediante las siguientes ecuaciones, aplicando la corrección de Haldane:

$$\mathbf{VO_2} = [V_E \times (DO_2 - DCO_2 \times F_{IO_2})] / (1 - F_{IO_2})$$

$$\mathbf{VCO_2} = V_E \times F_{ECO_2}$$

VO₂= Consumo de O₂; **VCO₂** = Producción de CO₂; **V_E**= Flujo de aire espirado; **DO₂**= Diferencia entre las fracciones de O₂ en el aire inspirado y espirado; **DCO₂**= Diferencia entre las fracciones de CO₂ del aire inspirado y espirado; **F_{IO₂}**= Fracción de O₂ del aire inspirado; **F_{ECO₂}**= Fracción de CO₂ del aire espirado

Para realizar estos cálculos es preciso corregir los flujos medidos en condiciones ambiente para condiciones estándar de presión, temperatura y humedad.

El sistema Datex DELTRATAC^R posee un analizador de CO₂ por infrarrojos (rango 0-10% de CO₂) y un analizador de O₂ paramagnético (rango 0-100% de O₂). La medición del flujo se consigue mediante la determinación directa de la producción de CO₂ a través de una cámara de dilución de aire, utilizando un generador de flujo constante. El sistema genera un flujo constante de aire de 40 L/min desde el canopio al aparato, lo que permite determinar de forma continua el consumo de O₂ y la producción de CO₂.

Dado que el sistema se basa en la generación de un flujo constante, su estabilidad a lo largo del tiempo debe calibrarse periódicamente utilizándose para ello la prueba de combustión del etanol (*Lister 1974*). Dicha prueba se basa en que la combustión de una cantidad conocida de etanol produce una cantidad de CO₂ que puede medirse por el sistema y que al ser comparada con la cantidad de CO₂ predicha, permite calcular el flujo del generador de flujo mediante la ecuación:

$$\text{Nuevo flujo} = 1,03 \times (3.801 \text{ mL/mL de CO}_2 \text{ total}) \times \text{antiguo flujo}$$

3.801 mL representa la producción de CO₂ generada por la combustión completa de 5 mL de etanol al 99,5% y a 25°C.

Procedimiento:

Las determinaciones fueron realizadas a las 8:00h, en situación de ayuno y tras 30 minutos en reposo, en todos los sujetos del estudio. Antes de cada una de las determinaciones el sistema de circuito abierto fue calibrado utilizando una mezcla de gas (DATEX/Instrumetarium, Helsinki, Finlandia) con concentraciones de O₂ y CO₂ conocidas (5% del volumen de CO₂ y 95% del volumen de O₂). El VO₂ y la VCO₂ fueron medidos de forma continua durante 35 minutos en un circuito abierto, descartándose los primeros cinco minutos que se consideraban de adaptación al canopio. Durante la realización de la prueba los individuos permanecieron en reposo aunque en situación de vigilia. La precisión de las medidas de flujo fue confirmada periódicamente mediante la prueba de combustión de etanol.

Cálculo del GER determinado por calorimetría indirecta:

A partir del VO_2 y VCO_2 , y de la excreción de N_2 en orina de 24 horas se calculó el GER (**GER medido**) mediante la ecuación de Weir (*Weir 1949*), obtenida a partir de las ecuaciones estequiométricas derivadas de los valores energéticos de cada uno de los nutrientes en bomba calorimétrica:

$$\text{GER (kJ/d)} = 14,98 \times VO_2 + 6,06 \times VCO_2 - 7,42 \times N_2$$

VO_2 = Consumo de O_2 (L/día); VCO_2 = Producción de CO_2 (L/día); N_2 = Excreción de N_2 urinario (g/día)

En aquellos pacientes en los que no pudo disponerse de una correcta recogida de orina de 24 h para la cuantificación del N_2 urinario (un paciente y un control), se calculó el GER mediante la fórmula simplificada de Weir:

$$\text{GER (kJ/d)} = (3,9 \times VO_2 + 1,1 \times VCO_2) \times 1,44$$

VO_2 = Consumo de O_2 (L/día); VCO_2 = Producción de CO_2 (L/día)

Cálculo del GER teórico:

Se han desarrollado diferentes ecuaciones para estimar el metabolismo basal tanto en función de medidas antropométricas (peso, talla o superficie corporal), como en función de la edad y sexo. En nuestro estudio el GER teórico (**GER estimado**) se determinó mediante las ecuaciones de Harris-Benedict publicadas en 1919 a partir de los datos de metabolismo basal obtenidos en 239 sujetos de ambos sexos con edades comprendidas entre 15 y 73 años (*Harris 1919*).

Varones GER (kJ/día) = 13,7516 x P + 500,33 x T - 6,77 x E + 66,473

Mujeres GER (kJ/día) = 9,5634 x P + 184,96 x T - 4,6756 x E + 655,0955

P = Peso (kg); **T** = Talla (m); **E** = Edad (años)

3.3. Determinación de la excreción de N₂ total urinario

En todos los sujetos se determinó la excreción de N₂ en orina de 24 horas mediante el método de Kjeldhal (*Hawk 1931*) que se basa en convertir todo el N₂ de la muestra en N₂ amoniacal, destilarlo en medio alcalino, recogerlo y cuantificarlo mediante volumetría con un ácido (ácido clorhídrico 0,1 N).

Material:

Se precisa de un bloque digestor o dispositivo de calentamiento con unidad de control, un sistema colector de humos, tubos de digestión, soporte y un sistema de destilación por arrastre de vapor (Pro-Nitro^R, J.P. Selecta, Barcelona, España).

Los reactivos empleados incluyen:

- Ácido sulfúrico concentrado al 99,5%
- Hidróxido sódico al 35%
- Catalizador o mezcla catalítica: 80 g de sulfato potásico, 20 g de sulfato de Cu y 2 g de selenio
- Indicador mixto: 0,125 g de rojo de metilo; 0,080 g de azul de metileno disuelto en 100 mL de alcohol etílico
- Solución acuosa de ácido bórico al 4% con indicador mixto
- Ácido clorhídrico 0,1 N factorizado con carbonato sódico

Procedimiento:

Una vez recogida la orina se anotó el volumen total de 24 horas y se extrajeron dos alícuotas de 100 mL que se conservaron a -20°C para el ulterior análisis del N_2 total. Se introdujeron en el tubo digestor 5 mL de orina homogeneizada a la que se añadieron lentamente 5 mL de ácido sulfúrico concentrado, adicionándose posteriormente 3 g de mezcla catalítica, que acelera la reacción al aumentar la temperatura de ebullición del ácido.

Los tubos digestores, herméticamente cerrados, se colocaron dentro del aparato digestor a una temperatura de $300\text{-}350^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos comprobándose la digestión completa de las muestras, observando para ello su transparencia. Tras la ebullición, se retiraron las muestras del digestor y se dejaron enfriar, añadiendo posteriormente 3-4 gotas de fenoftaleína al 1% que actúa como indicador de neutralización del ácido sulfúrico, colocándose el tubo con la muestra en la unidad de destilación. Se añadieron 25 mL de hidróxido sódico al 35% para neutralizar el ácido sulfúrico y conseguir un medio alcalino, adicionándose 25 mL más hasta obtener el viraje del indicador. A continuación se conectó el agua de refrigeración del condensador y se colocó un matraz Erlenmeyer de 250 mL con 50 mL de solución acuosa de ácido bórico al 4%. El ácido bórico debe estar en exceso para que pueda recoger todo el amoníaco que se destila, ya que de otro modo, una vez neutralizado, el amoníaco restante se evaporaría arrojando resultados erróneos.

Se procedió a la destilación calentando la muestra con vapor de agua, considerándose el proceso concluido cuando se recogieron 150 mL de destilado en el matraz con la solución de ácido bórico al 4%. Tras obtener el destilado, se cuantificó volumétricamente la cantidad de N_2 amoniacal con una bureta que previamente había sido enrasada a cero con la solución de ácido clorhídrico 0,1 N. La cuantificación se dio por finalizada cuando la muestra efectuó el viraje de color

verde a rojo burdeos, anotándose la cantidad de ácido clorhídrico consumido para ello, de forma que a mayor volumen de ácido clorhídrico consumido mayor cantidad de N₂ en la muestra.

Todas las determinaciones se realizaron por duplicado, y en aquellos casos en que los valores de ácido clorhídrico consumidos diferían en más de 1 mL entre ambas determinaciones, se repitió de nuevo la valoración del N₂ urinario. En dos individuos (un paciente y un control) la recogida de orina de 24h no fue satisfactoria, por lo que no pudo determinarse la excreción urinaria de N₂.

Cálculo del N₂ urinario:

El cálculo de la cantidad de N₂ en la muestra de orina se realizó a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{Excreción de N}_2 \text{ (mg/mL orina)} = \frac{V_{\text{HCl}} * N * f * P_{\text{N}}}{V_{\text{M}}}$$

V_{HCl} = Volumen de ácido clorhídrico consumido; **N** = Normalidad del ácido clorhídrico; **f** = Factor de corrección para transformar los valores de normalidad de mEq/mL a mg/mL; **P_N** = Peso molecular del N₂; **V_M** = Volumen de la muestra

Una vez cuantificado el N₂ en mg contenido en 1 mL de orina, el N₂ urinario total diario se estimó a partir del volumen total de la orina recogida durante 24 horas, y el resultado fue expresado en g/24 h.

3.4. Estudios de absorción

3.4.1. Prueba de la D-xilosa. La malabsorción a hidratos de carbono se determinó en todos los sujetos mediante sobrecarga oral con 25 g de D-xilosa y

posterior determinación de concentraciones plasmáticas y urinarias (*Craig 1988*). Se consideró la presencia de malabsorción para valores de xilosa plasmática \leq 1,33 mmol/L y/o valores de xilosa urinaria \leq 4 gramos.

Fundamento:

La D-Xilosa es un monosacárido de 5 carbonos normalmente no presente en cantidades significativas en sangre. Cuando se administra por vía oral se absorbe sin cambios tanto en duodeno como en yeyuno por un mecanismo diferente al del resto de los monosacáridos, pasa sin alteración por el hígado y se elimina por los riñones. Su absorción incompleta permite su utilización como método de determinación de malabsorción a carbohidratos.

Material:

El material requerido incluye: pipeta automática de 1 mL, pipeta de vidrio de 5 y 10 mL, baño a 70°C, tubos de vidrio (2 por cada una de las muestras más estándar), tubos de plástico de 5 y 10 mL, dos probetas de 100 mL, un vaso de precipitado con agua destilada y un espectro. Por otra parte, la mayoría de reactivos necesarios se encuentran ya preparados y deben ser rechazados cuando el estándar dé valores de densidad óptica diferentes a los esperados. Incluyen: sulfato de Zn al 5% peso/volumen en agua, hidróxido de Bario 0,3 N, p-bromoanilina y estándar madre.

Procedimiento:

La prueba de la D-xilosa se realizó tras ayuno de 12 horas. Previo al inicio de la prueba se procedió al vaciado de la vejiga para descartar la orina de la noche anterior, y durante la realización de la misma los sujetos permanecieron en ayuno y en situación de reposo. Se procedió a la sobrecarga oral de D-xilosa mediante administración de 25 gramos de D-xilosa disuelta en 250 mL de agua, seguida

inmediatamente de la adición de otros 250 mL para asegurar un flujo urinario de más de 60 mL/h. Tras la sobrecarga los sujetos iniciaron la recogida de orina durante cinco horas, y se procedió a las dos horas, a la extracción de una muestra de suero (4 mL de sangre venosa) con heparina o EDTA como anticoagulante.

La orina recogida fue almacenada y preservada mediante refrigeración o mediante adición de tolueno, y las muestras de sangre congeladas hasta su análisis. Las concentraciones de xilosa en sangre y orina fueron determinadas tratando la orina diluida y un filtrado de la sangre libre de proteínas con p-bromoanilina en un medio ácido. Cuando se calienta con ácido, la xilosa se deshidrata a furfural, capaz de reaccionar con la p-bromoanilina, originando un producto de color rosado.

Las muestras de sangre fueron sometidas inicialmente a un proceso de desproteinización para lo cual se mezcló 1 volumen de suero (5 mL), 7 volúmenes de agua destilada (3,5 mL), 1 volumen de sulfato de Zn (0,5 mL) y 1 volumen de hidróxido de bario 0,3 N (0,5 mL). La mezcla así obtenida fue centrifugada a 3.000 r.p.m durante 10 minutos. Las muestras de orina fueron sometidas a un doble proceso de dilución con agua destilada: dilución 1/20 (0,5 mL de orina + 9,5 mL de agua destilada) y dilución 1/40 (1 mL de la muestra diluida 1/20 + 1 mL de agua destilada). La dilución 1/40 se realizó en previsión de valores de densidad óptica de la dilución 1/20 superiores al límite de lectura del fotómetro.

Posteriormente se pipetearon 0,5 mL del suero tratado, de la orina diluida y del estándar en tubos de vidrios rotulados, depositándose una cantidad similar en otros tubos de vidrio utilizados como blancos. A todos los tubos se les adicionó 2,5 mL de p-bromoanilina. Los tubos rotulados como problema se introdujeron al baño a 70°C durante 10 minutos, mientras los tubos rotulados como blancos se

colocaron en un armario a temperatura ambiente y preservados de la luz. Posteriormente los tubos problema se depositaron junto a los tubos blancos, procediéndose a una incubación durante 70 minutos, período tras el cual se realizó la lectura de las muestras de suero, orina y estándar en un fotómetro (ex. SYVA) a 520 nm, enrasando a 0 con sus respectivos blancos.

Cálculo de resultados:

Las concentraciones de xilosa en sangre y orina se calcularon a partir de las lecturas de absorbancia obtenidas:

a) D-xilosa en sangre:

$$\mathbf{Xilosa} \text{ (mmol/L)} = (\text{Absorbancia muestra/ Absorbancia estándar}) \times 13,22^*$$

$$13,22^* = 20 \times 10 \times 0,0661$$

20 = Concentración del estándar en mg/100 mL; **10** = Factor de dilución del suero pretratado; **0,0661** = Factor de conversión de mg/100 mL a mmol/L

b) D-xilosa en orina:

$$\mathbf{Xilosa} \text{ (g)} = (\text{Absorbancia muestra/Absorbancia estándar}) \times 0,2 \times F \times V$$

0,2 = Concentración del estándar en g/L; **F** = Factor de dilución (20 ó 40); **V** = Volumen de orina recogida en las 5 horas (L)

3.4.2. Prueba del aliento de la trioleína marcada. La absorción a grasas se determinó mediante la prueba del aliento de la trioleína marcada con ^{14}C , calculándose el mayor valor de $^{14}\text{CO}_2$ y la producción acumulada de $^{14}\text{CO}_2$ en el

aire exhalado, que se expresaron como porcentaje de la dosis administrada (*Butler 1981*). Se consideró la presencia de malabsorción para valores $\leq 2\%$ para el pico y/o $\leq 3\%$ para la producción total de $^{14}\text{CO}_2$.

Fundamento:

Se basa en la medida de la cantidad de $^{14}\text{CO}_2$ producido tras la ingestión de ^{14}C -trioleína con una carga de grasas, mediante fijación del aire exhalado y medida de la radiactividad en un contador de centelleo.

Material:

Para su realización se requiere un aparato de soplar, un vaso de tiroides, viales de contaje (cinco por paciente y tres estándar), que contienen 2 mL de Hyamina 1 Molar y 2 mL de etanol, un contador de centelleo y una cápsula de farmacia que contiene una dosis de 2,5 μCi del radiofármaco ^{14}C -Glicerol-Tri-Oleato (^{14}C -Trioleína).

Procedimiento:

Sólo se realizó la prueba de trioleína marcada en el grupo de individuos con infección por el VIH/SIDA, y no en individuos del grupo control, utilizándose como valores para establecer comparaciones entre pacientes y controles, los resultados obtenidos en un grupo de voluntarios sanos que previamente habían participado en la validación de la técnica.

En el día previo a la realización de la prueba los individuos recibían una comida rica en grasas, permaneciendo posteriormente en ayuno durante 12 horas y en el curso de la prueba. Así mismo, durante la realización de la prueba los pacientes permanecían en reposo. Previamente al inicio de la misma se procedió a la evacuación del contenido de orina de la vejiga. A las 8:00h se les administró una

dosis de aceite contenida en un vaso de tiroides compuesta por 15 g de aceite de grano de uva (16,6 mL) y 5 g de aceite de oliva de acidez 0,4% (5,07 mL), junto con una cápsula que contenía 2.5 μCi de trioleína marcada con ^{14}C (Glycerol tri [^{14}C] oleate; Amersham, Little Chalfont, Reino Unido). A continuación se recogieron muestras de aliento en condiciones basales y a las 3, 4, 5 y 6 horas de la administración de la trioleína marcada.

El aire exhalado se hizo pasar por una solución de hidróxido de Hyamina-Etanol (1:1) en un contador de centelleo con un indicador de color que señala la saturación de CO_2 de la hiamina. La radiactividad del aire exhalado [$^{14}\text{CO}_2$] fue medida en un contador de centelleo líquido (Tri-Carb 1500, Packard, Downers Grove, Illinois, EE.UU).

Cálculo de resultados:

Se calculó el valor máximo de $^{14}\text{CO}_2$ (**Trioleína Pico**) y la producción total de $^{14}\text{CO}_2$ (**Trioleína total**) en el aire exhalado, expresándose los resultados como porcentaje de la dosis administrada.

$$\% \text{ Total} = [\text{media de los 4 valores} \times 3 \times 9 \times P / \text{media de estándar} \times A \times 81] \times 100$$

$$\% \text{ Pico} = [\text{valor más alto} \times 9 \times P / \text{media de los estándares} \times A \times 81] \times 100$$

P = Peso (kg); **A** = 2, si el procedimiento ha sido normal; **A** = 1, si los viales contienen la mitad de los reactivos (1 mL de Hyamina + 1 mL de etanol)

3.5. Cuantificación de la carga viral

La concentración plasmática de ARN VIH-1 (carga viral) se cuantificó mediante reacción en cadena de la polimerasa y posterior secuenciación (*Mulder 1994*)

utilizando *kits* comerciales para su determinación (Test AMPLICOR VIH-1 Monitor™, Roche, Branchburg, New Jersey, EE.UU). Los resultados se expresaron como logaritmo de carga viral en copias/mL, siendo el límite de detección inferior de 200 copias/mL.

Fundamento:

AMPLICOR MONITOR para VIH-1 es una prueba de amplificación *in vitro* de ácidos nucleicos para la cuantificación del ARN del VIH de tipo 1 en plasma humano, que amplifica y detecta una secuencia diana de 142 bases, localizada en una región muy conservada del gen gag del VIH, definida por los iniciadores SK431 y SK462, que están biotinilados en el extremo 5'. La cuantificación del ARN del VIH se determina con ayuda del llamado PC, una transcripción no infecciosa de ARN obtenida *in vitro*, con regiones de fijación a los iniciadores idénticas a las de la secuencia diana del VIH-1 y una región única de fijación a las sondas que permite diferenciar el amplicón (producto de la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa) del PC y el amplicón del VIH-1. El PC se incorpora a cada muestra en una cantidad conocida y atraviesa, junto al ARN diana del VIH-1, las mismas fases. La mezcla maestra contiene pares de iniciadores biotinilados específicos para el ácido nucleico diana del VIH-1 y PC.

Procedimiento:

1. Obtención y conservación de las muestras:

Se recogieron muestras de plasma utilizando EDTA como anticoagulante, que se congelaron a -70°C hasta realizar las determinaciones. Se procedió al aislamiento del ARN del VIH mediante lisis de las partículas víricas con un agente caotrópico y precipitación del ARN con alcohol. Con el reactivo de lisis se introdujo en cada muestra un número conocido de moléculas de ARN del PC.

2. Transcripción inversa y amplificación por reacción en cadena de la polimerasa:

La reacción de amplificación se lleva a cabo por medio de la enzima polimerasa *rTth* (ADN-polimerasa termoestable de *Thermus thermophilus*), que en presencia de manganeso y en las condiciones de tampón adecuadas posee una doble actividad como transcriptasa inversa y ADN-polimerasa, lo que permite llevar a cabo tanto la transcripción inversa como la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa en la misma mezcla reactiva.

Las muestras preparadas se añadieron a la mezcla de amplificación en los tubos de reacción y fueron sometidas a calentamiento para permitir que el iniciador descendente se hibridase de forma específica con el ARN diana del VIH y del PC. Posteriormente, en presencia de un exceso de trifosfatos de desoxirribonucleósidos, la polimerasa *rTth* elonga el iniciador ya hibridado para sintetizar una hebra de ADN complementario. A continuación, se calentó la mezcla reactiva para desnaturalizar el híbrido de ARN y ADN complementario y exponer las secuencias diana (del VIH y del PC) a los iniciadores. Cuando la mezcla se enfría el iniciador ascendente se hibrida con la hebra de ADN complementario, la polimerasa *rTth* cataliza la reacción de elongación, y se sintetiza así una segunda hebra de ADN, obteniéndose de esta forma una copia bicatenaria de ADN complementario de la región diana para cada ARN del VIH o del PC. Posteriormente, la mezcla reactiva se calienta de nuevo para separar el ADN bicatenario resultante y exponer las secuencias diana a los iniciadores. Al enfriarse la mezcla, los iniciadores se hibridan con el ADN diana, y en presencia de un exceso de dinucleótido trifosfato, la polimerasa *rTth* elonga los iniciadores hibridados a lo largo del molde diana para sintetizar una molécula bicatenaria de ADN de 142 pares de bases, denominada amplicón. Este proceso se repitió cierto número de veces para duplicar la cantidad de amplicón.

3. Hibridación:

Una vez efectuada la amplificación por PCR, los amplicones del VIH y del PC se desnaturalizan químicamente a ADN monocatenario mediante adición de la solución de desnaturalización. A continuación, se transfirieron a los pocillos de una microplaca, cubiertos con sondas oligonucleotídicas específicas para el VIH (SK102) y el PC (CP35). Los amplicones del VIH y el PC se unen a los pocillos correspondientes mediante hibridación con las sondas de la microplaca. En la microplaca se analizan diluciones seriadas de los amplicones desnaturalizados con el fin de conseguir resultados cuantitativos dentro de un amplio intervalo dinámico.

4. Detección:

Después de la reacción de hibridación se lavó la microplaca para eliminar el material no fijado y se añadió a cada pocillo un conjugado de avidina y peroxidasa de rábano picante (conjugado Av-HRP). El conjugado Av-HRP se une a los amplicones marcados con biotina y capturados por las sondas oligonucleotídicas ligadas a la microplaca. A continuación se lavó de nuevo la microplaca para eliminar el conjugado no ligado y se añadió a cada pocillo una solución de sustrato que contiene peróxido de hidrógeno y 3,3',5,5'-tetrametilbencidina. En presencia del peróxido de hidrógeno, la peroxidasa de rábano picante cataliza la oxidación de la tetrametilbencidina para formar un complejo coloreado. Por último se añadió un ácido débil para detener la reacción y se determinó la densidad óptica a 450 nm en un lector automático de microplacas.

Cuantificación del ARN del VIH:

Los niveles de ARN del VIH en las muestras analizadas se determinaron mediante comparación entre la absorbencia obtenida del PC y la absorbencia del VIH en cada muestra. La densidad óptica de cada pocillo de la microplaca es proporcional

a la cantidad de amplicón del VIH o del PC presente en el pocillo. La densidad óptica total, es proporcional a la cantidad de ARN del VIH o del PC presente en cada reacción de transcripción inversa y amplificación por reacción en cadena de la polimerasa.

La cantidad de ARN del VIH en cada muestra se calculó a partir del cociente entre la densidad óptica total para el VIH y la densidad óptica total para el PC, multiplicado por el número de moléculas de PC introducidas, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{ARN-VIH-1 (Copias/mL)} = \frac{\text{DO total VIH-1}}{\text{DO total PC}} \times \text{Copias PC introducidas/RCP} \times 40$$

Copias PC introducidas/RCP (reacción en cadena de la polimerasa) = valor específico para cada lote del PC; **DO** = Densidad óptica; **40** = factor de conversión que permite convertir el número de copias por RCP a copias por mL de plasma.

3.6. Determinación de las concentraciones plasmáticas de micronutrientes

Las concentraciones plasmáticas de vitaminas A y E fueron determinadas mediante análisis de cromatografía líquida de acuerdo con el método de Bieri y cols. (*Bieri 1979*). Para ello se recogieron las muestras en tubos con EDTA y se conservaron a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el momento de su determinación. Dado que ambas vitaminas son sensibles a la luz, durante el período de procesado, las muestras fueron preservadas de la luz para evitar la degradación. Tras inducir la precipitación con etanol, se procedió a la extracción de las vitaminas mediante hexano y a la inyección de las muestras en la cromatografía líquida. Todas las determinaciones fueron llevadas a cabo en un único laboratorio. El coeficiente de

variación interensayo de la técnica se cifró en 6,9% para la vitamina A y en 9,6% para la vitamina E.

Las concentraciones séricas de Cu y Zn se determinaron mediante espectrometría de absorción atómica en todos los individuos, excepto en un paciente y un individuo del Grupo control, al no disponerse de muestra suficiente. Dichas concentraciones se determinaron en plasma mediante la técnica ICP (Inductively Coupled Plasma). Se emplearon patrones con un 1% de glicerina para obtener una viscosidad similar a la de las muestras (Thermo Jarrell Ash J36). Para ello se descongeló la fracción plasma hasta 20 °C y se procedió a la dilución directa del plasma en agua MilliQ 1/20 (500µL plasma/9,5 mL agua MilliQ). El riesgo de contaminación por Zn era elevado dado que los contenidos eran bajos y cercanos al nivel de detección de la técnica, lo cual podía magnificar el efecto de una contaminación. Con el objeto de minimizar este riesgo se evitó la realización de tratamiento previo de las muestras y únicamente se emplearon blancos de dilución. Todas las determinaciones se realizaron por duplicado y fueron llevadas a cabo en un único laboratorio.

Se consideró la existencia de deficiencia de micronutrientes para concentraciones por debajo del límite inferior del intervalo de referencia: inferior a 500 µg/L para Vitamina A; inferior a 5 µg/mL para Vitamina E; inferior a 0,79 mg/L en varones e inferior a 0,84 mg/L en mujeres para Cu, e inferior a 0,69 mg/L para Zn.

3.7. Otras determinaciones analíticas

Se practicaron extracciones sanguíneas, tras 12 horas de ayuno, en condiciones estandarizadas, a partir de las que se realizaron las determinaciones de los diferentes parámetros hematológicos y bioquímicos según los métodos habituales

en nuestro laboratorio: **Hemograma** (Autoanalizador Coulter Max-M); **Colesterol total y Triglicéridos** (método enzimático CHOD-POD); **Albúmina** (método del Verde de Bromocresol); **Prealbúmina** (inmunoturbidimetría); **Transferrina** (inmunoturbidimetría); **VSG** (eritrosedimentación); y **Ferritina**. Las concentraciones séricas de **PCR** se determinaron por inmunoturbidimetría (Analizador Ilab 9000, Instrumentation Laboratories, Milano, Italy), el **Fibrinógeno** por espectrofotometría (ACL 1000, Instrumentation, Milano, Italy) y los niveles de **β_2 -microglobulina** mediante inmunoenzimoensayo (Ilab 7200, Biokitt, Barcelona, España). Las **subpoblaciones linfocitarias** (CD4, CD8) se determinaron por citometría de flujo (FacScan; Becton-Dickinson, San Jose, California, EE.UU). Las concentraciones plasmáticas de **citoquinas** (TNF- α , INF- α , IL-6 y sTNF-R1) se determinaron mediante la técnica de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) empleando *kits* comerciales (Amersham, Buckinghamshire, UK). Las concentraciones plasmáticas de TNF- α e INF- α fueron determinadas en todos los individuos, las de sTNF-R1 en 9 individuos del Grupo 2, así como en todos los individuos del Grupo 3 y Grupo control, mientras las de IL-6 se determinaron sólo en individuos del Grupo control y en individuos SIDA con infección oportunista.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

La información obtenida fue informatizada en una base de datos que fue analizada utilizando el paquete estadístico SPSS 11.0. Los resultados obtenidos del análisis descriptivo se expresaron como valores medios acompañados de la desviación estándar entre paréntesis [X (DE)]. Se aplicó la prueba de la Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para la comparación de variables cualitativas. Las comparaciones de medias entre grupos fueron analizadas utilizando las pruebas no paramétricas de la U de Mann-Whitney para dos grupos, y Kruskal-Wallis en el

caso de más de dos grupos. Las correlaciones simples se determinaron utilizando el coeficiente de correlación de Pearson en el caso de variables de distribución normal y el coeficiente de correlación de Spearman en variables de distribución no normal. Valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Con objeto de comparar individuos con diferente composición corporal, el GER se ajustó por las diferencias en la MLG entre los individuos. Como el GER está significativamente relacionado con la MLG determinada mediante IBT ($r = 0,80$, $p < 0,001$), el GER residual individual fue calculado mediante un modelo general lineal utilizando la MLG como covariante. El GER resultante o **GER ajustado** para cada individuo fue calculado sumando el GER residual individual al GER medio para la totalidad del grupo.

Para identificar los factores predictores del GER se realizó un análisis de regresión múltiple introduciendo como variables predictoras edad, sexo, MLG, PCR, carga viral y presencia o no de infección oportunista. De la misma forma, con objeto de identificar los factores determinantes de la pérdida de peso, se realizó un análisis de regresión múltiple introduciendo como variables predictoras el GER, la presencia o no de malabsorción, la carga viral y la presencia o no de infecciones oportunistas.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron un total de 50 individuos con infección por el VIH/SIDA, 36 varones y 14 mujeres (edad media de 34,8 años, rango entre 25 y 65 años), y 19 individuos control, 14 varones y 5 mujeres (edad media de 33,2 años, rango entre 27 y 44 años). La distribución por sexos y edad no mostró diferencias significativas entre pacientes y controles.

Los individuos con infección por el VIH/SIDA se dividieron, en función del estadio evolutivo de la enfermedad, en tres grupos homogéneos en cuanto a edad y distribución por sexos (Tabla 12):

- **Grupo 1** (n = 17): individuos VIH-positivos asintomáticos
- **Grupo 2** (n = 16): individuos SIDA sin infección oportunista asociada en el momento del estudio
- **Grupo 3** (n = 17): individuos SIDA con infección oportunista activa en el momento del estudio. En este grupo se incluyeron 4 pacientes con Tuberculosis, 4 con Neumonía por *Pneumocystis carinii*, 6 con Neumonía bacteriana recurrente y 3 con Fiebre de origen desconocido.

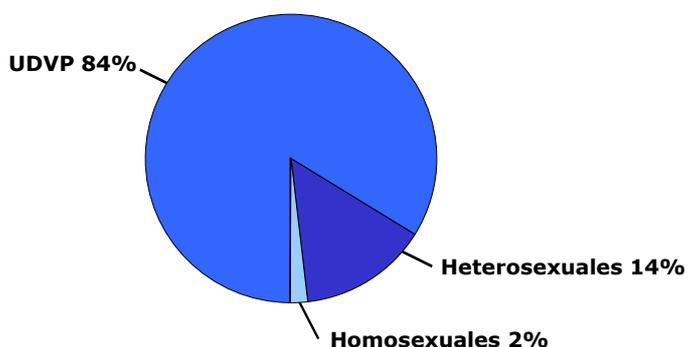
Tabla 12.

Características demográficas de los individuos con infección por el VIH/SIDA.

	GRUPO 1 (n = 17)	GRUPO 2 (n = 16)	GRUPO 3 (n = 17)	TOTAL VIH (n = 50)	CONTROL (n = 19)
Sexo (Varón/Mujer)	13/4	10/6	13/4	36/14	14/5
Edad (años)	34,8 (9,1)	35,2 (9,7)	34,2 (6,9)	34,8 (8,5)	33,2 (4,2)

a) Categorías de transmisión

De los 50 individuos con infección por el VIH/SIDA, en 42 (84%) la vía de contagio fue el uso de drogas por vía parenteral, en 7 (14%) el contacto heterosexual y en 1 individuo (2%), el contacto homosexual (Figura 10).

**Figura 10.**

Distribución de las categorías de transmisión en la muestra.

b) Tratamientos concomitantes

El 64% (n = 32) de los sujetos con infección por el VIH/SIDA recibían tratamiento antirretroviral de acuerdo con los protocolos vigentes, que en el momento de la realización del estudio incluían tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa en monoterapia [AZT, DDI o DDC] o bien, en combinación [AZT + DDI o AZT + DDC]. El 34% (n = 11) de los pacientes estaban en tratamiento en

monoterapia, mientras el 66% (n = 21) recibían una combinación de dos fármacos (Figura 11).

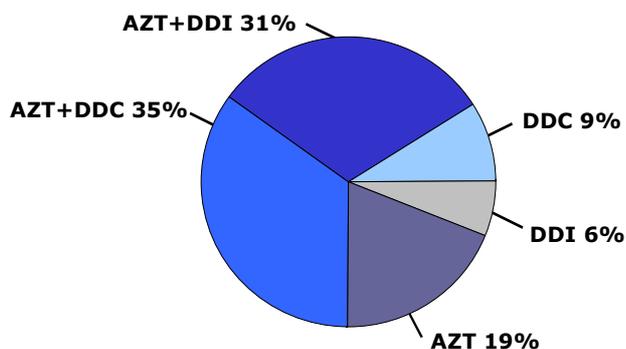


Figura 11.

Distribución de los tratamientos antirretrovirales en los individuos con infección por el VIH/SIDA.

Además, un total de 20 individuos (40%) recibían tratamiento con fluconazol oral como profilaxis antifúngica y/o cotrimoxazol oral o pentamidina inhalada como profilaxis para el *Pneumocystis carinii*. A su vez, un 67% (n = 28) de los individuos UDVP se encontraban en programa de mantenimiento de metadona como tratamiento para deshabituación de su drogadicción.

c) Sintomatología asociada

El 44% (n = 22) de los individuos con infección por el VIH/SIDA presentaban anorexia, mientras sólo el 10% (n = 5) presentaban diarrea (definida como la presencia de más de 3 deposiciones al día). La prevalencia de anorexia aumentó con el estadio evolutivo de la enfermedad [18% (n = 3) para el Grupo 1, 31% (n = 5) para el Grupo 2 y 82% (n = 14) para el Grupo 3], al igual que la prevalencia de diarrea, presente en el 24% de los individuos del Grupo 3. En todos los sujetos con diarrea se practicaron coprocultivos para descartar bacterias enteropatógenas

habituales, y estudio de parásitos, siendo los resultados negativos en todos los casos. Por otra parte, el 54% (n = 27) de los pacientes presentaban co-infección por el virus de la hepatitis C.

d) Situación inmunológica

Los individuos SIDA con y sin infección oportunista (Grupo 3 y 2 respectivamente) presentaron recuentos medios de linfocitos T CD4+ significativamente inferiores ($p < 0,001$), y concentraciones séricas medias de carga viral y β_2 -microglobulina significativamente superiores ($p < 0,005$) con respecto a los individuos VIH asintomáticos (Grupo 1). En cambio, no se observaron diferencias entre los individuos SIDA con y sin infección oportunista, si bien tanto el recuento de linfocitos T CD4+ como las concentraciones plasmáticas de carga viral y β_2 -microglobulina fueron inferiores en los sujetos sin infección oportunista (Tabla 13).

Tabla 13.

Parámetros inmunológicos y virológicos de los individuos con infección por el VIH/SIDA en función del estadio evolutivo.

	GRUPO 1 (n = 17)	GRUPO 2 (n = 16)	GRUPO 3 (n = 17)
CD4+ (células/mm ³)	500,88 (206,99) ^{*†}	86,72 (48,85)	119,15 (155,16)
CD8+ (células/mm ³)	907,47 (388,35) ^{‡#}	535,44 (265,52)	495,42 (343,12)
Cociente CD4+/CD8+	0,60 (0,23) ^{*†}	0,22 (0,18)	0,25 (0,29)
Carga viral (copias/mL)	3,84 (0,94) ^{‡#}	4,81 (1,03)	5,11 (0,86)
β_2-microglobulina (mg/dL)	2,92 (1,34) ^{‡#}	4,30 (1,90)	4,32 (1,65)

* $p < 0,001$; † $p < 0,005$ respecto a Grupo 3

‡ $p < 0,001$; # $p < 0,005$ respecto a Grupo 2

2. ESTADO NUTRICIONAL DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA CONSIDERANDO EL ESTADIO EVOLUTIVO DE LA ENFERMEDAD

2.1. Parámetros antropométricos

La Tabla 14 muestra un resumen de los parámetros antropométricos en la población de estudio. Como puede observarse, el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA presentó valores de los diferentes parámetros antropométricos significativamente inferiores con respecto al Grupo control ($p < 0,001$), siendo los individuos SIDA con infección oportunista los que mostraron mayor alteración de los mismos.

El 86% ($n = 43$) de los pacientes presentó pérdida de peso con respecto al habitual. En general, dicha pérdida fue de rango leve-moderado, con un porcentaje medio del 12,77% (rango de 1,8 a 59,36%), si bien hasta un 14% de los individuos mostraron pérdidas superiores al 20% (Figura 12). En contraposición, ningún sujeto del Grupo control presentó pérdida de peso con respecto al habitual.

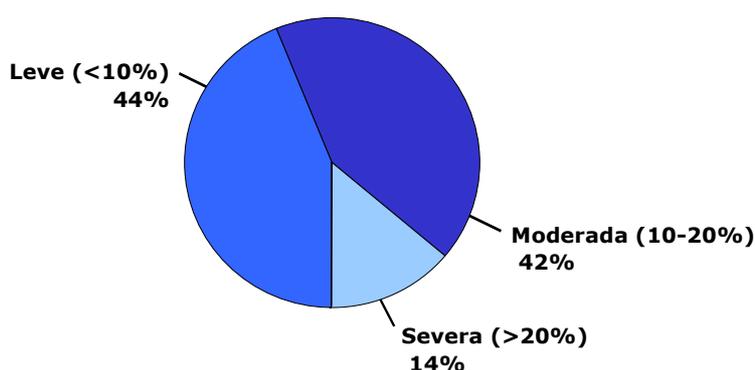


Figura 12.

Grado de pérdida de peso respecto al habitual en individuos con infección por el VIH/SIDA.

La pérdida de peso fue más prevalente y de mayor severidad en individuos SIDA con infección secundaria activa. Todos los sujetos de este grupo presentaron pérdida de peso, frente al 76% (n = 13) de los individuos del Grupo 1 y al 81% (n = 13) de los sujetos del Grupo 2, siendo además dicha pérdida superior al 20%, en el 24% de los individuos (Figura 13).

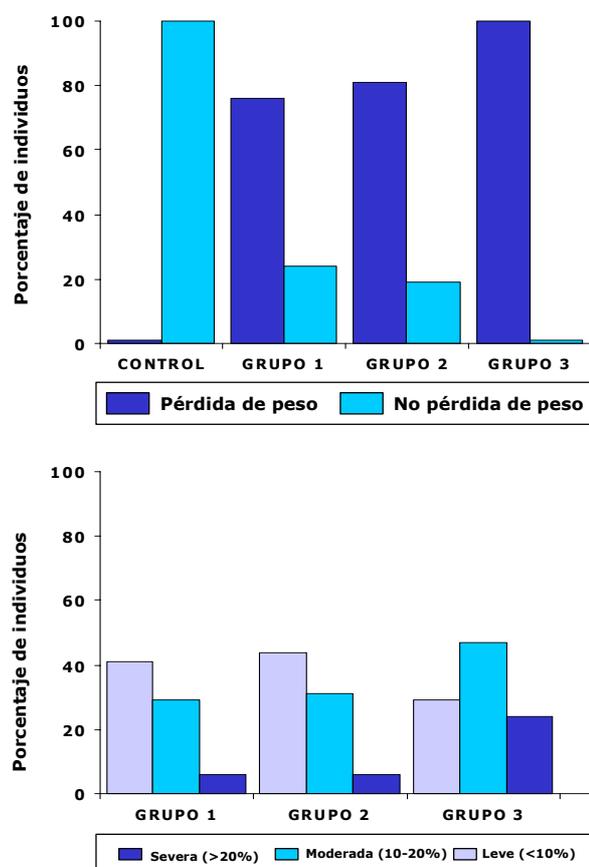
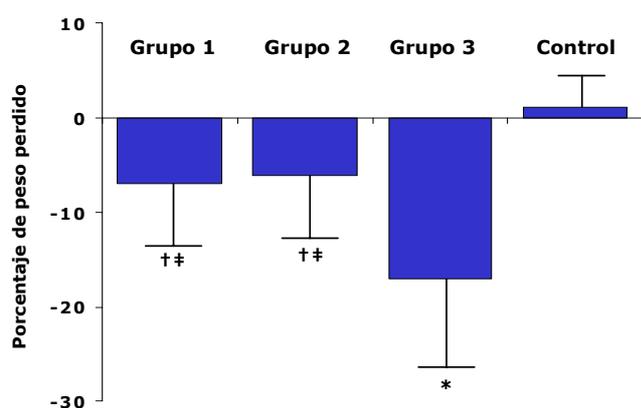


Figura 13.

Prevalencia y severidad de la pérdida de peso respecto al habitual en individuos con infección por el VIH/SIDA y controles.

De la misma forma, los individuos del Grupo 3 presentaron un porcentaje medio de peso perdido respecto al habitual ($17,1 \pm 13,3\%$) (Figura 14), así como una media de pérdida de peso en el último mes ($3,6 \pm 2,4$ kg, rango de 0 a 10 kg) y en los tres últimos meses ($5,2 \pm 3,6$ kg, rango de 0 a 15 kg) significativamente superiores en comparación con los restantes grupos de pacientes (Tabla 14).



*p < 0,001; †p < 0,005 respecto a Grupo control

‡p < 0,005 respecto a Grupo 3

Figura 14.

Porcentaje de peso perdido respecto al habitual en individuos con infección por el VIH/SIDA y controles.

El IMC presentó valores medios en el límite inferior del rango de normalidad en los individuos con infección por el VIH/SIDA ($20,7 \pm 3,6$ kg/m², rango de 15,6 a 30,7 kg/m²), si bien el 38% (n = 19) de ellos mostraron valores inferiores a dicho rango (Figura 15). Considerando el estadio evolutivo, se observaron valores de IMC por debajo del rango de normalidad en el 24% (n = 4) de individuos del Grupo 1, 13% (n = 2) de individuos del Grupo 2 y 77% (n = 13) de los del Grupo 3. En cambio, ningún sujeto del Grupo control presentó valores de IMC por debajo de dicho rango (rango de 19,6 a 29,3 kg/m²).

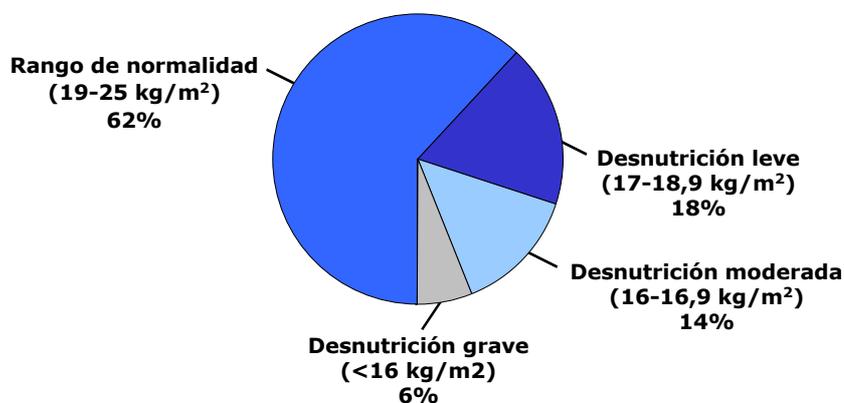


Figura 15.

Distribución de valores del IMC en individuos con infección por el VIH/SIDA.

En comparación con el Grupo control, los valores medios del IMC fueron inferiores en los tres grupos de pacientes ($p < 0,01$ para Grupo 1, p NS para Grupo 2 y $p < 0,001$ para Grupo 3), si bien sólo los sujetos del Grupo 3 mostraron valores en el rango de malnutrición ($18,1 \pm 2,1$ kg/m²), siendo además dichos valores significativamente inferiores a los observados en el resto de sujetos con infección por el VIH/SIDA ($p < 0,01$ respecto al Grupo 1 y $p < 0,001$ respecto al Grupo 2) (Tabla 14).

De la misma forma, en comparación con el Grupo control, los valores medios del PT, PB, AMB y AGB fueron significativamente inferiores en los tres grupos de individuos con infección por el VIH/SIDA, con diferencias también significativas entre individuos del Grupo 3 y los restantes grupos de pacientes (Tabla 14).

Tabla 14.

Parámetros antropométricos en la población de estudio.

	GRUPO 1 (n = 17)	GRUPO 2 (n = 16)	GRUPO 3 (n = 17)	TOTAL VIH (n = 50)	CONTROL (n = 19)
Peso (kg)	58,6 (10,6) ^{*#}	63,2 (12,0) ^{†¶}	51,8 (7,2) [*]	57,7 (10,9) [*]	72,0 (9,2)
Índice de masa corporal (kg/m²)	21,5 (3,5) ^{§¶}	22,5 (3,7) [‡]	18,1 (2,1) [*]	20,7 (3,6) [*]	24,4 (2,4)
Porcentaje de peso perdido respecto al habitual (%)	6,9 (8,3) ^{†¶}	6,2 (9,9) ^{†¶}	17,1 (13,3) [*]	10,2 (11,6) [*]	-1,1 (1,1)
Pérdida de peso último mes (kg)	0,7 (0,9) ^{*‡}	1,7 (2,6) ^{*¶}	3,6 (2,4) [*]	2,1 (2,3) [*]	NP
Pérdida de peso últimos 3 meses (kg)	1,1 (0,9) ^{*‡}	2,6 (2,7) ^{*#}	5,2 (3,6) [*]	2,9 (3,1) [*]	NP
Pliegue tricipital (mm)	8,7 (2,6) [*]	11,3 (5,3) ^{†#}	7,3 (2,9) [*]	9,1 (4,1) [*]	15,8 (5,4)
Perímetro braquial (cm)	24,9 (2,5) ^{*‡}	24,9 (2,9) ^{*‡}	21,5 (2,1) [*]	23,7 (2,9) [*]	29,2 (2,3)
Área muscular del brazo (cm²)	39,5 (7,9) ^{†¶}	36,6 (7,8) ^{§#}	29,6 (5,7) [*]	35,2 (8,3) [*]	47,1 (10,6)
Área grasa del brazo (cm²)	10,3 (3,6) ^{*#}	13,3 (7,1) ^{§¶}	7,5 (3,1) [*]	10,3 (5,3) [*]	20,9 (6,9)

* p < 0,001; †p < 0,005; ‡p < 0,05; §p < 0,01 respecto a Grupo control;

†p < 0,001; #p < 0,05; ¶p < 0,01 respecto a Grupo 3

NP: No pérdida de peso

Con objeto de comparar el estado nutricional de la población de estudio con el conjunto de la población sana, los parámetros antropométricos se compararon con tablas de valores normales para la población de Cataluña en función de la edad y el sexo, determinándose el percentil correspondiente. Todos los individuos del Grupo control mostraron valores de los diferentes parámetros antropométricos dentro del rango de normalidad de la población. En cambio, con respecto a la población de la misma edad y sexo, el peso de los sujetos con infección por el VIH/SIDA fue mayoritariamente inferior, con valores por debajo del percentil 20 en el 66% (n = 33) de los individuos, de los cuáles a su vez, el 66% (n = 22) mostraron valores por debajo del percentil 5, y por tanto en el rango de la desnutrición grave (Figura 16).

El peso se mostró más severamente deprimido en individuos del Grupo 3, con un 83% (n = 14) de sujetos con valores por debajo del rango de normalidad, de los que el 79% presentaban valores en el rango de la desnutrición grave. Sin embargo, un 47% de sujetos VIH-positivos asintomáticos mostraron igualmente valores de peso por debajo del percentil 5. Así mismo, en los individuos con infección por el VIH/SIDA, los percentiles del PT, PB, AMB y AGB mostraron valores por debajo del rango de normalidad en un 28% (n = 14), 80% (n = 40), 76% (n = 38) y 58% (n = 29) de sujetos respectivamente, indicando en general, desnutrición proteico-energética leve-moderada.

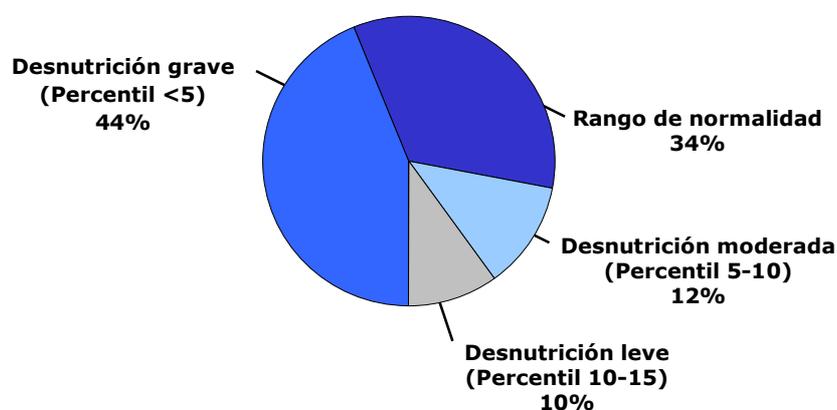


Figura 16.

Distribución de los percentiles de peso en la población de individuos con infección por el VIH/SIDA.

2.2. Parámetros bioquímicos en relación al estado nutricional proteico

Las concentraciones plasmáticas de albúmina, prealbúmina y transferrina mostraron valores en el límite inferior del rango de normalidad en individuos con infección por el VIH/SIDA, si bien un porcentaje importante de sujetos presentó valores inferiores a dicho rango: 50% (n = 25) para albúmina, 26% (n = 13) para prealbúmina y 30% (n = 15) para transferrina. Por el contrario, ningún individuo del Grupo control mostró valores de proteínas viscerales por debajo del rango de normalidad.

La prevalencia, así como la severidad del déficit de proteínas plasmáticas se incrementó con el estadio evolutivo de la enfermedad, siendo mayor en individuos del Grupo 3. El déficit de albúmina se observó en 1 individuo (6%) del Grupo 1, 9 (56%) del Grupo 2 y 15 (88%) del Grupo 3; el de transferrina en 1 individuo (6%) del Grupo 1, 5 (31%) del Grupo 2 y 9 (53%) del Grupo 3; y el de prealbúmina en 3 sujetos (18%) del Grupo 1, 2 (12%) del Grupo 2 y 8 (47%) del Grupo 3 (Figura 17).

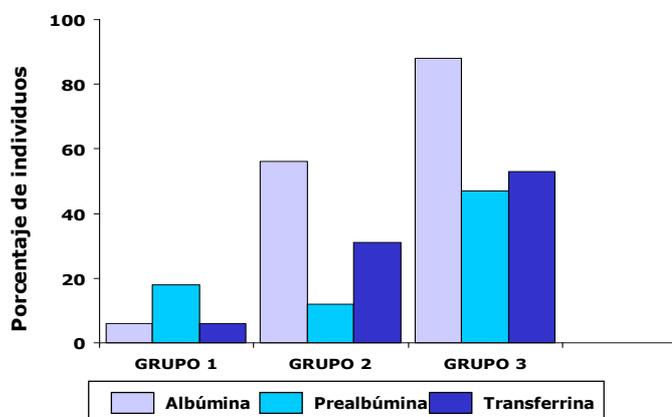


Figura 17.

Prevalencia de deficiencia de proteínas plasmáticas viscerales en individuos con infección por el VIH/SIDA, en función del estadio evolutivo.

En la Tabla 15 se resumen las concentraciones plasmáticas de las proteínas viscerales estudiadas, cuyos valores en el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA fueron significativamente inferiores con respecto al Grupo control ($p < 0,001$). Considerando el estadio evolutivo y en comparación con dicho grupo, las concentraciones séricas medias de albúmina y prealbúmina fueron significativamente inferiores en los tres grupos de pacientes ($p < 0,001$), con valores de albúmina significativamente más descendidos en individuos del Grupo 3 en comparación con los restantes grupos de pacientes ($p < 0,001$ respecto al Grupo 1 y $p < 0,05$ respecto al Grupo 2). Las concentraciones plasmáticas de transferrina fueron significativamente inferiores en ambos grupos de pacientes SIDA, con y sin infección activa, con respecto al Grupo control ($p < 0,001$), así como en comparación al grupo de individuos VIH-positivos asintomáticos ($p < 0,01$ y $p < 0,05$, respectivamente).

Tabla 15.

Concentraciones plasmáticas de proteínas viscerales en la población de estudio.

	GRUPO 1 (n = 17)	GRUPO 2 (n = 16)	GRUPO 3 (n = 17)	TOTAL VIH (n = 50)	CONTROL (n = 19)
Albúmina (g/L)	38,24 (3,75) ^{**\$}	34,56 (5,07) ^{*#}	29,35 (6,02) [*]	34,04 (6,17) [*]	44,21 (1,51)
Prealbúmina (g/L)	0,21 (0,04) [*]	0,21 (0,08) [*]	0,19 (0,16) [*]	0,20 (0,11) [*]	0,28 (0,04)
Transferrina (g/L)	2,66 (0,58) ^{¶\$}	2,12 (0,44) [*]	2,10 (0,61) [*]	2,29 (0,60) [*]	2,87 (0,26)

*p < 0,001 respecto a Grupo Control

†p < 0,001; ¶p < 0,01; #p < 0,05 respecto a Grupo 3

\$p < 0,05 respecto a Grupo 2

2.3. Relación entre parámetros nutricionales antropométricos y bioquímicos

En el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA, las proteínas viscerales se relacionaron negativamente con las pérdidas ponderales y positivamente con los parámetros antropométricos, tal como queda recogido en la Tabla 16. Sin embargo, al considerar separadamente los diferentes grupos de pacientes, los resultados obtenidos fueron dispares, siendo el sentido y significación de las asociaciones variables.

Tabla 16.

Coefficientes de correlación entre parámetros de valoración del estado nutricional.

	Albúmina	Prealbúmina	Transferrina
% Peso perdido	-0,37**	-0,12	-0,33***
Pérdida de peso 1 mes	-0,37**	0,24	-0,28***
Pérdida de peso 3 meses	-0,57*	-0,04	-0,40**
Índice de masa corporal	0,31***	0,22	0,09
Pliegue tricipital	0,15	0,15	0,08
Perímetro braquial	0,57*	0,04	0,23
Área muscular del brazo	0,61*	-0,02	0,24
Área grasa del brazo	0,26	0,10	0,09

*p < 0,001; **p < 0,01; ***p < 0,05

2.4. Relación entre parámetros nutricionales y marcadores pronósticos

Al considerar el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA, se observó una correlación positiva entre recuento de linfocitos T CD4+ y parámetros antropométricos y bioquímicos, con asociaciones significativas para el PB ($r = 0,35$; $p < 0,05$), AMB ($r = 0,34$; $p < 0,05$), transferrina ($r = 0,32$; $p < 0,05$) y albúmina ($r = 0,48$; $p < 0,001$). Así mismo, el recuento de linfocitos T CD4+ se correlacionó negativamente con la pérdida de peso, observándose una asociación significativa con el porcentaje de peso perdido respecto al habitual ($r = -0,37$; $p < 0,01$). Los resultados obtenidos al considerar separadamente los diferentes grupos de pacientes no demostraron asociaciones significativas.

Por su parte, la carga viral se correlacionó negativamente con los parámetros antropométricos y bioquímicos, con asociaciones significativas para el AMB ($r = -0,28$; $p = 0,05$) y la albúmina ($r = -0,31$, $p < 0,05$) en el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA, y para la transferrina en individuos del Grupo 2 ($r = -0,59$, $p < 0,05$). Por el contrario, se correlacionó positivamente con la pérdida de peso a los 3 meses tanto en el conjunto de los individuos VIH-positivos ($r = 0,36$, $p < 0,05$) como en individuos del Grupo 1 ($r = 0,55$; $p < 0,05$), así como con

el porcentaje de peso perdido respecto al habitual ($r = 0,37$; $p < 0,01$) en el conjunto de pacientes (Figura 18).

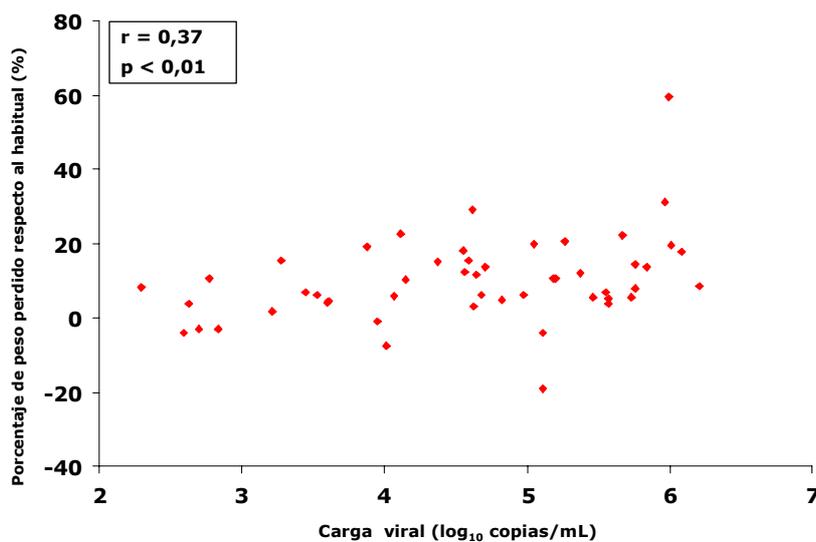


Figura 18.

Correlación entre carga viral y porcentaje de peso perdido respecto al habitual en el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA.

2.5. Concentraciones plasmáticas de micronutrientes

Del total de individuos con infección por el VIH/SIDA estudiados, el 28% ($n = 14$) y el 12% ($n = 6$) respectivamente, presentaron valores inferiores a los rangos de referencia para vitaminas A y E. Considerando la distribución en función del estadio evolutivo, la prevalencia del déficit de vitamina A aumentó desde los estadios iniciales hasta la fases más avanzadas de la enfermedad (18% para Grupo 1; 25% para Grupo 2 y 41% para Grupo 3), mientras la prevalencia del déficit de vitamina E fue similar en los diferentes grupos de pacientes (12% para Grupo 1; 13% para Grupo 2 y 12% para Grupo 3). Ningún individuo del Grupo control presentó concentraciones plasmáticas de vitaminas inferiores al intervalo de referencia.

Respecto a las concentraciones séricas de oligoelementos y en comparación con el Grupo control, el déficit de Zn fue más prevalente en individuos con infección por el VIH/SIDA [34% (n = 17) frente a 11% (n = 2); $p < 0,05$], con incrementos de la prevalencia con la progresión de la enfermedad [24% (n = 4) para Grupo 1; 31% (n = 5) para Grupo 2 y 47% (n = 8) para Grupo 3]. Por el contrario, el déficit de Cu fue menos prevalente en pacientes que en controles [10% (n = 5) frente a 21% (n = 4); NS], siendo la prevalencia aún menor en estadios avanzados de la enfermedad (Figura 19).

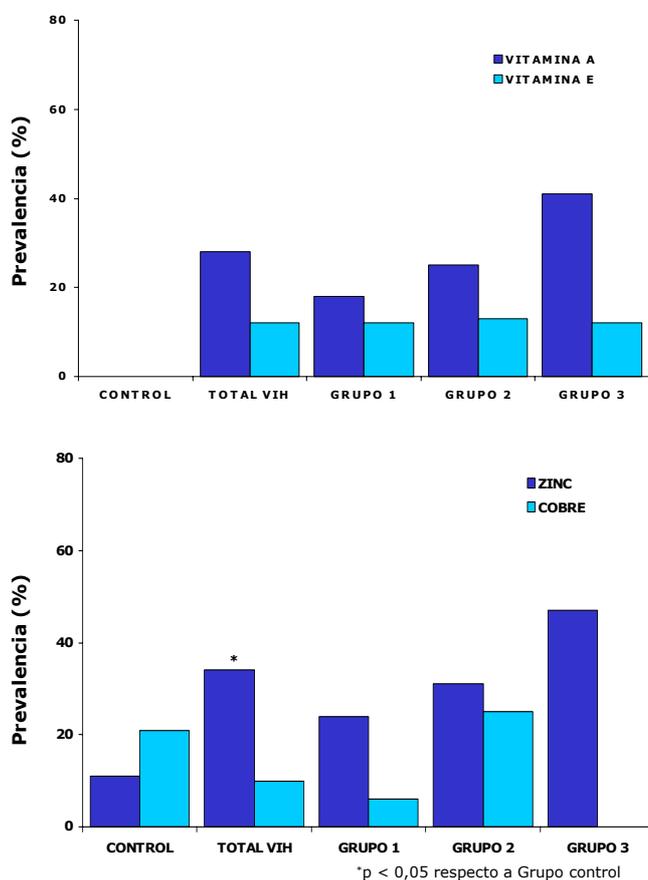


Figura 19.

Prevalencia del déficit de vitaminas y oligoelementos en individuos con infección por el VIH/SIDA en función del estadio evolutivo, y en controles.

La Tabla 17 resume las concentraciones séricas de las vitaminas liposolubles y oligoelementos estudiados. Nuestros pacientes presentaron concentraciones plasmáticas medias de vitaminas A y E significativamente inferiores a las de los sujetos del Grupo control ($p < 0,001$ para vitamina A; $p < 0,05$ para vitamina E), observándose resultados similares con independencia del estadio evolutivo de la enfermedad, salvo en el caso de las concentraciones de vitamina E en individuos del Grupo 3, cuyo valor, aunque inferior con respecto al Grupo control, no mostró diferencias significativas ($8,66 \pm 2,98 \mu\text{g/mL}$ frente a $8,89 \pm 2,15 \mu\text{g/mL}$; NS). Las concentraciones de vitaminas entre los grupos de pacientes no mostraron diferencias, excepto para la vitamina E, cuyas concentraciones en sujetos del Grupo 2 fueron significativamente inferiores con respecto a las de individuos del Grupo 3 ($p < 0,05$).

Los individuos con infección por el VIH/SIDA presentaron concentraciones plasmáticas de Zn no significativamente inferiores con respecto al Grupo control con independencia del estadio evolutivo, sin observarse diferencias intra-grupos. En cambio, las concentraciones séricas de Cu fueron superiores a las de los controles en los tres grupos de pacientes, con diferencias significativas en el Grupo de individuos VIH-asintomáticos ($p < 0,01$) y en el de sujetos SIDA con infección oportunista ($p < 0,001$), los cuáles a su vez presentaban concentraciones de Cu significativamente superiores a las de individuos del Grupo 2 ($p < 0,05$).

Tabla 17.

Concentraciones plasmáticas de vitaminas liposolubles y oligoelementos.

	GRUPO 1 (n=17)	GRUPO 2 (n=16)	GRUPO 3 (n=17)	TOTAL VIH (n=50)	CONTROLES (n=19)
Zinc (mg/L)	0,77 (0,11)	0,71 (0,22)	0,77 (0,23)	0,75 (0,19)	0,78 (0,33)
Cobre (mg/L)	1,31 (0,46) [#]	1,03 (0,40) [*]	1,30 (0,26) ⁺	1,22 (0,39) [#]	0,87 (0,39)
Vitamina A (µg/L)	734,87 (263,70) [#]	729,30 (303,43) [#]	735,72 (550,17) [#]	733,38 (386,96) ⁺	1049,87 (189,21)
Vitamina E (µg/mL)	7,06 (1,83) [§]	6,94 (1,91) ^{#*}	8,66 (2,98)	7,56 (2,40) [§]	8,89 (2,15)

⁺p < 0,001; [#]p < 0,01; [§]p < 0,05 respecto a Grupo control;^{*}p < 0,05 respecto a Grupo 3

3. ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

El análisis de la composición corporal obtenido mediante IBT y recogido en la Tabla 18 muestra una alteración de los compartimentos magro y adiposo en los individuos con infección por el VIH/SIDA, con reducciones significativas tanto de la MLG ($p < 0,001$) como de la MG ($p < 0,01$) respecto al Grupo control. Considerando el estadio evolutivo y en comparación con dicho grupo, la MLG fue significativamente inferior en los tres grupos de pacientes ($p < 0,01$ para Grupo 1; $p < 0,05$ para Grupo 2; y $p < 0,001$ para Grupo 3), mientras la MG mostró valores inferiores en los tres grupos, aunque con diferencias significativas sólo en individuos del Grupo 1 y Grupo 3 ($p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente). Los individuos SIDA con infección oportunista mostraron valores más bajos de ambos parámetros, si bien al comparar entre sí los tres grupos de pacientes, sólo se obtuvieron diferencias significativas para valores de MG entre individuos del Grupo 2 y 3 ($16,3 \pm 6,7$ kg frente a $9,6 \pm 4,9$ kg respectivamente; $p < 0,01$). El contenido de AEC fue significativamente inferior en individuos con infección por el VIH/SIDA en comparación con controles, con independencia del estadio evolutivo ($p < 0,01$ para Grupo 1 y 3; $p < 0,05$ para Grupo 2), sin observarse diferencias en este compartimento corporal entre los diferentes grupos de pacientes.

Tabla 18.

Análisis de la composición corporal.

	GRUPO 1 (n = 17)	GRUPO 2 (n = 16)	GRUPO 3 (n = 17)	TOTAL VIH (n = 50)	CONTROLES (n = 19)
Masa libre de grasa (kg)	45,3 (8,4) [†]	46,9 (8,3) [§]	42,2 (7,1) [*]	44,76 (8,02) [*]	54,85 (8,78)
Masa grasa (kg)	13,2 (5,3) [§]	16,3 (6,7) [†]	9,6 (4,9) [*]	12,97 (6,20) [†]	17,18 (4,04)
Porcentaje masa grasa (%)	22,2 (7,4)	25,2 (7,4)	18,5 (8,9)	21,90 (8,28)	24,01 (5,69)
Agua extracelular (mL)	10,7 (2,1) [†]	11,2 (1,7) [§]	10,2 (2,1) [†]	10,7 (1,9) [†]	13,1 (2,1)

^{*} p < 0,001; [†]p < 0,01; [§]p < 0,05 respecto a Grupo Control[†] p < 0,01; [#] p < 0,05 respecto a Grupo 3

Considerando las diferencias de la composición corporal atribuibles al sexo, las mujeres presentaron mayor disminución de MLG, con mayor conservación del compartimento graso tanto en el conjunto de pacientes como al considerar separadamente cada uno de los grupos, si bien no se observaron diferencias significativas dado el escaso número de mujeres incluidas. Tampoco se observaron diferencias en la composición corporal en función del tipo de infección oportunista.

La presencia de pérdida de peso condicionó una mayor alteración de la composición corporal, de forma que los individuos VIH-positivos que presentaban pérdida de peso mostraron descensos significativamente mayores tanto de la MLG ($43,88 \pm 7,90$ kg frente a $50,28 \pm 6,85$ kg; $p < 0,05$) como de la MG ($12,14 \pm 5,62$ kg frente a $18,09 \pm 7,58$ kg; $p < 0,05$), si bien no se observaron diferencias en función de la severidad de la pérdida de peso.

4. LÍPIDOS PLASMÁTICOS

En la Tabla 19 se resumen las concentraciones plasmáticas de colesterol total y triglicéridos. Los individuos con infección por el VIH/SIDA mostraron, respecto al Grupo control, concentraciones séricas de colesterol total significativamente inferiores ($p < 0,001$ para Grupo 1 y 2; $p < 0,01$ para Grupo 3) y concentraciones plasmáticas de triglicéridos significativamente superiores ($p < 0,05$ para Grupo 1; $p < 0,001$ para Grupo 2 y 3), con independencia del estadio evolutivo. Los valores de colesterol total no mostraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes, si bien los individuos SIDA con infección oportunista presentaron las concentraciones más elevadas. Por el contrario, se observó un incremento progresivo de las concentraciones séricas de triglicéridos en función del estadio

evolutivo, con valores significativamente inferiores en individuos VIH-asintomáticos, respecto a los restantes grupos ($p < 0,05$ respecto a Grupo 2 y 3).

Tabla 19.

Concentraciones plasmáticas de colesterol total y triglicéridos en la población de estudio.

	GRUPO 1 (n = 17)	GRUPO 2 (n = 16)	GRUPO 3 (n = 17)	TOTAL VIH (n = 50)	CONTROL (n = 19)
Colesterol	4,19	4,09	4,52	4,27	5,35
(mmol/L)	(0,86)*	(1,08)*	(1,68)#	(1,25)*	(0,84)
Triglicéridos	1,34	1,83	2,41	1,86	0,91
(mmol/L)	(0,86) ^{+&†}	(0,84)*	(2,44)*	(1,58)*	(0,64)

* $p < 0,001$; # $p < 0,01$; † $p < 0,05$ respecto a Grupo control

& $p < 0,05$ respecto a Grupo 3

† $p < 0,05$ respecto a Grupo 2

No se observaron diferencias en las concentraciones de lípidos plasmáticos en función de la presencia o no de pérdida de peso, si bien aquellos individuos con pérdida de peso presentaban concentraciones inferiores de colesterol total ($4,23 \pm 1,25$ mmol/L frente a $4,55 \pm 1,24$ mmol/L) y superiores de triglicéridos ($1,87 \pm 1,65$ mmol/L frente a $1,76 \pm 1,22$ mmol/L). Tampoco se observó correlación entre dichas concentraciones y el porcentaje de peso perdido, ni en el conjunto de pacientes ni en cada uno de los diferentes grupos.

Las concentraciones plasmáticas de triglicéridos se correlacionaron positivamente con las concentraciones circulantes de INF- α tanto en el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA ($r = 0,38$; $p = 0,007$), como en el grupo de individuos SIDA con infección oportunista ($r = 0,49$; $p < 0,05$). En cambio, no se demostró relación entre hipertrigliceridemia y concentraciones plasmáticas de TNF- α , si bien éstas sólo fueron detectables en el 32% de los pacientes.

5. METABOLISMO ENERGÉTICO

5.1. GER e influencia del estadio evolutivo de la enfermedad

En la Tabla 20 se resumen los valores del GER determinado por calorimetría (GER medido), GER estimado a partir de la ecuación de Harris-Benedict (GER estimado) y GER ajustado por la MLG (GER ajustado). La MLG se demostró como la mejor variable predictiva para estimar el GER tanto en el conjunto de la población como en cada uno de los diferentes grupos de pacientes (Figura 20), de forma que se calculó el GER ajustando por la MLG mediante la aplicación de un análisis de regresión lineal, con objeto de corregir las diferencias en el GER atribuibles a las diferencias en la composición corporal.

Figura 20.

Regresión entre GER y masa libre de grasa.

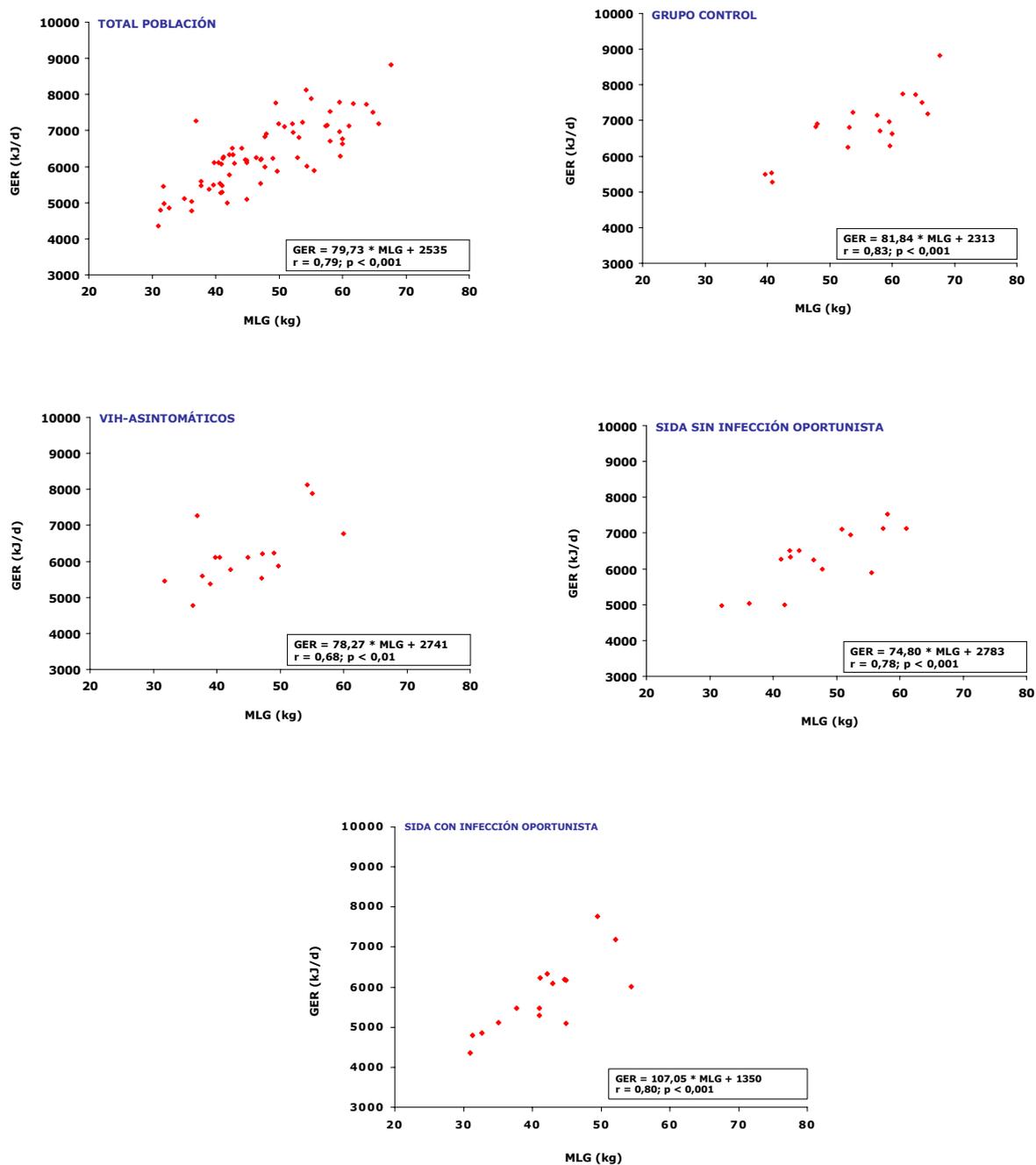


Tabla 20.

GER en función del estadio evolutivo de la enfermedad.

	GRUPO 1 (n=17)	GRUPO 2 (n=16)	GRUPO 3 (n=17)	TOTAL VIH (n=50)	CONTROL (n=19)
GER medido (kJ/d)	6291,7 (963,9)	6294,0 (793,2)	5861,6 (932,1) [§]	6146,2 (906,8) [§]	6802,1 (862,7)
GER ajustado (kJ/d)	6466,8 (704,3)	6344,3 (496,5)	6289,2 (589,9)	6366,9 (597,3)	6220,4 (478,2)
GER estimado (kJ/d)	6017,7 (774,5) [§]	6217,3 (807,3) [*]	5683,9 (541,2) ⁺	5968,1 (734,9) ⁺	6862,1 (792,7)
GER medido/GER estimado (%)	104,9 (12)	101,6 (9,5)	102,8 (9,2)	103,1 (10,5)	99,2 (6,7)

⁺p < 0,001; [§]p < 0,01; ^{*}p < 0,05 respecto al Grupo control;

En los tres grupos de pacientes, el GER medido fue no significativamente superior al estimado con incrementos del 5% en el Grupo 1, 2% en el Grupo 2 y 3% en el Grupo 3. Sin embargo, ambos parámetros mostraron una asociación significativa tanto en la totalidad de la población ($r = 0,79$; $p < 0,001$) como en el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA ($r = 0,74$; $p < 0,001$), manteniéndose dicha asociación al considerar separadamente cada uno de los grupos de pacientes ($r = 0,66$; $p < 0,005$ para Grupo 1; $r = 0,74$; $p < 0,001$ para Grupo 2 y $r = 0,86$; $p < 0,001$ para Grupo 3).

Tanto el GER medido como el estimado fueron significativamente inferiores respecto a controles en los individuos con infección por el VIH/SIDA ($p < 0,01$ y $p < 0,001$ respectivamente). El GER medido fue inferior en los tres grupos de pacientes, si bien sólo los individuos SIDA con infección secundaria activa mostraron valores significativamente descendidos ($5861,6 \pm 932,1$ kJ/d frente a $6802,1 \pm 862,7$ kJ/d; $p < 0,01$). En cambio, el GER estimado fue significativamente inferior con respecto a controles en todos los grupos de pacientes ($p < 0,01$ para Grupo 1; $p < 0,05$ para Grupo 2 y $p < 0,001$ para Grupo 3). Con respecto al Grupo control, en valores absolutos, el GER medido mostró descensos del 8% para individuos del Grupo 1 y 2, y del 14% para individuos del Grupo 3, mientras que cuando dicho parámetro se expresó como porcentaje del estimado ($\text{GER}_{\text{medido}}/\text{GER}_{\text{estimado}}$), se observaron incrementos no significativos en los tres grupos de pacientes (5%, 2% y 3% para Grupo 1, 2 y 3 respectivamente) sin diferencias entre ellos, si bien el estado metabólico de los sujetos fue muy heterogéneo.

Tras corregir los valores del GER por las diferencias en la composición corporal, el GER ajustado fue no significativamente superior en los tres grupos de pacientes con respecto al Grupo control, con incrementos del 4%, 2% y 1% para el Grupo

1, 2 y 3 respectivamente. El GER ajustado no mostró diferencias significativas entre grupos, si bien al igual que el GER medido, presentó valores inferiores en individuos SIDA con infección oportunista, con descensos del 3% respecto a sujetos VIH-asintomáticos y del 1% respecto a individuos SIDA sin infección asociada.

5.2. Estado metabólico de la población estudiada

En base a la relación entre GER medido y estimado, los sujetos se clasificaron en hipometabólicos (GER medido/GER estimado < 90%), normometabólicos (GER medido/GER estimado 90-110%) o hipermetabólicos (GER medido/GER estimado \geq 110%) (Figura 21). La mayoría de individuos con infección por el VIH/SIDA con independencia del estadio evolutivo, así como la mayoría de sujetos del Grupo control se clasificaron como normometabólicos (70% y 89% respectivamente), siendo el porcentaje de individuos hipometabólicos similar en ambos grupos (6% de los pacientes frente al 5% de los controles) y el de sujetos hipermetabólicos superior entre los pacientes (24% frente al 5%). No se observaron diferencias entre los grupos de pacientes en el porcentaje de sujetos hipermetabólicos (24%, 19% y 29% para Grupo 1, 2 y 3 respectivamente), mientras el porcentaje de individuos hipometabólicos fue diferente entre sujetos VIH-asintomáticos e individuos SIDA (0% para Grupo 1, 13% para Grupo 2 y 6% para Grupo 3).

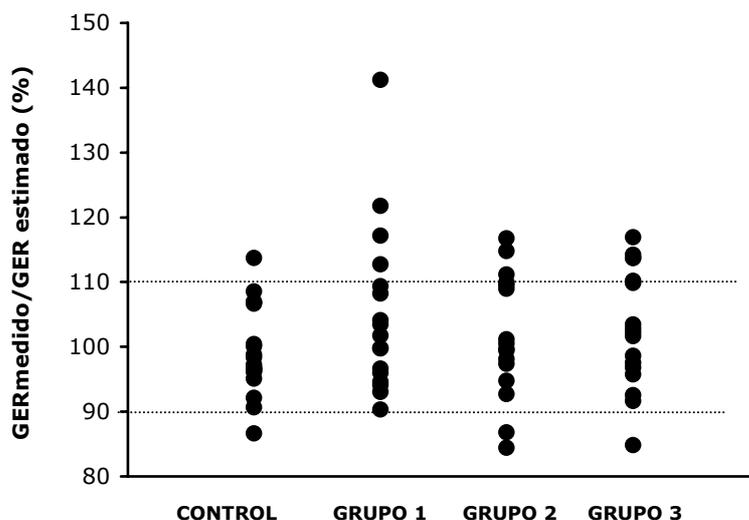


Figura 21.

Valores individuales de las determinaciones del GER en los grupos.

5.3. Relación entre metabolismo energético y marcadores de progresión

Las concentraciones plasmáticas de carga viral y β_2 -microglobulina, así como el recuento de linfocitos T CD4+ no presentaron diferencias en función del estado metabólico, si bien los individuos clasificados como hipometabólicos mostraron menor recuento de linfocitos T CD4+ y mayores concentraciones de carga viral y β_2 -microglobulina (Tabla 21).

Tabla 21.

Marcadores de progresión en individuos con infección por el VIH/SIDA, en función del estado metabólico.

	HIPO- METABÓLICOS (n = 3)	NORMO- METABÓLICOS (n = 35)	HIPER- METABÓLICOS (n = 12)
CD4+ (células/mm ³)	65,30 (45,71)	243,83 (229,51)	266,53 (300,31)
Carga viral (copias/mL)	5,49 (0,30)	4,62 (1,07)	4,25 (1,12)
β_2-microglobulina (mg/dL)	3,95 (1,50)	3,93 (1,99)	3,54 (0,79)

Por otra parte, en el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA, el GER medido se correlacionó negativamente ($r = -0,33$; $p < 0,05$) con la carga viral, si bien la asociación fue débil, de forma que al considerar separadamente los grupos de pacientes los resultados no fueron significativos pese a mantenerse el sentido de la asociación. No se observó correlación entre carga viral y GER ajustado (Figura 22).

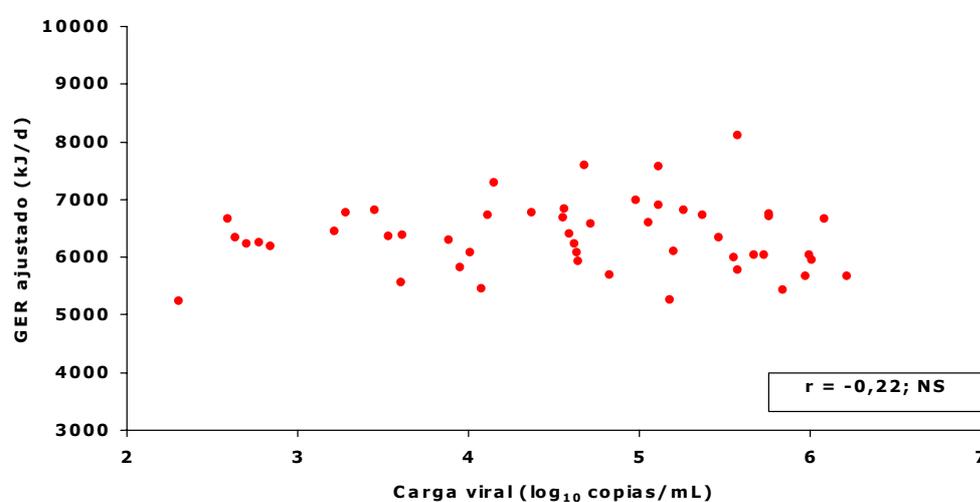
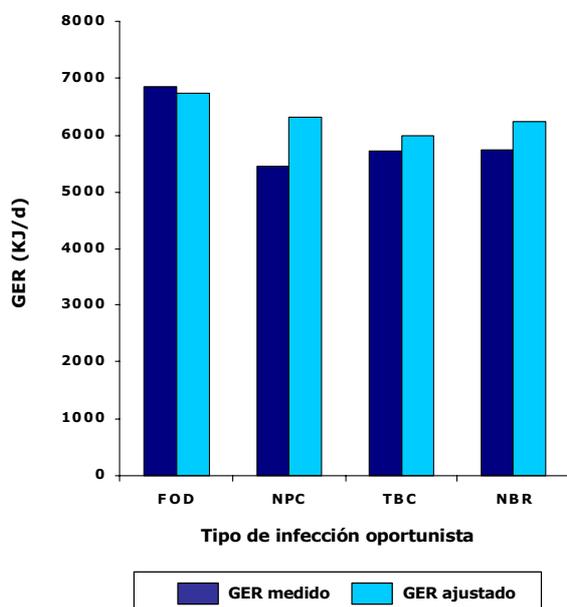


Figura 22.

Relación entre GER ajustado y carga viral en el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA.

5.4. Relación entre GER e infección oportunista

En presencia de infección oportunista los individuos presentaron un menor GER tanto medido ($5861,6 \pm 932,1$ kJ/d frente a $6292,8 \pm 871,5$ kJ/d) como ajustado ($6289,2 \pm 589,92$ kJ/d frente a $6406,91 \pm 606,2$ kJ/d), aunque las diferencias no fueron significativas. Tampoco se observaron diferencias en ambos parámetros en función del tipo de infección oportunista, si bien fueron los pacientes con fiebre de origen desconocido los que mostraron un GER más elevado ($6853,29 \pm 584,81$ kJ/d para GER medido y $6740,54 \pm 314,17$ kJ/d para GER ajustado) (Figura 23).



FOD: Fiebre de origen desconocido; **NPC:** Neumonía por *Pneumocystis carinii*;
TBC: Tuberculosis; **NBR:** Neumonía bacteriana recurrente por germen habitual.

Figura 23.

GER en función del tipo de infección oportunista secundaria.

5.5. Determinantes del GER

Se realizó un análisis de regresión múltiple en el que se introdujeron las siguientes variables: edad, sexo, IMC, pérdida de peso, albúmina, MLG, MG, recuento de linfocitos T CD4+, carga viral, citoquinas, parámetros de absorción e infección oportunista. De todas estas variables, sólo la MLG fue determinante de la variabilidad del GER medido por calorimetría directa, en el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA ($p < 0,05$). Sin embargo, ninguna de ellas fue predictor del GER ajustado por la MLG.

6. ABSORCIÓN INTESTINAL

6.1. Parámetros de absorción

Los individuos con infección por el VIH/SIDA mostraron, con respecto a controles, una alteración de la absorción para grasas e hidratos de carbono (Tabla 22). Un porcentaje elevado de pacientes presentó valores de los parámetros de absorción por debajo del rango de referencia [52% (n = 26) para xilosa en orina, 16% (n = 8) para xilosa en sangre, 42% (n = 21) para trioleína total y 28% (n = 14) para trioleína pico], en contraste con individuos del Grupo control, ninguno de los cuáles mostraron valores por debajo de dicho rango. En comparación con el Grupo control, los individuos con infección por el VIH/SIDA, con independencia del estadio evolutivo, presentaron valores medios significativamente inferiores de xilosa urinaria, trioleína pico y trioleína total ($p < 0,001$). Las concentraciones séricas de xilosa, aunque inferiores en todos los grupos de pacientes, sólo mostraron diferencias significativas en los individuos del Grupo 3 ($p < 0,05$). Considerando el estadio evolutivo, los sujetos SIDA con infección oportunista presentaron mayor alteración de los parámetros de absorción, con concentraciones de xilosa en sangre y orina inferiores, y concentraciones de trioleína pico y total en el aire exhalado significativamente inferiores respecto a los restantes grupos.

Tabla 22.

Sumario de los parámetros de absorción en la población de estudio.

	GRUPO 1 (n = 17)	GRUPO 2 (n = 16)	GRUPO 3 (n = 17)	TOTAL VIH (n = 50)	CONTROL (n = 19)
Xilosa en orina de 5 horas (g)	5,12 (3,12)*	3,68 (2,39)*	2,97 (2,12)*	3,93 (2,69)*	10,01 (3,27)
Xilosa en sangre (mmol/L)	2,74 (0,92)	2,82 (1,41)	2,13 (1,19) [†]	2,56 (1,20)	2,98 (0,36)
Trioleína pico (%)	7,29 (3,44) [¶]	5,50 (4,16) ^{*+}	3,06 (2,19)*	5,28 (3,73)*	14,00 (4,09)
Trioleína total (%)	5,00 (1,94) ^{**}	4,80 (2,27) ^{*+}	2,99 (1,73)*	4,25 (2,15)*	10,64 (3,71)

* p < 0,001; † p < 0,05 respecto a Grupo control

¶ p < 0,001; ‡ p < 0,01; † p < 0,05 respecto a Grupo 3

La alteración de una o las dos pruebas de absorción realizadas definió la presencia de malabsorción. El 68% (n = 34) de los individuos con infección por el VIH/SIDA presentaron malabsorción. De ellos, el 54% (n = 27) presentaron sólo malabsorción a hidratos de carbono; el 42% (n = 21) sólo malabsorción a grasas y el 28% (n = 14) malabsorción a grasas e hidratos de carbono. No se observaron diferencias entre los grupos de pacientes, si bien tanto la frecuencia como la severidad de la malabsorción aumentaron con el estadio evolutivo de la enfermedad (Figura 24), observándose en el 53% (n = 9) de los individuos del Grupo 1, 69% (n = 11) de los individuos del Grupo 2 y 82% (n = 14) de los sujetos del Grupo 3.

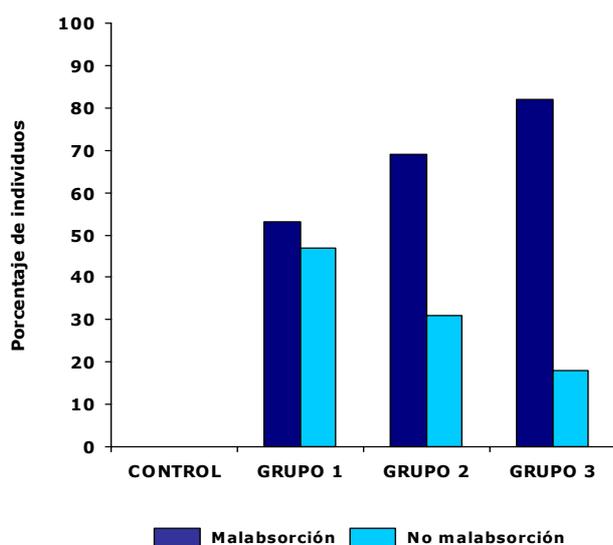


Figura 24.

Frecuencia de distribución de la malabsorción en función del estadio evolutivo.

En el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA se observó una asociación entre parámetros de absorción y marcadores pronósticos y de progresión de la enfermedad, de forma que la trioleína pico, trioleína total y xilosa en orina se correlacionaron positivamente con el recuento de linfocitos T CD4+ ($r = 0,49$, $p < 0,001$; $r = 0,36$, $p < 0,01$; $r = 0,37$, $p < 0,01$, respectivamente) y negativamente con la carga viral ($r = -0,57$, $p < 0,001$; $r = -0,49$, $p < 0,01$; $r = -$

0,28, $p < 0,05$, respectivamente) (Figura 25). Considerando separadamente los grupos de pacientes, la asociación se mantuvo entre carga viral y trioleína total en individuos del Grupo 1 ($r = -0,51$; $p < 0,05$), carga viral y trioleína pico ($r = -0,54$; $p < 0,05$) en individuos del Grupo 2, y entre recuento de linfocitos T CD4+ y trioleína pico ($r = 0,72$; $p < 0,001$) en individuos del Grupo 3.

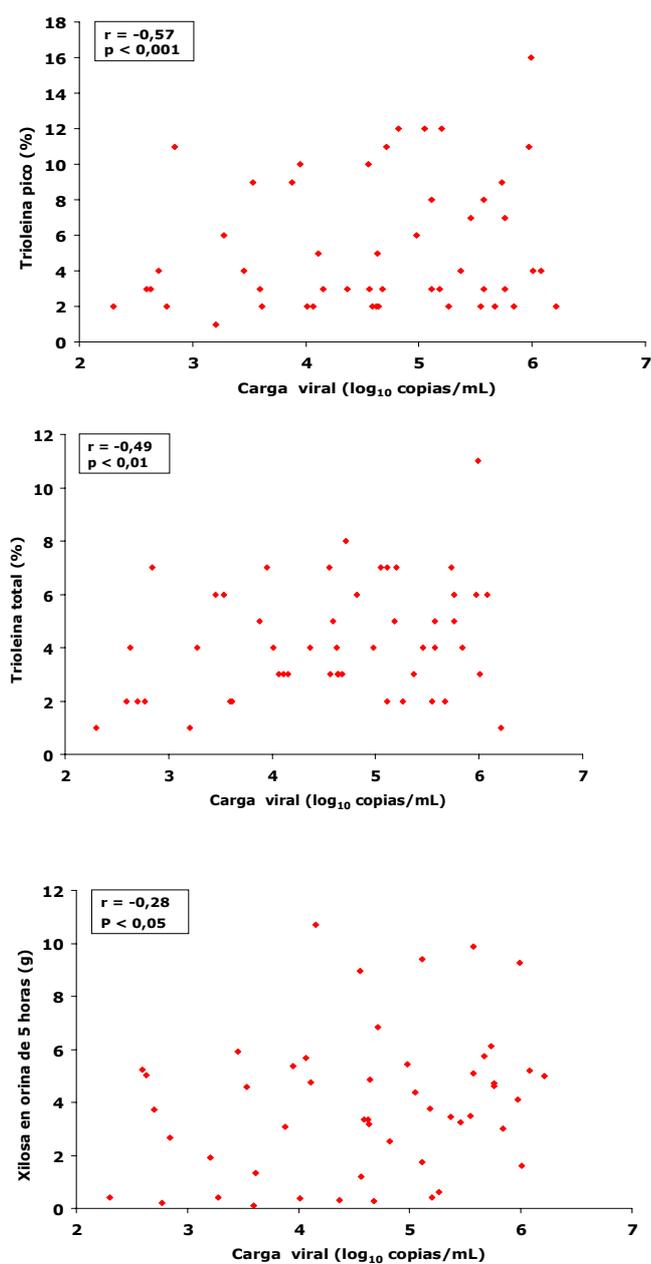


Figura 25.

Relación entre carga viral y parámetros de absorción en el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA.

6.2. Efecto de la presencia o no de malabsorción en el estado nutricional y composición corporal

Los pacientes fueron reclasificados *a posteriori* en dos grupos en base a la presencia o ausencia de malabsorción. Ambos grupos fueron homogéneos con respecto a la edad y distribución por sexos, tal como se recoge en la Tabla 23. Los pacientes con malabsorción mostraron concentraciones mayores de VIH-ARN plasmático ($4,74 \pm 1,04$ frente a $4,26 \pm 1,12 \log_{10}$ copias/mL) y recuentos medios de linfocitos T CD4+ inferiores respecto a los pacientes sin malabsorción, si bien las diferencias no fueron significativas.

Tabla 23.

Características de la población en función de la presencia o no de malabsorción

	MALABSORCIÓN (n = 34)	SIN MALABSORCIÓN (n = 16)
Sexo (Varón/Mujer)	27/7	9/7
Edad (años)	33,8 (7,3)	36,7 (10,5)
CD4+ (células/mm ³)	188,1 (211,1)	345,8 (276,4)
Carga viral (copias/mL)	4,74 (1,04)	4,26 (1,12)

Los pacientes con malabsorción presentaron una mayor alteración del estado nutricional, tanto en comparación con el Grupo control como con respecto a pacientes sin malabsorción (Tabla 24). Con respecto al Grupo control, el IMC fue inferior en ambos grupos de pacientes, aunque con diferencias significativas sólo en individuos con malabsorción ($p < 0,001$), los cuáles a su vez, presentaron un IMC significativamente inferior respecto a individuos sin malabsorción ($p < 0,05$). Así mismo, la pérdida de peso fue más prevalente (91% de los pacientes con malabsorción, 75% de los pacientes sin malabsorción; NS) y de mayor severidad en presencia de malabsorción, siendo el porcentaje medio de peso perdido con respecto al habitual ($11,3 \pm 12,2\%$ frente a $7,7 \pm 10,2\%$; NS) y los cambios

ponderales en el último ($2,4 \pm 2,6$ kg frente a $1,2 \pm 1,5$ kg; NS) y en los tres últimos meses ($3,3 \pm 2,7$ kg frente a $2,1 \pm 3,7$ kg; NS) más acusados en individuos con malabsorción. A su vez, los valores medios de los parámetros nutricionales fueron significativamente inferiores respecto al Grupo control con independencia de la presencia o no de malabsorción, si bien los sujetos con malabsorción presentaron valores inferiores de los mismos, con diferencias significativas para PT ($p < 0,01$), AGB ($p < 0,01$) y albúmina ($p < 0,05$).

En el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA se observó una asociación entre parámetros de absorción y parámetros de valoración del estado nutricional, siendo la trioleína total el parámetro que mejor se correlacionó, observándose asociaciones positivas con el peso ($r = 0,37$; $p < 0,01$), IMC ($r = 0,33$; $p < 0,05$), PT ($r = 0,30$; $p < 0,05$), PB ($r = 0,38$; $p < 0,01$), AMB ($r = 0,29$; $p < 0,05$), AGB ($r = 0,35$; $p < 0,05$) y albúmina ($r = 0,34$; $p < 0,05$). Al considerar separadamente los grupos de pacientes se obtuvieron resultados heterogéneos con asociaciones no significativas.

Tabla 24.

Parámetros antropométricos y bioquímicos en función de la presencia o no de malabsorción

	MALABSORCIÓN (n = 34)	SIN MALABSORCIÓN (n = 16)	CONTROL (n = 19)
Peso (kg)	56,0 (10,0) [†]	61,4 (12,4) [¶]	72,1 (9,2)
Índice de masa corporal (kg/m²)	19,8 (2,9) ^{†*}	22,7 (4,2)	24,4 (2,3)
Porcentaje de peso perdido respecto al habitual (%)	11,3 (12,2) [†]	7,7 (10,2) [†]	-1,1 (1,1)
Pérdida de peso último mes (kg)	2,4 (2,6) [†]	1,2 (1,5) [†]	NP
Pérdida de peso 3 últimos meses (kg)	3,3 (2,7) ^{†*}	2,1 (3,7) [†]	NP
Pliegue Tricipital (mm)	7,9 (3,6) ^{†§}	11,4 (4,1) [†]	15,8 (5,4)
Perímetro Braquial (cm)	23,2 (2,8) [†]	24,9 (3,1) [†]	29,2 (2,3)
Área muscular del brazo (cm²)	8,7 (21,8) [†]	18,7 (32,6) [†]	55,1 (58,5)
Área grasa del brazo (cm²)	8,8 (4,2) ^{†§}	13,5 (6,1) [†]	20,9 (6,9)
Albúmina (g/L)	32,9 (5,7) ^{†*}	36,3 (6,7) [†]	44,2 (1,5)
Prealbúmina (g/L)	0,20 (0,1) [†]	0,21 (0,0) [†]	0,28 (0,1)
Transferrina (g/L)	2,32 (0,7) [†]	2,23 (0,4) [†]	2,87 (0,3)

[†]p < 0,001; [¶]p < 0,05; [†]p < 0,01 respecto a Grupo control[§]p < 0,01; ^{*}p < 0,05 respecto a pacientes sin malabsorción

NP: No pérdida de peso

La prevalencia del déficit de micronutrientes no mostró diferencias en función de la presencia o no de malabsorción (32% frente 19% para vitamina A; 8% frente 19% para vitamina E; 32% frente a 36% para Zn y 8% frente 13% para Cu; NS), siendo además las concentraciones plasmáticas de micronutrientes no significativamente diferentes entre ambos grupos, con independencia del estadio evolutivo de la enfermedad (Tabla 25).

Tabla 25.

Valores de vitaminas liposolubles y oligoelementos en función de la presencia o no de malabsorción.

	MALABSORCIÓN (n = 34)	SIN MALABSORCIÓN (n = 16)	CONTROL (n = 19)
Zinc (mg/L)	0,75 (0,22)	0,76 (0,13)	0,78 (0,33)
Cobre (mg/L)	1,22 (0,36)*	1,21 (0,48)#	0,87 (0,39)
Vitamina A (µg/L)	720,7 (429,6)*	760,4 (286,4)\$	1049,87 (189,21)
Vitamina E (µg/mL)	7,8 (2,5)	7,1 (2,1)#	8,9 (2,5)

*p < 0,001; #p < 0,05; \$p < 0,01 respecto a Grupo control

El análisis de la composición corporal tampoco demostró diferencias con respecto al Grupo control en función de la presencia o no de malabsorción, de forma que tanto la MLG como la MG fueron significativamente inferiores en ambos grupos. Sin embargo, los individuos con malabsorción presentaron una mayor afectación del compartimento graso en comparación con sujetos sin malabsorción, con reducciones significativas de la MG ($11,6 \pm 5,5$ kg frente a $15,8 \pm 6,8$ kg; $p < 0,05$), si bien no se observaron diferencias entre ambos grupos al expresar la grasa corporal como porcentaje del peso corporal total (Tabla 26).

Tabla 26.

Composición corporal en función de la presencia o no de malabsorción.

	MALABSORCIÓN (n = 34)	SIN MALABSORCIÓN (n = 16)	CONTROL (n = 19)
Masa libre de grasa (kg)	44,4 (7,6) [†]	45,6 (9,0) [*]	54,8 (8,8)
Masa grasa (kg)	11,6 (5,5) ^{†#}	15,8 (6,8) [*]	17,2 (4,1)
Porcentaje masa grasa (%)	20,3 (7,8)	25,1 (8,5)	24,01 (5,7)

[†]p < 0,001; ^{*}p < 0,01; [¶]p < 0,05 respecto a Grupo Control

[#]p < 0,05 con respecto a pacientes sin malabsorción

La MLG no se correlacionó con ningún parámetro de absorción, mientras la MG mostró correlación positiva con todos, excepto la trioleína pico ($r = 0,28$; $p < 0,05$ para xilosa en orina; $r = 0,30$; $p < 0,05$ para xilosa en sangre; y $r = 0,30$; $p < 0,05$ para trioleína total).

7. EFECTO DE LA MALABSORCIÓN EN EL METABOLISMO ENERGÉTICO

La Tabla 27 resume los valores del GER medido, ajustado y estimado, en función de la presencia o no de malabsorción. En comparación con el Grupo control, los individuos con malabsorción presentaron un descenso mayor del GER medido (11,7% frente a 5,3%; NS) y un incremento menor del GER ajustado (0,58% frente a 6,1%; NS). Tanto el GER medido como el estimado mostraron valores inferiores en presencia de malabsorción, con cifras significativamente inferiores respecto al Grupo control ($p < 0,01$ y $p < 0,001$ respectivamente). Respecto a individuos sin malabsorción, los sujetos con malabsorción mostraron valores no significativamente inferiores tanto del GER medido como ajustado. Los resultados obtenidos fueron similares con independencia del estadio evolutivo, si bien los individuos SIDA con infección oportunista mostraron descensos más acusados de ambos parámetros en relación a los restantes grupos de pacientes (Tabla 28). En

ambos grupos se observó una correlación positiva entre GER medido y estimado ($r = 0,74$; $p < 0,001$ y $r = 0,75$; $p < 0,01$ para individuos con y sin malabsorción respectivamente).

Tabla 27.

GER en función de la presencia o no de malabsorción.

	MALABSORCIÓN (n = 34)	SIN MALABSORCIÓN (n = 16)	CONTROL (n = 19)
GER medido (kJ/d)	6006,3 (846,5) [¶]	6443,4 (985,5)	6802,1 (862,7)
GER ajustado (kJ/d)	6256,3 (552,9)	6601,9 (637,5)	6220,4 (478,2)
GER estimado (kJ/d)	5934,8 (657,9)*	6036,5 (897,2) [#]	6862,1 (792,7)
GER medido/GER estimado (%)	101,2 (9,3)	107,2 (12,0) [#]	99,2 (6,7)

* $p < 0,001$; [¶] $p < 0,01$; [#] $p < 0,05$ respecto al Grupo Control

Tabla 28.

GER en función del estadio evolutivo de la enfermedad y de la presencia o no de malabsorción.

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3	
	MALABSORCIÓN		MALABSORCIÓN		MALABSORCIÓN	
	SI (n = 9)	NO (n = 8)	SI (n = 11)	NO (n = 5)	SI (n = 14)	NO (n = 3)
GER medido (kJ/d)	6203,0 (675,6)	6391,4 (1257,3)	6141,6 (847,5)	6629,1 (599,64)	5773,6 (940,65)	6272,38 (944,2)
GER ajustado (kJ/d)	6313,4 (533,1)	6639,3 (862,9)	6232,8 (564,1)	6586,4 (145,85)	6237,9 (594,3)	6528,2 (619,9)
GER estimado (kJ/d)	6147,5 (402,9)	5871,6 (1067,5)	6116,7 (830,9)	6434,4 (792,9)	5657,6 (570,7)	5806,4 (445,7)
GER medido/GER estimado (%)	100,9 (8,8)	109,4 (15,6)	100,8 (11,02)	103,3 (5,5)	101,7 (9,0)	107,7 (10,4)

8. RESPUESTA INFLAMATORIA EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA

8.1. Marcadores y mediadores de la inflamación

En la Tabla 29 se resumen los parámetros inflamatorios, marcadores y mediadores de la inflamación, en función del estadio evolutivo de la enfermedad. En comparación con el Grupo control, los individuos con infección por el VIH/SIDA presentaron concentraciones elevadas de proteínas de fase aguda, con valores más elevados en presencia de infección oportunista. La VSG fue significativamente superior en los tres grupos de pacientes, con diferencias también significativas entre individuos del Grupo 3 e individuos del Grupo 1 y 2 ($p < 0,001$ y $p < 0,05$ respectivamente). Las concentraciones plasmáticas de PCR no mostraron diferencias con respecto al Grupo control en ninguno de los grupos de pacientes. Sin embargo, mientras los individuos del Grupo 1 y 2 mostraron valores medios cercanos al rango de normalidad del laboratorio (< 6 mg/L), los individuos SIDA con infección oportunista presentaron valores superiores (rango entre 6 mg/L y 61,6 mg/L), aunque no significativamente diferentes respecto a los restantes grupos.

Las concentraciones plasmáticas de sTNF-R1 e IL-6 no pudieron determinarse en todos los individuos con infección por el VIH/SIDA, de forma que sólo se pudieron disponer de valores de sTNF-R1 en individuos del Grupo 2 y 3, y de valores de IL-6 en individuos del Grupo 3. Con respecto al Grupo control, los valores de ambas citoquinas fueron significativamente superiores en individuos SIDA con infección oportunista. En cambio, ni las concentraciones plasmáticas de TNF- α ni las de INF- α mostraron diferencias significativas respecto al Grupo control, así como tampoco al comparar entre sí los diferentes grupos de pacientes.

Tabla 29.

Parámetros inflamatorios en individuos con infección por el VIH/SIDA en función del estadio evolutivo, y en controles.

	GRUPO 1 (n = 17)	GRUPO 2 (n = 16)	GRUPO 3 (n = 17)	CONTROL (n = 19)
VSG (mm 1ª h)	22,47 (20,06)*#	40,94 (33,94)*&	66,24 (33,93)*	5,05 (4,01)
Ferritina (µg/L)	213,93 (271,89)\$	379,75 (269,80)*	563,41 (399,98)*	81,53 (76,59)
PCR (mg/L)	6,09 (0,36)	6,87 (3,47)	17,12 (18,51)	6,00 (0,00)
Fibrinógeno (mg/dL)	429,09 (118,02)	448,0 (180,47)	396,67 (77,67)	ND
TNF-α (pg/mL)	1,74 (6,01)	0,03 (0,09)	0,84 (2,24)	1,89 (5,22)
INF-α (pg/mL)	9,24 (9,28)	5,54 (6,74)	9,58 (13,85)	7,16 (11,41)
sTNF-R1 (ng/mL)	ND	2,32 (0,51)*\$	3,59 (1,00)*	1,64 (0,32)
IL-6 (pg/mL)	ND	ND	4,21 (6,17)+	1,34 (2,95)

* p < 0,001; † p < 0,01 respecto a Grupo control

p < 0,001; \$ p < 0,01; & p < 0,05 respecto a Grupo 3

ND: No determinado

8.2. Relación entre respuesta inflamatoria y estado de los micronutrientes

En el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA, las concentraciones plasmáticas de vitaminas se correlacionaron con diversos parámetros inflamatorios, observándose una asociación negativa entre concentraciones plasmáticas de Vitamina A y PCR ($r = -0,31$; $p < 0,05$) y positiva entre Vitamina E y ferritina ($r = 0,37$; $p < 0,01$). Por el contrario, las concentraciones séricas de oligoelementos no mostraron correlación con ninguno de los parámetros inflamatorios. Al considerar separadamente los diferentes grupos de pacientes, en individuos del Grupo 1 se observó una correlación entre Zn e INF- α ($r = -0,59$; $p < 0,05$) y entre Zn y albúmina ($r = 0,60$; $p < 0,01$); en individuos del Grupo 2 entre Vitamina A e INF- α ($r = 0,54$; $p < 0,05$) y Vitamina E y fibrinógeno ($r = -0,93$; $p < 0,05$); y en individuos del Grupo 3 entre Cu y VSG ($r = 0,52$; $p < 0,05$), Cu e INF- α ($r = 0,61$; $p < 0,01$), y Vitamina E y TNF- α ($r = 0,53$; $p < 0,05$).

8.3. Relación entre respuesta inflamatoria y gasto energético de reposo

Las concentraciones plasmáticas de los parámetros inflamatorios no mostraron diferencias significativas en función del estado metabólico de los pacientes, si bien tanto las concentraciones medias de PCR como las de INF- α e IL-6 fueron superiores en los sujetos clasificados como hipermetabólicos (Tabla 30).

Tabla 30.

Parámetros inflamatorios en función del estado metabólico de los individuos con infección por el VIH/SIDA.

	HIPO- METABÓLICOS (n = 3)	NORMO- METABÓLICOS (n = 35)	HIPER- METABÓLICOS (n = 12)
VSG (mm 1ª h)	69,0 (43,49)	39,83 (33,31)	46,83 (36,27)
Ferritina (µg/L)	604,49 (257,81)	370,75 (363,93)	363,10 (313,76)
PCR (mg/L)	10,63 (8,02)	8,43 (9,45)	14,77 (17,63)
Fibrinógeno (mg/dL)	635,0 (21,21)	405,0 (112,90)*	400,0 (0,0)
TNF-α (pg/mL)	0,0 (0,0)	1,26 (4,43)	0,005 (0,02)
INF-α (pg/mL)	3,03 (3,04)	7,74 (10,56)	10,71 (10,94)
sTNF-R1 (ng/mL)	3,41 (0,0)	3,09 (1,05)	3,25 (1,19)
IL-6 (pg/mL)	1,70 (0,0)	3,92 (6,41)	5,35 (6,80)

*p < 0,05 respecto a Grupo control

En el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA no se observó correlación entre GER y parámetros inflamatorios. En cambio, en el grupo de individuos SIDA con infección oportunista, la PCR se correlacionó positivamente con el GER medido ($r = 0,55$; $p < 0,05$), así como con el GER ajustado por la MLG ($r = 0,55$; $p < 0,05$), sin demostrarse correlación en cambio, entre dichos parámetros y otras citoquinas pro-inflamatorias.

9. DETERMINANTES DE LA PÉRDIDA DE PESO

9.1. Relación entre metabolismo energético y pérdida de peso

El 100% de los sujetos clasificados como hipometabólicos presentaron pérdida de peso, frente a un 86% de los clasificados como normometabólicos y un 83% de los hipermetabólicos. Los pacientes hipometabólicos presentaron mayor pérdida de peso respecto al habitual (15,29% en sujetos hipometabólicos; 9,15% en

normometabólicos y 11,78% en hipermetabólicos), así como cambios de peso en los tres últimos meses (7,06 kg en sujetos hipometabólicos; 2,25 kg en normometabólicos y 3,91 kg en hipermetabólicos; $p < 0,01$ entre individuos hipo y normometabólicos) superiores respecto a los restantes grupos de pacientes.

Los individuos con infección por el VIH/SIDA que presentaron pérdida de peso con respecto al habitual mostraron un menor GER medido ($6014,2 \pm 864,2$ kJ/d frente a $6956,9 \pm 771,8$ kJ/d; $p < 0,01$) y ajustado ($6306,2 \pm 589,9$ kJ/d frente a $6739,3 \pm 602,6$ kJ/d; NS) en comparación con individuos sin pérdida de peso, con resultados similares al considerar separadamente los diferentes grupos de pacientes (Tabla 31). Sin embargo, no se observaron diferencias en función de la severidad de la pérdida, si bien los individuos con pérdidas de peso más severas mostraron valores inferiores tanto del GER medido como del ajustado (Tabla 32).

Tabla 31.

GER en función de la pérdida de peso y del estado evolutivo en individuos con infección por el VIH/SIDA.

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3	
	Pérdida de peso		Pérdida de peso		Pérdida de peso	
	SI (n = 13)	NO (n = 4)	SI (n = 13)	NO (n = 3)	SI (n = 17)	NO (n = 0)
GER medido (kJ/d)	6005,28 (796,99)*	7222,43 (951,06)	6222,73 (860,37)	6602,82 (318,48)	5861,59 (932,08)	-
GER ajustado (kJ/d)	6382,51 (672,09)	6740,71 (841,39)	6252,31 (505,69)	6737,53 (165,73)	6289,862 (589,92)	-
GER estimado (kJ/d)	5780,25 (721,42)*	6789,40 (281,51)	6223,35 (897,34)	6190,94 (235,22)	5683,91 (541,16)	-
GER medido/GER estimado (%)	104,43 (12,69)	106,53 (15,05)	100,47 (10,08)	106,69 (4,79)	102,75 (9,27)	-

* p < 0,05 respecto a pacientes sin pérdida de peso

Tabla 32.

GER en función de la severidad de la pérdida de peso.

	PÉRDIDA DE PESO			NO PÉRDIDA DE PESO (n = 7)
	SEVERA (n = 6)	MODERADA (n = 18)	LEVE (n = 19)	
GER medido (kJ/d)	5473,15 (647,20)*	5884,66 (882,49)*	6307,81 (827,91)	7222,43 (951,06)
GER ajustado (kJ/d)	5918,55 (579,56)	6311,04 (735,83)	6424,14 (343,61)	6740,71 (841,39)
GER estimado (kJ/d)	5589,96 (418,17)*	5664,24 (671,80)*	6167,22 (797,66)	6789,40 (281,51)

*p < 0,01 respecto a pacientes sin pérdida de peso

El GER medido, pero no el ajustado, se correlacionó negativamente con el porcentaje de peso perdido tanto en el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA ($r = -0,32$; $p < 0,05$) como en los individuos del Grupo 1 ($r = -0,51$; $p < 0,05$). En cambio, no se observó correlación entre GER medido o ajustado y cambios de peso en el último o en los tres últimos meses.

9.2. Relación entre malabsorción y pérdida de peso

Los pacientes con pérdida de peso presentaron mayor prevalencia de malabsorción (91% frente al 75%; NS), así como valores de los parámetros de absorción no significativamente inferiores con respecto a individuos sin pérdida de peso (Tabla 33). Tampoco se observaron diferencias en función de la severidad de la pérdida, si bien, los valores de los parámetros antropométricos fueron más bajos en aquellos sujetos con pérdidas más severas (Tabla 34).

Tabla 33.

Parámetros de absorción en función de la presencia o no de pérdida de peso.

	PÉRDIDA PESO (n = 43)	NO PÉRDIDA PESO (n = 7)	CONTROL (n = 19)
Xilosa en orina de 5h (g)	3,60 (2,48)*	5,93 (3,23) ^{&}	10,01 (3,27)
Xilosa en sangre (mm/L)	2,50 (1,24)	2,89 (0,91)	2,98 (0,36)
Trioleína total (%)	4,13 (2,16)*	5,00 (2,08) [#]	14,00 (4,09)
Trioleína pico (%)	5,00 (3,79)*	7,00 (3,00)*	10,64 (3,71)

* $p < 0,001$; [#] $p < 0,005$; [&] $p < 0,05$ con respecto a Grupo control

Tabla 34.

Parámetros de malabsorción en función de la presencia o no de pérdida de peso

	PÉRDIDA DE PESO (n = 43)			NO PÉRDIDA DE PESO (n = 7)
	SEVERA (n = 6)	MODERADA (n = 18)	LEVE (n = 19)	
Xílosa en orina de 5h (g)	2,82 (1,64)	3,29 (2,94)	4,14 (2,20)	5,93 (3,23)
Xílosa en sangre (mm/L)	2,03 (1,29)	2,42 (1,22)	2,73 (1,26)	2,89 (0,91)
Trioleína total (%)	3,50 (2,17)	3,82 (1,66)	4,63 (2,54)	5,00 (2,08)
Trioleína pico (%)	3,67 (3,61)	4,11 (3,03)*	6,26 (4,25)	7,00 (3,00)

*p < 0,05 con respecto a Grupo control

En el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA los parámetros de absorción se correlacionaron negativamente con las pérdida ponderales, siendo la trioleína pico el parámetro que mejor se correlacionó. La xilosa en orina se correlacionó con la pérdida de peso en los tres meses previos ($r = -0,30$; $p < 0,05$), la trioleína total con la pérdida de peso en el último mes ($r = -0,29$; $p < 0,05$) y la trioleína pico con el porcentaje de peso perdido ($r = -0,32$; $p < 0,05$), pérdida de peso en el último mes ($r = -0,29$; $p < 0,05$) y en los tres últimos meses ($r = -0,38$; $p < 0,01$). Analizando por separado cada uno de los grupos, sólo se observó correlación entre concentraciones de xilosa en orina y pérdida de peso en los tres últimos meses ($r = -0,56$; $p < 0,05$) en los individuos del Grupo 2.

9.3. Relación entre pérdida de peso e infección oportunista

En presencia de infección oportunista, los individuos con infección por el VIH/SIDA presentaron pérdidas ponderales superiores, con un porcentaje de peso perdido respecto al habitual ($17,06 \pm 13,29\%$ frente a $6,59 \pm 9,00\%$; $p < 0,01$), así como cambios de peso en el último ($3,61 \pm 1,21$ kg frente a $2,40 \pm 1,95$ kg; $p < 0,001$) y últimos tres meses ($5,16 \pm 1,80$ kg frente a $3,60 \pm 2,11$ kg; $p < 0,001$) significativamente superiores respecto a individuos sin infección oportunista.

9.4. Determinantes de la pérdida de peso

Se realizó un análisis de regresión múltiple para determinar si el GER, la presencia o no de malabsorción, la presencia o no de infección oportunista y la carga viral influían en la pérdida de peso observada en los individuos con infección por el VIH/SIDA, sin hallar significación estadística en ninguna de las variables introducidas en el modelo.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue evaluar la situación nutricional de un conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA en diferentes estadios evolutivos de la enfermedad, así como determinar su respuesta metabólica, y la contribución de los diferentes parámetros del balance energético al síndrome de consunción, frecuentemente observado en estos pacientes. Para ello se establecieron tres grupos de individuos VIH-positivos, que se compararon entre sí y con respecto a un Grupo control, siendo el diseño del estudio transversal, lo que no ha permitido determinar cambios secuenciales del estado nutricional en un mismo individuo.

En el momento de la realización del estudio no se encontraban disponibles en nuestro centro regímenes de tratamiento que incluyeran IP, de forma que nuestros resultados corresponden a la era previa al TARGA. Sin embargo, la introducción de nuevos y eficaces tratamientos antirretrovirales, capaces de inhibir de forma potente la replicación viral ha determinado un cambio en la situación actual de la infección por el VIH/SIDA, cambio que también ha afectado al estado nutricional y complicaciones asociadas, lo que podría limitar el interés actual de nuestros resultados. No obstante, las alteraciones nutricionales siguen constituyendo un problema de primer orden en el curso de la enfermedad, de forma que, si bien la introducción de TARGA ha contribuido a disminuir la incidencia y severidad del síndrome de consunción (*CDC 1997*), datos procedentes del Registro Nacional de SIDA y correspondientes al año 2002, indican que dicha entidad sigue siendo frecuente, representando en España la cuarta causa en los

casos declarados de SIDA en el último año (*Registro Nacional de SIDA 2002*), con cifras a nivel mundial aún más elevadas.

Diversos factores contribuyen a explicar la importancia que siguen manteniendo los trastornos nutricionales en la era TARGA. En primer lugar, sólo un pequeño porcentaje de la población infectada por el VIH tiene acceso a TARGA, quedando en general su uso limitado a países desarrollados. En segundo lugar, muchos de los individuos en tratamiento, o bien no realizan un adecuado cumplimiento del mismo (*López-Suárez 1998*), con el consiguiente descenso en la eficacia terapéutica, o bien se ven obligados a suspenderlo, debido a la aparición de acontecimientos adversos (*Safrin 1999*). En tercer lugar, a pesar del uso de potentes tratamientos antirretrovirales, la malabsorción sigue siendo un hecho frecuente en la infección por el VIH/SIDA (*Poles 2001b*), que puede contribuir a alterar la eficacia terapéutica (*Kapembwa 1996*).

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Las características generales de nuestros pacientes fueron concordantes con otros estudios de población SIDA, así como con los datos aportados por el Registro Nacional de SIDA, de forma que se observó una mayor incidencia en varones (72% varones; 28% mujeres), siendo la edad media de los individuos de 34,8 años. Por categorías de transmisión, en el 84% de los pacientes la vía de contagio fue el uso de drogas por vía parenteral, siendo el grupo heterosexual mayor que el homosexual (14% y 2% respectivamente), acorde con la prevalencia en nuestro medio.

2. ESTADO NUTRICIONAL DE LOS INDIVIDUOS CON INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA

La infección por el VIH/SIDA conlleva, además del deterioro inmunológico, un importante déficit nutricional y una progresiva pérdida de peso, expresión de un grado variable de malnutrición proteico-energética (*Hecker 1991; Kotler 2000*). Nuestros pacientes presentaron una afectación del estado nutricional con alteración tanto de parámetros antropométricos como bioquímicos, poniendo de manifiesto la existencia de una malnutrición mixta, en general de rango leve-moderado, aunque un porcentaje considerable de sujetos mostraron valores de ambos parámetros en el rango de la malnutrición grave. Por otra parte, en nuestro estudio, la afectación del estado nutricional se observó desde estadios iniciales, incluso en individuos VIH-positivos asintomáticos, si bien el deterioro nutricional fue más frecuente y severo en estadios más avanzados de la enfermedad, en particular, en presencia de infección oportunista.

2.1. Parámetros antropométricos

La antropometría se ha demostrado como un método útil para evaluar el estado nutricional (*Gray 1979*). Las alteraciones nutricionales pueden valorarse bien determinando los cambios observados en los diferentes parámetros antropométricos en un mismo individuo a lo largo de un período de tiempo, o bien mediante la comparación de los valores antropométricos obtenidos en un individuo con el patrón estándar de la población de su entorno, siendo para ello necesario establecer parámetros de normalidad para cada grupo de población, ya que factores tales como diferencias étnicas, demográficas, de hábitos dietéticos y tóxicos pueden influir en la composición corporal (*Stallones 1982*).

El diseño transversal de nuestro estudio, no permitió determinar cambios secuenciales de los parámetros antropométricos en un mismo individuo, por lo

que para valorar el estado nutricional de nuestros pacientes, dichos parámetros se compararon con los correspondientes al Grupo control, así como a la población de la misma edad y sexo, utilizando para ello tablas de valores normales para la población en función de la edad y el sexo basadas en datos obtenidos de una muestra aleatoria de individuos sanos de la población de Cataluña (*Ricart 1993*). Nuestros pacientes presentaron percentiles de los diferentes parámetros antropométricos inferiores respecto a los valores normales de la población, indicando en general la existencia de desnutrición de rango leve-moderado. Por el contrario, todos los individuos del Grupo control mostraron parámetros antropométricos dentro del intervalo de normalidad, indicando que dichos individuos presentaban un adecuado estado nutricional, de forma que la comparación de parámetros antropométricos entre pacientes y controles permitiría, igualmente, evaluar correctamente el estado nutricional de los mismos.

La elección de parámetros antropométricos de valoración del estado nutricional en la infección por el VIH/SIDA es un tema de controversia. Uno de los parámetros clásicamente utilizados es la pérdida de peso, si bien se ha cuestionado su utilización como parámetro de monitorización del estado nutricional en estos individuos, ya que por una parte se han demostrado incrementos en el contenido en AEC (*Kotler 1985*) que podrían enmascarar la pérdida de peso, y por otra, se han observado descensos marcados de masa celular corporal con muy poca pérdida de grasa, lo que se traduciría en una nula o escasa pérdida de peso (*Ott 1993*). Nuestros pacientes presentaron un descenso en el contenido de AEC respecto a individuos del Grupo control. Sin embargo, dicho contenido fue similar en los tres grupos de pacientes, pese a las diferencias observadas entre ellos en la frecuencia y severidad de la pérdida de peso, lo que indicaría una escasa influencia del contenido de AEC en el peso corporal de nuestros pacientes.

Por tanto, y a pesar de las limitaciones, la pérdida de peso constituye un parámetro útil indicativo de afectación del estado nutricional en individuos VIH-positivos. Nuestros resultados demuestran una elevada prevalencia de pérdida de peso en nuestros pacientes, de forma que el 86% de los individuos con infección por el VIH/SIDA presentaron pérdida de peso con respecto al habitual. En general dicha pérdida fue de rango leve-moderado, si bien hasta un 14% de los pacientes mostraron pérdidas severas, superiores al 20% del peso habitual. De la misma forma, y con respecto a la población de la misma edad y sexo, el peso de los individuos VIH-positivos fue mayoritariamente inferior, situándose en el 66% de los mismos por debajo del rango de normalidad, y hasta en un 12% en el rango de la desnutrición grave.

Por otra parte, y en consonancia con estudios previos que demuestran pérdidas ponderales mayores y más rápidas en presencia de infección oportunista (*Macallan 1993*), en nuestro estudio la pérdida de peso fue más prevalente y de mayor severidad en individuos SIDA con infección secundaria activa. La totalidad de los individuos de este grupo presentaron pérdida de peso con respecto al habitual, con un porcentaje medio de peso perdido del 17,06%, siendo además dicha pérdida severa en un 24% de los sujetos. Así mismo, estos pacientes presentaron cambios ponderales de mayor magnitud en comparación con los restantes grupos, indicando una mayor afectación del estado nutricional. Sin embargo, en nuestro estudio hasta un 76% de los sujetos VIH-positivos asintomáticos mostraron pérdida de peso, siendo dicha pérdida severa en el 6% de los mismos. Estas observaciones ponen de manifiesto la existencia, en nuestros pacientes, de una importante alteración del estado nutricional ya desde estadios iniciales, incluso en ausencia de infección oportunista asociada, si bien dicha alteración se acentúa con la progresión de la enfermedad.

2.2. Marcadores bioquímicos: proteínas del estado nutricional

Las concentraciones plasmáticas de determinadas proteínas de transporte sintetizadas por el hígado se consideran un reflejo del estado del compartimento proteico visceral corporal, y por tanto pueden ser utilizadas como medida indirecta de la masa proteica corporal y del estado nutricional, estando bien documentada la asociación entre disminución de dichas concentraciones, desnutrición y morbimortalidad (*Anderson 1982*). La albúmina es una de las proteínas viscerales más abundante y más ampliamente utilizada como indicador del estado nutricional, si bien sus concentraciones plasmáticas, al igual que las concentraciones de las restantes proteínas viscerales, pueden alterarse por factores no nutricionales tales como índice de utilización metabólica, excreción, transferencia intra y extravascular y grado de hidratación. La albúmina está distribuida prácticamente al 50% entre el espacio intra y extravascular, por lo que una redistribución de fluidos entre ambos espacios puede enmascarar su concentración plasmática real (*Gibson 1990*). Por otra parte, sus concentraciones séricas traducen el equilibrio entre la síntesis hepática y su degradación, procesos que se alteran no sólo en las situaciones de aporte proteico insuficiente, sino también como consecuencia de afecciones hepáticas, traumatismos y procesos inflamatorios o infecciosos (*Moshage 1987*).

La mayoría de estudios realizados en individuos con infección por el VIH/SIDA han demostrado la existencia de hipoalbuminemia, en ocasiones de grado severo (*Kotler 1989b; Chlebowski 1989*). Por otra parte, se ha observado una correlación entre concentraciones plasmáticas de albúmina y supervivencia, incluso con independencia del recuento de linfocitos T CD4+, de forma que valores de albúmina inferiores a 2,5 g/dL se han relacionado con descensos en la supervivencia (*Chlebowski 1989*), y se ha demostrado un incremento en el riesgo relativo de muerte en pacientes con niveles de albúmina inferiores a 3,5 g/dL,

incluso después de eliminar variables tales como la edad y el estado inmunitario (*Guenter 1993*). Nuestros pacientes presentaron una alteración del compartimento proteico visceral, con concentraciones plasmáticas de albúmina, prealbúmina y transferrina por debajo del rango de normalidad en un 50%, 26% y 30% de los individuos, respectivamente. Por el contrario, todos los sujetos del Grupo control mostraron concentraciones de proteínas viscerales en el rango de la normalidad, indicando un adecuado estado nutricional. Las concentraciones séricas de los diferentes parámetros bioquímicos fueron inferiores con respecto al Grupo control en todos los individuos con infección por el VIH/SIDA con independencia del estadio evolutivo, aunque se observaron descensos más acusados en el Grupo de individuos SIDA con infección oportunista, sugiriendo la existencia de un mayor deterioro nutricional en dichos individuos. Por otra parte, la albúmina se correlacionó significativamente tanto con el recuento de linfocitos T CD4+ como con la carga viral, poniendo de manifiesto su relación con la progresión de la enfermedad, y por tanto su valor como marcador pronóstico de la misma.

Sin embargo, las proteínas viscerales se comportan como reactantes de fase aguda negativa, de forma que en el curso de estados inflamatorios sus concentraciones plasmáticas no sólo son el resultado de un descenso en su síntesis hepática, sino también de un incremento en su degradación, así como de una pérdida transcapilar al compartimento extravascular (*Ballmer 1994*). En la infección por el VIH/SIDA se ha demostrado un incremento de la respuesta inflamatoria (*García-Lorda 2000*), de forma que el descenso en las concentraciones séricas de proteínas viscerales podría representar un reflejo del grado de inflamación más que del estado nutricional. Este hecho, junto a observaciones que no demuestran alteración de los parámetros bioquímicos en el curso de la enfermedad, ni siquiera en presencia de infección oportunista, pese a

demostrar un importante deterioro del estado nutricional (*Sánchez 1998*), ha cuestionado la utilidad de los parámetros bioquímicos como marcadores de desnutrición en estos individuos. En este sentido, en nuestro estudio, las proteínas viscerales se correlacionaron negativamente con parámetros inflamatorios tales como PCR, VSG, ferritina e IL-6, sugiriendo una relación entre respuesta inflamatoria y concentraciones de proteínas plasmáticas. Sin embargo, algunos de los resultados obtenidos cuestionarían dicha relación, ya que por una parte, las concentraciones plasmáticas de proteínas viscerales también se correlacionaron con parámetros antropométricos de valoración del estado nutricional, y por otra, en el Grupo de individuos SIDA con infección oportunista, pese a presentar un mayor grado de inflamación, la correlación observada entre dichas concentraciones y los parámetros inflamatorios fue escasa, si bien estos resultados podrían atribuirse al escaso número de pacientes incluidos en dicho grupo.

2.3. Valoración de la composición corporal

2.3.1. Patrones de alteración de la composición corporal. Nuestros pacientes presentaron una alteración en la composición corporal con afectación del compartimento magro y graso. Con respecto al Grupo control, los tres grupos de pacientes mostraron reducciones significativas tanto de la MLG como de la MG, si bien fueron los individuos SIDA con infección oportunista los que presentaron descensos más acusados de ambos parámetros, en consonancia con observaciones previas que sugieren una mayor alteración de la composición corporal en estadios avanzados de la enfermedad (*Kotler 1985*). Sin embargo, en nuestro estudio, se observaron diferencias en el patrón de alteración en función del estadio evolutivo.

En general, los estudios iniciales sobre composición corporal en individuos con infección por el VIH/SIDA demostraron descensos más acusados de la MM en presencia de infección oportunista (*Kotler 1985*). Por el contrario, nuestros pacientes, en presencia de infección oportunista, presentaron respecto a individuos del Grupo control, un peso inferior en un 28,1%, un compartimento graso reducido en un 44,2% y un compartimento magro inferior en un 23,1%, poniendo de manifiesto una mayor afectación del compartimento adiposo, y por tanto un patrón más consistente con el observado en el semiayuno. Algunos autores han descrito patrones de composición corporal diferentes en función del tipo de infección, de forma que en individuos afectados de diarrea por protozoos se han descrito respuestas más cercanas al ayuno con preservación de la MM, mientras en aquellos con infección por MAI se han observado alteraciones de tipo caquéctico, con pérdida de MM y masa muscular (*Sharpstone 1996b*). Sin embargo, en nuestro estudio, no se observaron diferencias en la composición corporal en función del tipo de infección oportunista, si bien, el tamaño de los grupos era reducido, y la mayoría de individuos presentaban infecciones sistémicas. No obstante, observamos que en presencia de malabsorción, y por tanto de afectación gastrointestinal, los individuos presentaban respuestas más cercanas al ayuno, de forma que la alteración de la composición corporal observada en nuestros pacientes en presencia de infección oportunista podría relacionarse con la elevada prevalencia de malabsorción demostrada en este grupo de individuos. Sin embargo, es posible que en nuestro estudio, no se haya podido valorar correctamente la evolución de la alteración en la composición corporal asociada a la aparición de infecciones oportunistas, debido por una parte, al diseño transversal del mismo y por otra, a la evaluación de los pacientes en fases muy precoces de las mismas.

En el Grupo de individuos VIH-positivos asintomáticos se observó un patrón similar al descrito en presencia de infección oportunista, con afectación de ambos compartimentos corporales, si bien los sujetos de este grupo presentaron una mayor alteración del compartimento magro, de forma similar a lo descrito por otros autores (*Ott 1993*). Por el contrario, los individuos SIDA sin infección oportunista activa, con respecto al Grupo control, mostraron un peso inferior en un 12,3%, un compartimento graso reducido en un 5,1% y un compartimento magro inferior en un 14,5%, indicando un patrón más consistente con el observado en los procesos catabólicos, que se caracteriza por una menor pérdida de peso y una mayor afectación del compartimento magro. Este patrón de composición corporal resulta diferente del observado en los restantes grupos de pacientes, si bien las diferencias podrían ser atribuidas en parte, a la inclusión en este grupo de algún individuo en período de recuperación de una infección oportunista. En dicho período se han demostrado aumentos de peso (*Macallan 1993*), con incrementos preferentemente a expensas de la MG (*Grunfeld 1992c*), lo que permitiría explicar la menor pérdida de peso, así como el menor descenso del compartimento graso observado en los individuos de este grupo.

Otros factores implicados en la alteración de los patrones de modificación de la composición corporal, no parecen desempeñar un papel importante en los resultados obtenidos en nuestro estudio. En primer lugar, se han demostrado diferencias sexuales en la composición corporal, con reducciones del compartimento graso significativamente superiores en mujeres (*Grinspoon 1997; Kotler 1999b*). Nuestros resultados fueron concordantes con estas observaciones, de forma que la pérdida de peso demostrada en mujeres se debió principalmente a reducciones del compartimento adiposo con independencia del estadio evolutivo. No obstante, el escaso número de mujeres incluidas y su similar distribución entre los grupos, no permiten justificar los diferentes patrones de alteración de la

composición corporal descritos en nuestros pacientes. En segundo lugar, se han observado diferencias en la composición corporal en función del régimen terapéutico utilizado, habiéndose demostrado incrementos de peso, a expensas fundamentalmente del compartimento graso, tras la introducción de potentes fármacos antirretrovirales, especialmente de IP (*Carr 1998*). Sin embargo, en nuestro estudio, la ausencia de pacientes en tratamiento con IP no permite implicar este mecanismo como responsable de las diferencias observadas en la composición corporal.

2.3.2. Métodos de valoración de la composición corporal. En la infección por el VIH/SIDA diversos métodos han sido utilizados para determinar los cambios en la composición corporal. No obstante, se ha cuestionado la validez de los métodos tradicionales basados en parámetros antropométricos y bioquímicos, ya que pueden originar resultados inexactos en situaciones, que como la infección por el VIH/SIDA, se acompañan de alteraciones en la redistribución de fluidos (*Kotler 1985*). En nuestro estudio la técnica utilizada para la determinación de la composición corporal fue la impedancia bioeléctrica, técnica no invasiva, basada en la medida de las propiedades conductoras de los tejidos, que se relaciona con su contenido en agua y electrolitos.

La utilidad de la impedancia bioeléctrica como método de valoración de la composición corporal en pacientes sanos está claramente demostrada, si bien se ha discutido su validez en aquellas situaciones clínicas que como la malnutrición o los estados inflamatorios, determinan cambios en el estado hídrico con alteración en la distribución de fluidos (*Kushner 1996*). En la infección por el VIH/SIDA tanto la malnutrición como la inflamación son situaciones frecuentemente observadas, lo que ha llevado a algunos autores a cuestionar la validez de la impedancia bioeléctrica como método de valoración del estado nutricional en los individuos

VIH-positivos (*Schwenk 2000*). Sin embargo, diversos autores apoyan su uso como método de determinación de la composición corporal en la infección por el VIH/SIDA. Por una parte, la impedancia bioeléctrica permite estimar con precisión el ACT, la MM, la MG y la masa celular activa (*Kotler 1996*), si bien algunos estudios han demostrado una sobreestimación en los valores de MM por impedancia bioeléctrica cuando se comparan con los obtenidos por otros métodos (*Corcoran 2000*). Por otra parte, en individuos con infección por el VIH/SIDA, la impedancia bioeléctrica permite detectar precozmente la malnutrición, incluso en ausencia de pérdida de peso, lo que la convierte en una herramienta clínica útil para valorar el estado nutricional en estadios iniciales de la enfermedad (*Muurahainen 1994*), así como en un método adecuado para monitorizar los cambios en la composición corporal observados en el curso de la enfermedad (*NIH 1996*).

No obstante, diversos factores, algunos de ellos de carácter metodológico, pueden influir en las determinaciones obtenidas por impedancia bioeléctrica (*Kushner 1996*). Por ello y con objeto de aumentar la validez de las estimaciones, en nuestro estudio se procedió a una correcta estandarización del procedimiento, al tiempo que se utilizaron ecuaciones predictivas diferenciadas para varones y mujeres, a fin de considerar las alteraciones de la composición corporal atribuibles al sexo.

2.4. Micronutrientes en la infección por el VIH/SIDA

En el curso de la infección por el VIH/SIDA son frecuentes las alteraciones en las concentraciones de micronutrientes, aunque los diferentes estudios descriptivos han demostrado resultados dispares (Tabla 3). Las deficiencias vitamínicas desempeñan un importante papel clínico, y se las ha relacionado con alteraciones de la inmunidad (*Turnham 1997*) y progresión de la enfermedad (*Semba 1999*).

Nuestros resultados demuestran la existencia de deficiencias vitamínicas ya desde estadios iniciales de la enfermedad, incluso en individuos asintomáticos. Se detectaron concentraciones séricas inferiores al intervalo de referencia para vitamina A y vitamina E en el 28% y 12% de los pacientes respectivamente, en consonancia con observaciones previas (*Beach 1992; Semba 1993*), mientras todos los individuos del Grupo Control presentaron valores dentro del rango de normalidad. La prevalencia del déficit de vitamina A aumentó en estadios avanzados de la enfermedad, aunque las concentraciones plasmáticas medias no fueron significativamente diferentes considerando el estadio evolutivo. En cambio, la prevalencia del déficit de vitamina E no mostró diferencias en función del estadio evolutivo, si bien las concentraciones plasmáticas de dicha vitamina fueron superiores en el Grupo de individuos SIDA con infección oportunista, contrariamente a observaciones previas que demostraron un descenso progresivo en las concentraciones séricas de vitamina E con la progresión de la enfermedad (*Pacht 1997*). Estos resultados contradictorios observados en nuestro estudio, podrían deberse a una infraestimación del déficit de vitamina E en nuestros pacientes, al no disponerse de la determinación de lípidos totales. La vitamina E es transportada por lipoproteínas plasmáticas, por lo que la proporción tocoferol/lípidos totales es más útil que la cifra absoluta de tocoferol para evaluar su estado (*Traber 1999*). Por este motivo, y considerando que los individuos con infección avanzada por el VIH/SIDA presentan valores incrementados de lípidos totales, especialmente en presencia de infección oportunista (*Rodríguez Vidigal 2000*), posiblemente en nuestros pacientes, el déficit de vitamina E en el Grupo de individuos SIDA con infección oportunista, sea superior al observado.

Los resultados documentados en la literatura respecto a las concentraciones de Zn y Cu en la infección por el VIH/SIDA son contradictorios, si bien la mayoría de estudios han documentado descensos en las concentraciones de Zn, incluso en

individuos VIH-positivos asintomáticos, así como concentraciones normales o incluso elevadas de Cu, con independencia del estadio evolutivo (*Moreno 1998*). Nuestros resultados demuestran una mayor prevalencia del déficit de Zn en pacientes respecto a controles, con incrementos de la prevalencia con la progresión de la enfermedad, aunque no se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas medias de Zn entre los grupos. Por el contrario, el déficit de Cu fue menos prevalente en pacientes, con una prevalencia aún menor en estadios avanzados de la enfermedad, siendo además las concentraciones séricas medias de Cu superiores, con respecto al Grupo control, en los tres grupos de pacientes.

Diversas causas contribuyen a las alteraciones de micronutrientes observadas en la infección por el VIH/SIDA, aunque su etiología no está completamente aclarada. Los micronutrientes son nutrientes esenciales, y por tanto, deben ser aportados por la dieta, de forma que una ingesta deficiente produciría alteraciones en sus concentraciones plasmáticas (*Abrams 1993*). En nuestro estudio, si bien no se han registrado datos referentes a la ingesta, probablemente las alteraciones en el aporte dietético contribuyen de manera significativa a las deficiencias de micronutrientes observadas, ya que por una parte, en nuestros pacientes la prevalencia de anorexia fue elevada, y por otra, un elevado porcentaje de los mismos eran UDVP, grupo en el que el déficit de nutrientes es especialmente prevalente (*Baum MK 1997; Semba 1997*), con independencia de la coexistencia o no de infección por el VIH/SIDA, debido tanto a una dieta deficiente como a la interacción entre drogas y alimentos (*Smit 1996*).

Por otra parte, se han observado alteraciones en las concentraciones plasmáticas de micronutrientes, especialmente de vitaminas liposolubles, en situaciones clínicas que conllevan alteraciones en los mecanismos de digestión y absorción,

por lo que en la infección por el VIH/SIDA el déficit de micronutrientes se ha relacionado con una elevada prevalencia de malabsorción (*Kapembwa 1990b*). En presencia de malabsorción, nuestros resultados demuestran mayor prevalencia del déficit de todos los micronutrientes, exceptuando la vitamina A, si bien sólo las concentraciones plasmáticas medias de vitamina A y Zn mostraron valores inferiores en individuos con malabsorción. Estos resultados podrían indicar una escasa contribución de la malabsorción al déficit de micronutrientes observado en nuestros pacientes, si bien cabe señalar que el diseño transversal de nuestro estudio no ha permitido determinar el tiempo de evolución de la malabsorción, factor que puede condicionar su influencia sobre el estado nutricional, sobre todo considerando que el descenso en las concentraciones plasmáticas de micronutrientes sólo constituye un reflejo adecuado de las reservas corporales cuando los depósitos están muy deplecionados.

Las situaciones clínicas que incrementan el estrés oxidativo aumentan las necesidades orgánicas de micronutrientes al generar un estado pro-oxidante que debe ser contrarrestado por sistemas antioxidantes, en los que desempeñan un papel fundamental determinados micronutrientes. En la infección por el VIH/SIDA se ha demostrado un incremento del estrés oxidativo, al tiempo que se ha documentado en los individuos VIH-positivos, una gran susceptibilidad a la respuesta inflamatoria inducida por dicho estrés (*Allard 1998*). Estos hechos, junto a la alta prevalencia del déficit de micronutrientes observada en dichos individuos a pesar de una adecuada ingesta (*Baum MK 1992*), han sugerido como mecanismo capaz de explicar las alteraciones de los micronutrientes, un excesivo consumo de los mismos. Por otra parte, durante la respuesta inflamatoria se generan radicales libres que aumentan el estrés oxidativo, así como citoquinas proinflamatorias capaces de alterar la síntesis de las denominadas proteínas de fase aguda, algunas de las cuales intervienen en el transporte de micronutrientes.

Se han documentado reducciones transitorias en las concentraciones plasmáticas de vitamina A en el curso de infecciones en relación con descensos en las concentraciones de la proteína transportadora de retinol (*Ross 2000*). Así mismo, se han observado aumentos de la cupremia en el curso de estados inflamatorios en relación con incrementos de la ceruloplasmina o proteína transportadora del Cu, que se comporta como reactante de fase aguda positivo (*Beisel 1976*). Nuestros resultados, así como los obtenidos por nuestro grupo en una población mayor de individuos VIH-positivos (*García-Lorda 2000*) ponen de manifiesto un incremento de la respuesta inflamatoria en la infección por el VIH/SIDA, especialmente relacionada con la presencia de infecciones oportunistas, como lo demuestra el incremento de las concentraciones plasmáticas de diversos parámetros inflamatorios, especialmente PCR, y citoquinas proinflamatorias. El incremento de la respuesta inflamatoria, junto a la correlación observada entre concentraciones plasmáticas de micronutrientes, especialmente vitamina A y Cu, y parámetros inflamatorios, permitirían explicar en parte los resultados obtenidos en nuestros pacientes, sugiriendo que las concentraciones séricas de dichas sustancias podrían reflejar más el estado inflamatorio que el estado nutricional de los mismos. Sin embargo, no todos los resultados son congruentes con este hecho, lo que apoyaría la implicación de diversos mecanismos en el estado de los micronutrientes. Por una parte, en los individuos SIDA con infección oportunista, pese a presentar mayor grado de inflamación, las concentraciones séricas de vitamina A y Cu no mostraron diferencias respecto a los restantes grupos de pacientes, observándose en comparación con ellos concentraciones de vitamina A no inferiores y concentraciones de Cu no superiores, contrariamente a lo que cabría esperar en base a la mayor respuesta inflamatoria. Por otra parte, como parte de la respuesta inflamatoria también se observan descensos en las concentraciones séricas de Zn, en asociación con descensos en las concentraciones de albúmina, que se comporta como reactante de fase aguda

negativo (*Fell 1998*). En nuestros pacientes las concentraciones séricas de Zn no fueron significativamente diferentes a las observadas en controles, y si bien se demostró una asociación positiva entre dichas concentraciones y las de albúmina, la asociación fue débil, especialmente en individuos con infección oportunista, los cuáles mostraron concentraciones de Zn similares a las de los restantes grupos de pacientes, pese a presentar concentraciones plasmáticas de albúmina inferiores.

En nuestro estudio, las concentraciones de los diferentes micronutrientes presentaron valores especialmente bajos en el Grupo de individuos SIDA sin infección oportunista, tanto en comparación con individuos del Grupo control como con los restantes grupos de pacientes, hecho que podría relacionarse con un elevado consumo de los mismos. En los individuos de este grupo se ha demostrado un incremento en la activación de leucocitos PMN, lo que generaría una excesiva producción de radicales libres (*Favier 1994*) con el consiguiente aumento en el consumo de sustancias antioxidantes. Por otra parte, durante la fase anabólica de una situación previa de enfermedad catabólica, se han demostrado más frecuentemente estados de deficiencia de micronutrientes, debido al incremento en los requerimientos corporales que se produce en el curso de la misma (*Elia 1995*). Esta situación afectaría a algunos de los individuos de este grupo, ya que en algún caso se incluyeron sujetos que se encontraban en período de recuperación de una infección aguda previa.

3. ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO

La infección por diversos microorganismos induce en el huésped una respuesta compleja capaz de producir alteraciones en el metabolismo intermediario, responsables de modificaciones en el perfil lipídico (*Gallin 1969*). En la infección

por el VIH/SIDA se han descrito alteraciones del perfil lipídico similares a las observadas en otras infecciones, con aumento de triglicéridos, descenso de colesterol total, c-LDL y c-HDL (*Grunfeld 1992*). En nuestro estudio, las concentraciones plasmáticas de colesterol total fueron significativamente inferiores en comparación con el Grupo control, en los tres grupos de pacientes, incluso en individuos VIH-positivos asintomáticos, si bien, en contraste con observaciones previas, no se demostraron reducciones más significativas de las cifras de colesterol con la progresión de la enfermedad. Por el contrario, y con respecto al Grupo control, nuestros pacientes presentaron concentraciones séricas de triglicéridos significativamente elevadas incluso en estadios iniciales de la enfermedad, si bien se observaron hipertrigliceridemias mayores en el Grupo de individuos SIDA con infección oportunista. Estudios previos han demostrado resultados similares en presencia de infección oportunista (*Grunfeld 1989 y 1992*), mientras los obtenidos en estadios iniciales de la enfermedad han sido contradictorios, ya que si bien algunos autores han demostrado la existencia de hipertrigliceridemia (*Zangerle 1994*), otros no han observado tal incremento (*Grunfeld 1992*).

Las alteraciones del metabolismo lipídico observadas durante la infección se han relacionado con un incremento en la producción de citoquinas, algunas de las cuáles, incluyendo el TNF- α , la IL-1 y el INF- α , incrementan la síntesis hepática de lípidos *in vivo* (*Feingold 1989*) y/o descienden los niveles de LPL en ciertos tejidos adiposos *in vitro* e *in vivo*, lo que se traduce en un descenso en el aclaramiento de lipoproteínas ricas en triglicéridos (*Grunfeld 1992*). En la infección por el VIH/SIDA se han demostrado elevaciones séricas de las concentraciones de TNF- α e INF- α , si bien los resultados obtenidos son contradictorios, y su relación con la hipertrigliceridemia no está suficientemente establecida. Mientras algunos autores han demostrado la existencia de concentraciones elevadas de TNF- α en individuos

VIH-positivos (*Lähdevirta 1988*), otros no han observado diferencias significativas entre individuos SIDA y sujetos control (*Grunfeld 1992*), así como tampoco han demostrado correlación entre dichas concentraciones y las de triglicéridos (*Grunfeld 1992b*). Las discrepancias observadas podrían deberse bien a las dificultades para determinar las concentraciones de TNF- α debido a su escasa vida media, o bien a la posibilidad de que se produzcan incrementos episódicos de sus concentraciones, generalmente coincidentes con la existencia de infección oportunista (*Grunfeld 1992b*). Nuestros pacientes presentaron concentraciones de TNF- α inferiores con respecto a controles, incluso en presencia de infección oportunista, si bien dichas concentraciones sólo fueron detectables en el 32% de los individuos. Por otra parte, las concentraciones plasmáticas de triglicéridos no se correlacionaron ni con las concentraciones séricas de TNF- α ni con las del receptor soluble del TNF- α . Las concentraciones plasmáticas de INF- α , en cambio, se han demostrado más consistentemente elevadas en individuos con infección por el VIH/SIDA, observándose además una correlación positiva entre hipertrigliceridemia y concentraciones circulantes del mismo (*Grunfeld 1991*). En consonancia con estos resultados, nuestros pacientes presentaron concentraciones séricas de INF- α elevadas respecto a controles, incluso en estadios iniciales de la enfermedad, observándose una correlación significativa entre dichas concentraciones e hipertrigliceridemia tanto en el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA, como en el grupo de individuos SIDA con infección oportunista.

Por otra parte, y pese a que las alteraciones del metabolismo lipídico son frecuentes en el curso de la infección por el VIH/SIDA y se han implicado en la malnutrición progresiva asociada, su relación con el síndrome de consunción no está claramente establecida. En este sentido, la administración a largo plazo de TNF- α en animales de experimentación no se acompaña de pérdida de peso, pese

a producir hipertrigliceridemia persistente (*Patton 1987*). De forma similar, estudios realizados en individuos con infección por el VIH/SIDA, no han demostrado correlación entre hipertrigliceridemia y síndrome de consunción (*Grunfeld 1989*). En concordancia con estas observaciones, en nuestro estudio no se observó relación entre concentraciones elevadas de triglicéridos y síndrome de consunción, determinado por la MM y la pérdida de peso.

4. ALTERACIONES DEL METABOLISMO ENERGÉTICO

Diversos estudios han evaluado el GER en individuos con infección por el VIH/SIDA antes de la introducción del TARGA, si bien los resultados obtenidos han sido contradictorios (Tabla 5). En general, se han documentado incrementos del GER, indicando la existencia de un estado de hipermetabolismo que ha sido considerado por algunos autores como el principal responsable del síndrome de consunción asociado (*Paton 1997; Mulligan 1997*). En nuestro estudio, el GER determinado por calorimetría indirecta fue un 10% inferior en pacientes respecto a sujetos del Grupo control, de forma que con respecto a dicho grupo, nuestros pacientes podían considerarse hipometabólicos, incluso en estadios avanzados de la enfermedad. En cambio, tras corregir por las diferencias atribuibles a la composición corporal, nuestros pacientes presentaron un GER superior con respecto al Grupo control, con independencia del estadio evolutivo, indicando la existencia de un estado de hipermetabolismo.

Las discrepancias observadas en la literatura así como en nuestro estudio, pueden ser explicadas en parte por diferencias en las características de las poblaciones estudiadas, así como diferencias metodológicas y de interpretación de resultados. En primer lugar, la heterogeneidad de los individuos estudiados (pacientes

malnutridos o no, ambulatorios u hospitalizados, con o sin pérdida de peso y pacientes en diferentes estadios evolutivos) impide una comparación directa entre estudios. En segundo lugar, desde el punto de vista metodológico, existen diferencias en la forma de expresión de los datos, de manera que en los diferentes estudios el GER se expresa de forma variable, como valor absoluto, como función del peso corporal total, como cociente entre GER y MM o como función de la MM. Sin embargo, y puesto que el GER está determinado por la composición corporal, para comparar dicho parámetro entre individuos con composiciones diferentes, éste debería expresarse considerando dichas diferencias. Algunos estudios han expresado el GER en función del peso corporal (*Grunfeld 1992c; Schindler 2000*), si bien esta forma de expresión no resultaría adecuada, ya que en la infección por el VIH/SIDA es frecuente observar una expansión del espacio extracelular (*Kotler 1985*), así como un estado de malnutrición, factores ambos que contribuyen a alterar dicho parámetro. Por ello, y considerando que el principal determinante del GER es la MM (*Kleiber 1947*), debería expresarse teniendo en cuenta las diferencias atribuibles a la misma. Por este motivo, diferentes estudios han determinado el GER como cociente entre GER y MM (*Kotler 1990; Melchior 1991 y 1993; Sharpstone 1996 y 1996b; Pernerstorfer-Schoen 1999*), si bien esta forma de expresión puede sobreestimar el GER en aquellos individuos con menor MM (*Ravussin 1989*). Por ello, la forma más correcta de expresión del GER consiste en la aplicación de un análisis de regresión lineal que permita obtener una ecuación basada en la MM (*Salas 1990*). En nuestro estudio, se calculó el GER ajustado por la MLG obtenido de la aplicación de una regresión lineal, siendo su valor respecto al GER determinado por calorimetría, superior en todos los grupos de pacientes e inferior en el Grupo control. El GER ajustado por la MLG fue no significativamente superior en pacientes que en controles, indicando una situación de hipermetabolismo similar a la descrita previamente en la literatura. Sin embargo, el incremento observado fue de escasa cuantía (2%) e inferior respecto al descrito

en estudios previos que expresan de forma similar el GER (*Hommes 1990 y 1991b; Macallan 1995b*), de manera que nuestros pacientes presentaban un menor grado de hipermetabolismo.

Otro aspecto de carácter metodológico que conviene tener en cuenta se refiere al criterio utilizado para determinar la existencia o no de hipermetabolismo, ya que algunos estudios consideran la relación entre GER y GERHB (*Süttmann 1993; Selberg 1995; Grinspoon 1998; Arpadi 1998*), y no la comparación con respecto a un Grupo control. Sin embargo, en individuos con infección por el VIH/SIDA, de manera similar a lo observado en pacientes con enfermedades críticas y/o neoplasias, se ha cuestionado la estimación del GER a partir de dicha ecuación, habiéndose demostrado una escasa correlación entre GER y GERHB, debido en parte a diferencias en la composición corporal, particularmente en lo referente al contenido de agua corporal (*Elia 1992*). En nuestro estudio se demostró una correlación positiva entre GER medido y GERHB, tanto en el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA como en cada uno de los grupos de pacientes, de forma que la comparación con respecto a dicho valor permitiría determinar el estado metabólico de los mismos. En nuestros pacientes, el grado de hipermetabolismo observado al comparar el GER medido como porcentaje del estimado en lugar del GER ajustado por la MLG, es discretamente superior (3% frente al 2%), si bien las diferencias observadas son escasas y por tanto, carecen de significación clínica.

Factores no metodológicos pueden igualmente contribuir a explicar las discrepancias observadas entre estudios. En primer lugar, se ha sugerido una posible implicación directa del VIH en la situación de hipermetabolismo, de forma que algunos autores han demostrado una relación positiva entre GER y marcadores de progresión de la enfermedad, en especial carga viral (*Mulligan*

1997b). Si bien los estudios iniciales no permitieron evaluar la influencia de la carga viral sobre el GER debido a la ausencia de técnicas de cuantificación viral *in vitro*, su posible influencia en la situación de hipermetabolismo no puede descartarse, pese a que estudios posteriores hayan cuestionado su papel (Grinspoon 1998). Nuestros resultados no han permitido demostrar una implicación directa del VIH en el incremento del GER. Por una parte, las concentraciones plasmáticas medias de carga viral no fueron significativamente diferentes entre pacientes en función de su estado metabólico, siendo contrariamente a lo que cabría esperar, los sujetos hipometabólicos los que presentaron cargas virales más elevadas. Por otra parte, la carga viral no se correlacionó con el GER ajustado, y aunque sí lo hizo con el GER medido en el conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA, la asociación fue débil y de sentido negativo, sugiriendo que nuestros pacientes presentaban una respuesta metabólica adaptativa en estadios avanzados de la enfermedad.

En segundo lugar, se ha descrito un estado de hipermetabolismo en situaciones clínicas caracterizadas por un incremento de la respuesta inflamatoria. En el curso de la infección por el VIH/SIDA se ha demostrado un incremento de la respuesta de fase aguda (Süttmann 1994; Coors 2001), así como una relación entre parámetros inflamatorios y grado de hipermetabolismo, sugiriendo que la respuesta inflamatoria podría ser un determinante del incremento del GER (Süttmann 2000). Sin embargo, la relación entre hipermetabolismo y respuesta inflamatoria no está claramente establecida. En un estudio realizado por nuestro grupo en pacientes SIDA con infección oportunista, el GER ajustado por la MLG se relacionó positivamente con reactantes de fase aguda (PCR, VSG y ferritina) y citoquinas proinflamatorias (IL-6 y receptor soluble del TNF- α), apareciendo la PCR como un predictor independiente del GER (García-Lorda 2000). En el presente estudio, la relación entre inflamación y GER no ha podido demostrarse

claramente, de forma que sólo se ha observado una relación positiva entre GER medido y ajustado y PCR en el Grupo de individuos SIDA con infección oportunista. Este hecho, junto a la ausencia de relación entre GER y respuesta inflamatoria en estadios iniciales de la enfermedad, sugerirían una escasa contribución de la respuesta de fase aguda a las alteraciones metabólicas observadas en la totalidad de nuestros pacientes, ya que no permitirían explicar el incremento del GER observado en individuos VIH-asintomáticos, así como tampoco el descenso del GER observado en presencia de infección oportunista. Sin embargo, también es posible que el escaso número de pacientes incluidos en los diferentes grupos no haya permitido obtener resultados significativos.

Por otra parte, los individuos con infección por el VIH/SIDA muestran una enorme variabilidad en la situación metabólica, observándose pacientes normo, hipo o hipermetabólicos con independencia del estadio evolutivo de la enfermedad. La mayoría de nuestros pacientes fueron clasificados como normometabólicos, incluso en el Grupo de individuos SIDA con infección oportunista. A su vez, en este grupo el 29% y 6% de los individuos respectivamente, fueron clasificados como hiper y hipometabólicos, hecho que pone de manifiesto que el hipermetabolismo no es un fenómeno constante ni siquiera en presencia de infección oportunista. Por otra parte, al igual que observaciones previas (*Hommes 1990*), nuestros resultados demuestran alteraciones del metabolismo energético desde estadios iniciales de la enfermedad, observándose con respecto al Grupo control, descensos del 8% del GER medido e incrementos del 4% del GER ajustado en el Grupo de individuos VIH-asintomáticos. Por el contrario, y en contraste con resultados previos que demuestran incrementos más acusados del GER en presencia de infección oportunista (*Grunfeld 1992c; Melchior 1993*), en estadios avanzados de la enfermedad, nuestros pacientes mostraron descensos más acusados del GER medido (14%), así como incrementos menos acusados del

GER ajustado (1%), de forma que los individuos SIDA con infección oportunista presentaron los valores más bajos de ambos parámetros. Por tanto, en presencia de infección oportunista, nuestros pacientes presentaron una respuesta adaptativa diferente de la observada en procesos catabólicos, y más compatible con la asociada al semiayuno, caracterizada por un descenso compensatorio del GER tendente a mantener un correcto balance energético. Resultados similares han sido previamente descritos, si bien algunos autores han observado diferencias en la respuesta metabólica en función del tipo de infección, de forma que aquellas infecciones con afectación del tracto gastrointestinal producirían una respuesta similar a la del semiayuno, mientras aquellas caracterizadas por una mayor afectación sistémica originarían una respuesta hipermetabólica (*Sharpstone 1996b*). En nuestro estudio no se observaron diferencias en función del tipo de infección oportunista, aunque la mayoría de sujetos presentaban infecciones sistémicas, lo que junto al escaso número de individuos incluidos en los grupos, permitiría explicar la ausencia de diferencias. No obstante, las diferencias en la respuesta metabólica observadas podrían estar en relación con la presencia de factores, que como las alteraciones en la biodisponibilidad energética, pueden modificar el balance energético al influir negativamente sobre el GER (*Kotler 1990*), aspecto que será discutido en otro apartado.

5. ABSORCIÓN INTESTINAL EN LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA

El tracto gastrointestinal representa una de las dianas para la infección por el VIH/SIDA, de forma que en el curso de la enfermedad hasta un 50-60% de los individuos presentan afectación gastrointestinal, hecho que desde el punto de vista clínico se traduce en la aparición de malabsorción (*Gillin 1985; Kotler 1993*). En nuestro estudio, el 68% de los pacientes mostraron alteraciones de los

parámetros de absorción, indicando la presencia de malabsorción. De ellos, un 54% mostraron malabsorción a hidratos de carbono, un 42% malabsorción a grasas y un 28% malabsorción a grasas e hidratos de carbono. Sin embargo, y pese a la elevada prevalencia de malabsorción observada en nuestros pacientes, la presencia de sintomatología digestiva, tal como la aparición de diarrea, fue poco prevalente, de forma que sólo se constató en el 12% de los individuos con alteración documentada de los parámetros de absorción. Este hecho, junto a observaciones previas que demuestran diarrea severa en ausencia de alteraciones en la capacidad absorptiva (*Lim 1993; Keating 1995*), ponen de manifiesto una disociación entre la alteración de la absorción intestinal y la aparición de sintomatología digestiva, sugiriendo que la existencia o no de la misma no constituye un parámetro adecuado que permita sospechar clínicamente la presencia o no de malabsorción en individuos con infección por el VIH/SIDA.

En nuestro estudio, observamos una relación entre la progresión de la enfermedad y la presencia de malabsorción, de forma que tanto la prevalencia como la severidad de la misma se incrementaron en estadios avanzados de la enfermedad, en concordancia con observaciones previas (*Kotler 1990; Miller TL 1991*). En este sentido, el 82% de los individuos SIDA con infección oportunista mostraron una alteración de los parámetros de absorción, siendo además dicha alteración mayor que la observada en el resto de pacientes. La mayor afectación de la absorción intestinal en este grupo de pacientes podría estar en relación con la presencia de microorganismos enteropatógenos. Sin embargo, en nuestros pacientes no se demostraron patógenos específicamente entéricos, si bien algunas de las infecciones oportunistas observadas podrían tener repercusión a nivel gastrointestinal. Esta ausencia de patógenos, junto a la elevada prevalencia de malabsorción evidenciada en el grupo de individuos VIH-asintomáticos, cuestionaría el papel etiopatogénico de gérmenes enteropatógenos en la

alteración de la absorción intestinal observada en nuestros pacientes. No obstante, no podemos descartar la presencia en ellos de infecciones subclínicas originadas por gérmenes no identificables por los métodos diagnósticos habituales. Este aspecto no ha sido convenientemente descartado, puesto que sólo se practicaron coprocultivos en individuos con diarrea, y por otra parte, no se realizaron estudios endoscópicos e histopatológicos para su investigación. No obstante, y pese a que algunos autores relacionan la afectación gastrointestinal con la presencia de dichas infecciones subclínicas, su significación clínica sería discutible, especialmente en ausencia de sintomatología digestiva, ya que la presencia de gérmenes en estos casos podría indicar una simple colonización del tracto gastrointestinal (*Church 1992*).

Por otra parte, la mayor afectación de la absorción intestinal observada en estadios avanzados de la enfermedad podría ser una consecuencia de un mayor grado de malnutrición, ya que en la infección por el VIH/SIDA la propia malnutrición se ha identificado como causa de daño intestinal, provocando alteraciones morfológicas y funcionales de la mucosa (*Ferraris 2000; Winter 2000*). En nuestro estudio, las concentraciones plasmáticas de albúmina se correlacionaron positivamente con la carga viral, sugiriendo un incremento de la malnutrición con la progresión de la enfermedad. Sin embargo, nuestros resultados no permiten establecer una relación causal entre malnutrición y alteración de los parámetros de absorción, ya que ni se observaron diferencias significativas entre parámetros de malnutrición tales como pérdida de peso y concentraciones plasmáticas de albúmina, en función de la presencia o no de malabsorción, ni se demostró una correlación entre dichos parámetros y los de absorción intestinal. Por tanto, en nuestros pacientes, la presencia de malnutrición no parece ser el factor causal determinante de la existencia de malabsorción, sino más bien la consecuencia, ya que con la progresión de la enfermedad se produce

una pérdida de superficie funcional absortiva que contribuiría a la malnutrición asociada.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, así como los descritos por otros autores (*Bartlett 1992*), demuestran una elevada prevalencia de malabsorción ya desde estadios iniciales de la enfermedad, incluso en individuos VIH-positivos asintomáticos libres de infección oportunista. Este hecho, junto a observaciones que demuestran una mejoría en las alteraciones intestinales tras el inicio de TARGA (*Kotler 1998*), han sugerido un posible papel del propio VIH en la fisiopatología de la afectación gastrointestinal. Diversos estudios han documentado la presencia del VIH en el tracto gastrointestinal (*Ullrich 1989; Yahi 1992; Veazey 1998*), si bien no todos han demostrado su implicación en la aparición de malabsorción (*Ehrenpreis 1992b*). Nuestros hallazgos, indirectamente, sugieren una posible implicación del VIH en la presencia de malabsorción, de forma que los individuos con concentraciones plasmáticas de carga viral más elevadas mostraron una mayor alteración de los parámetros de absorción. Por otra parte, dichos parámetros se correlacionaron significativamente con la carga viral, siendo dicha correlación especialmente evidente para los parámetros de absorción de grasas, probablemente debido a la implicación directa del propio VIH en varios de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con dicha absorción. Sin embargo, en nuestro estudio, aún en presencia de viremias plasmáticas elevadas, no todos los individuos mostraron malabsorción. Este hecho podría cuestionar la implicación directa del VIH en la afectación gastrointestinal, si bien también podría sugerir la existencia de diferencias en la afinidad del VIH por el tracto gastrointestinal. La infección del enterocito por el VIH se ha relacionado con la presencia como receptor de galactoserilceramida, glicolípido neutral presente en gran cantidad en las células intestinales epiteliales, con capacidad para unirse a la tercera región variable de la superficie del VIH gp 120 (*Yahi*

1992). En el curso de las diferentes fases de la infección por el VIH/SIDA se han demostrado cambios en la secuencia de aminoácidos de esta región. Estos cambios determinarían alteraciones en la afinidad del VIH por los receptores de galactosilceramida, hecho que, a su vez, condicionaría diferencias en la afectación del tracto gastrointestinal.

Desde el punto de vista metodológico, conviene realizar algunas precisiones en relación con el método empleado para determinar la presencia o no de malabsorción a grasas. En nuestro estudio, el método utilizado fue la prueba del aliento de la trioleína marcada con ^{14}C . Sin embargo, se ha discutido sobre la utilidad de dicha prueba para el diagnóstico de malabsorción en sujetos con enfermedad hepática, ya que en presencia de hepatopatía los cambios en el metabolismo lipídico hepático podrían afectar la excreción o distribución de $^{14}\text{CO}_2$ con independencia de cambios en la absorción grasa (*Absalom 1988*).

La coexistencia de hepatopatía en individuos con infección por el VIH/SIDA es un hecho frecuente, de forma que en nuestro estudio hasta un 54% de los individuos presentaban co-infección por el virus de la hepatitis C. Pese a que estos resultados podrían cuestionar la utilidad de la prueba de la trioleína marcada en el diagnóstico de malabsorción en estos pacientes, diversos aspectos permitirían considerarla como un método diagnóstico adecuado. En primer lugar, los estudios que han evaluado la utilidad de dicha prueba en presencia de hepatopatía crónica son escasos, incluyen un reducido número de pacientes y no han obtenido resultados concluyentes. Un estudio realizado en sujetos con enfermedad hepática crónica con objeto de comparar diferentes métodos para el diagnóstico de malabsorción a grasas, demostró que en estos pacientes la prueba del aliento de la trioleína marcada tiene menor sensibilidad y especificidad en comparación con la cuantificación de la excreción de grasas en heces durante 72 horas (*Absalom*

1988). Sin embargo, los resultados de ambas pruebas, sólo fueron discordantes en 6 de los 23 pacientes, siendo la prueba de la trioleína falsamente negativa en dos pacientes, y falsamente positiva en cuatro. A su vez, de los cuatro pacientes con resultados falsamente positivos, en tres de ellos el control de la dieta no pudo realizarse de forma correcta, por lo que la cuantificación fecal de grasas podría no resultar fiable. Por otra parte, la mayoría de resultados discordantes se obtuvieron en pacientes con importante alteración de la función hepática, mientras en aquellos individuos con alteraciones menos acusadas se observaron menores discrepancias, sugiriendo la posible utilidad de la prueba de la trioleína en este grupo de pacientes. En segundo lugar, tampoco existen estudios acerca de la especificidad y sensibilidad de la excreción fecal de grasa en el diagnóstico de malabsorción, además de que diversos factores, tales como la recogida incompleta de heces, la variabilidad en la excreción diaria de grasas o la influencia de la dieta sobre el contenido graso de las heces, pueden limitar la interpretación de los resultados obtenidos, siendo necesario un adecuado control de los mismos.

Nuestros pacientes, en general, presentaron una alteración moderada de la función hepática. Por otra parte, y pese a que la enfermedad hepática puede reducir la oxidación de ácidos grasos a nivel hepático y con ello la producción de $^{14}\text{CO}_2$, la magnitud de este efecto es incierta en estados postabsortivos, en el curso de los cuáles dicha oxidación se realiza preferentemente en el músculo cardiaco y esquelético. Por tanto, en situaciones de ayuno, similar a la que presentaban nuestros pacientes, la alteración de la producción de CO_2 a nivel hepático sería de escasa cuantía, y probablemente insuficiente para alterar los resultados de la prueba del aliento. Estos hechos, junto a las consideraciones previamente señaladas, y a las presumibles dificultades para conseguir en estos pacientes, en régimen ambulatorio, un adecuado cumplimiento de la dieta y una correcta recogida de heces que garantizara la fiabilidad de los resultados de la

cuantificación de la excreción de grasa fecal, nos llevó a utilizar la prueba del aliento de la trioleína marcada como método diagnóstico de malabsorción a grasas.

6. EFECTO DE LA PRESENCIA DE MALABSORCIÓN EN EL ESTADO NUTRICIONAL Y GASTO ENERGÉTICO EN REPOSO

La alteración del estado nutricional en presencia de malabsorción es un hecho ampliamente demostrado (*Chlebowski 1989*). En nuestro estudio, la existencia de malabsorción determinó una mayor alteración del estado nutricional, de forma que los pacientes con malabsorción presentaron valores inferiores de los diferentes parámetros bioquímicos y antropométricos, tanto en comparación con individuos sin malabsorción como con sujetos del Grupo control. Dichos parámetros se correlacionaron igualmente con parámetros de valoración del estado nutricional, siendo la trioleína pico el parámetro que mostró una mayor correlación.

Sin embargo, la respuesta metabólica a la malabsorción no ha sido suficientemente estudiada, si bien en términos de balance energético, parece claro que la alteración de uno de los componentes de dicho balance, puede indirectamente afectar a otro. En este sentido, se ha observado que en diversas circunstancias, la presencia de malabsorción produce un descenso compensatorio del GER como parte de una respuesta adaptativa tendente a mantener el balance energético (*Cahill 1970*). En la infección por el VIH/SIDA, la mayoría de estudios que han evaluado el GER no han considerado la presencia o ausencia de malabsorción (*Hombres 1990 y 1991; Melchior 1991 y 1993; Grunfeld 1992c; Macallan 1995b*), e incluso en algunos de ellos se han excluido aquellos individuos con infecciones gastrointestinales o evidencia clínica de malabsorción (*Melchior 1993*). Sólo dos estudios han valorado la presencia de malabsorción y su

influencia sobre el GER (*Kotler 1990; Sharpstone 1996b*), observándose en ambos casos un descenso del GER asociado a la malabsorción, si bien en uno de los estudios no se incluyeron pacientes con infección oportunista (*Kotler 1990*).

En nuestro estudio, realizado en un conjunto de individuos con infección por el VIH/SIDA en diferentes estadios evolutivos, los sujetos con malabsorción en comparación con individuos sin malabsorción, presentaron un menor GER tanto ajustado como en valores absolutos, con independencia del estadio evolutivo de la enfermedad. Asimismo, observamos una relación entre el grado de malabsorción y el GER, incluso en presencia de infecciones secundarias, hecho que sugeriría una adecuada respuesta metabólica, y por tanto un efecto modulador de la malabsorción sobre el GER. Este efecto probablemente sea el factor capaz de explicar el menor grado de hipermetabolismo observado en nuestro estudio, especialmente en los individuos SIDA con infección oportunista. Por tanto, en presencia de infección oportunista, nuestros pacientes mostraron descensos más acusados del GER medido y ajustado, hecho que podría estar en relación con la mayor prevalencia y severidad de malabsorción en este grupo.

7. BALANCE ENERGÉTICO Y SU RELACIÓN CON LA PÉRDIDA PONDERAL

En términos de balance energético, para mantener la estabilidad del peso se precisa de un equilibrio entre aporte calórico y gasto energético. Un desequilibrio a favor de la ingesta produciría un exceso de energía, que se acumularía en forma de MM o MG, determinando una ganancia de peso. Un desequilibrio a favor del gasto, bien debido a un incremento en el gasto calórico o a un descenso en la biodisponibilidad energética, implicaría un déficit energético que conduciría a la degradación de proteínas o grasas para la producción de energía. Esto a su vez,

originaría una reducción de las reservas corporales nitrogenadas y reservas grasas, que conduciría a la instauración de un estado caquético de desgaste corporal.

En la infección por el VIH/SIDA son frecuentes las alteraciones de ambos componentes del balance energético, si bien, la contribución de cada uno de ellos al síndrome de consunción asociado, no está suficientemente establecida. El incremento del GER observado en individuos con infección por el VIH/SIDA, junto a observaciones que demostraban dificultades para revertir el síndrome de consunción simplemente incrementando el aporte calórico (*Kotler 1990b*), sugirieron que el hipermetabolismo era la principal causa determinante de la pérdida de peso en estos pacientes. Sin embargo, la contribución del hipermetabolismo al síndrome de consunción no está suficientemente establecida, habiéndose demostrado incrementos del GER incluso en ausencia de pérdida de peso (*Melchior 1991*). Además, en cualquier caso, y teóricamente, cualquier incremento en el aporte calórico permitiría compensar el incremento del GER contrarrestando el desequilibrio energético. En nuestro estudio se observaron incrementos ligeros del GER ajustado por la MLG, con elevaciones menos acusadas en presencia de infección oportunista, a pesar de la mayor pérdida ponderal observada en los individuos de este grupo. Estas observaciones, junto al descenso del GER demostrado en individuos con pérdida de peso, y la ausencia de correlación entre parámetros de metabolismo energético y pérdida ponderal, sugieren que si bien el hipermetabolismo probablemente desempeña un papel fundamental, puede no ser suficiente para explicar el grado de pérdida de peso y progresivo deterioro del estado nutricional observado en nuestros pacientes, especialmente en estadios más avanzados de la enfermedad.

Este hecho nos conduce a considerar la contribución que sobre el síndrome de consunción desempeñan las alteraciones en el aporte calórico, el otro gran componente del balance energético. En la infección por el VIH/SIDA diversos estudios demuestran un marcado descenso en la ingesta calórica en individuos con pérdida de peso (*Macallan 1995b*), especialmente en presencia de infecciones oportunistas (*Grunfeld 1992c*). En nuestro estudio no se han recogido datos referentes a la ingesta calórica, aunque probablemente su contribución al disbalance energético, y por tanto a la pérdida de peso observada es importante, ya que nuestros pacientes mostraron una elevada prevalencia de anorexia, especialmente en presencia de infección oportunista.

Por otra parte, conviene considerar la influencia que sobre el balance energético pueden ejercer factores tales como la malabsorción, cuya presencia determina asimismo una disminución de la biodisponibilidad energética. En la infección por el VIH/SIDA, la presencia de malabsorción se ha relacionado con un deterioro del estado nutricional, si bien los resultados respecto a su implicación en el síndrome de consunción asociado, son contradictorios, ya que no siempre se ha demostrado una relación entre malabsorción y pérdida de peso (*Carbonnel 1997; Beaugerie 1998*). En nuestro estudio, la pérdida de peso fue más prevalente y de mayor severidad en presencia de malabsorción, observándose además una correlación entre parámetros de malabsorción y pérdida ponderal, de forma que aquellos individuos con pérdidas más severas presentaron mayor alteración de los parámetros de absorción. Sin embargo, y si bien estos datos sugerirían una implicación de la malabsorción en la pérdida de peso de nuestros pacientes, las escasas diferencias observadas no permiten establecer resultados concluyentes al respecto.

Por otra parte, puesto que el balance energético depende de un equilibrio entre sus componentes, y estos están interrelacionados entre sí, algunos autores han sugerido como causa del desbalance en la infección por el VIH/SIDA, más que la alteración aislada de los componentes, la alteración en los mecanismos adaptativos responsables de mantener el equilibrio energético. En situaciones de déficit calórico, se producen descensos compensatorios del GER como parte de una respuesta adaptativa tendente a mantener el balance de energía (*Cahill 1970*). En situaciones de sepsis, este mecanismo adaptativo puede fallar, produciéndose incrementos del GER a pesar de un déficit en el aporte calórico (*Brennan 1977*). De la misma forma, en la infección por el VIH/SIDA, el fallo de los mecanismos compensadores se ha implicado como causa determinante de la pérdida de peso (*Schwenk 1996*). No obstante, diversos autores han demostrado descensos del GER en asociación con descensos en la biodisponibilidad energética, indicando que los individuos VIH-positivos presentan una adecuada respuesta metabólica (*Kotler 1990; Sharpstone 1996b*). Nuestros pacientes, en presencia de un descenso en la absorción de nutrientes, mostraron una respuesta metabólica apropiada consistente en un descenso compensatorio del GER. Sin embargo, es posible que dicho descenso sea insuficiente para compensar el déficit en la biodisponibilidad de nutrientes, hecho que determinaría un desbalance energético, generando un estado de hipermetabolismo relativo, capaz de explicar la pérdida de peso observada en nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los individuos con infección por el VIH/SIDA presentan una afectación del estado nutricional con alteración de parámetros antropométricos y bioquímicos, poniendo de manifiesto la existencia de una malnutrición mixta proteico-energética cuya severidad aumenta con la progresión de la enfermedad, especialmente en presencia de infección oportunista.
2. Los individuos con infección por el VIH/SIDA presentan alteraciones de la composición corporal ya desde estadios iniciales de la enfermedad, aunque con diferente afectación de los compartimentos magro y graso en función del estadio evolutivo de la enfermedad, sexo y presencia o ausencia de malabsorción.
3. Los déficit de micronutrientes son prevalentes en individuos con infección por el VIH/SIDA incluso en estadios iniciales de la enfermedad, siendo su etiología probablemente multifactorial.
4. Las concentraciones plasmáticas de proteínas viscerales así como de determinados micronutrientes se relacionan con la respuesta inflamatoria, de forma que dichas concentraciones podrían responder más a la situación de inflamación que al propio estado nutricional, hecho que limitaría la utilización de dichos parámetros como marcadores del estado nutricional en individuos con infección por el VIH/SIDA, especialmente en presencia de infección oportunista.
5. El hipermetabolismo no es un fenómeno constante en el curso de la infección por el VIH/SIDA, ni siquiera en presencia de infección oportunista, siendo el estado metabólico de los sujetos enormemente variable con independencia del estadio evolutivo de la enfermedad.

6. El moderado incremento del GER ajustado, junto al descenso del GER observado en presencia de pérdida de peso, y la ausencia de correlación entre gasto energético y pérdida ponderal sugieren que la respuesta hipermetabólica puede no ser suficiente para explicar el grado de pérdida de peso y progresivo deterioro nutricional observado en nuestros pacientes, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad.
7. La malabsorción es un hecho frecuente en la infección por el VIH/SIDA, presente ya en estadios iniciales de la enfermedad, si bien su prevalencia y severidad se incrementan con la progresión de la misma.
8. La presencia de malabsorción condiciona una mayor alteración del estado nutricional, al tiempo que ejerce un efecto modulador sobre el GER, siendo por tanto, el factor que permitiría explicar el menor grado de hipermetabolismo observado en nuestros pacientes, especialmente en presencia de infección oportunista.
9. La correlación observada entre parámetros de absorción y pérdida ponderal sugiere la contribución de la malabsorción a la pérdida de peso, probablemente debido a su influencia sobre el balance energético, ya que condiciona una disminución en la biodisponibilidad energética.
10. El descenso del GER observado en presencia de malabsorción indica que los individuos con infección por el VIH/SIDA muestran, en situaciones de déficit energético, una adecuada respuesta metabólica tendente a mantener el balance energético y conservar el peso corporal. Sin embargo, dicho descenso es probablemente insuficiente, lo que generaría un estado de hipermetabolismo relativo y por tanto, un desbalance entre ingesta calórica y gasto calórico, que conduciría a una progresiva pérdida de peso.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

Abrams B, Duncan D, Hertz-Picciotto I. A prospective study of dietary intake and acquired immune deficiency syndrome in HIV-seropositive homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 949-958.

Absalom SR, Saverymuttu SH, Maxwell JD, Levin GE. Triolein breath test of fat absorption in patients with chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 565-569.

Acheson KJ, Ravussin E, Wahren J, Jequier E. Thermic effect of glucose in man. Obligatory and facultative thermogenesis. *J Clin Invest* 1984; 74: 1572-1580.

Aitman TJ. CD36, insulin resistance, and coronary heart disease. *Lancet* 2001; 357: 651-652.

Alberti KG, Batstone GF, Foster KJ, Johnston DG. Relative role of various hormones in mediating the metabolic response to injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1980; 4: 141-146.

Alcamí J, Laín de Lera T, Folgueira L, et al. Absolute dependence on kappa B responsive elements for initiation and Tat-mediated amplification of HIV transcription in blood CD4 T lymphocytes. *EMBO J* 1995; 14: 1552-1560.

Allard JP, Aghdassi E, Chau J, Salit I, Walmsley S. Oxidative stress and plasma antioxidant micronutrients in humans with HIV infection. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 143-147.

Allard JP, Aghdassi E, Chau J, et al. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. *AIDS* 1998b; 12: 1653-1659.

Allavena C, Dousset B, May T, Dubois F, Canton P, Belleville F. Relationship of trace element, immunological markers, and HIV 1 infection progression. *Biol Trace Elem Res* 1995; 47: 133-138.

Anderson CF, Wochos DN. The utility of serum albumin values in the nutritional assessment of hospitalised patients. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 181-184.

Anderson SJ, Bradley JF, Ferreira-González A, Garrett CT. Human immunodeficiency virus genotype and hypertriglyceridemia. *J Clin Lab Anal* 2002; 16: 202-208.

Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N, et al. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med* 2000; 133: 263-274.

Arnalich F, Martinez P, Hernanz A, et al. Altered concentrations of appetite regulators may contribute to the development and maintenance of HIV-associated wasting. *AIDS* 1997; 11: 1129-1134.

Arpadi SA, Cuff PA, Kotler DP, et al. Energy balance, viral replication and growth in HIV-infected children [abstract]. *Pediatr Res* 1998; 43: 558.

Arpadi SM, Cuff PA, Kotler DP, et al. Growth velocity, fat-free mass and energy intake are inversely related to viral load in HIV-infected children. *J Nutr* 2000; 130: 2498-2502.

Arpadi SM, Cuff PA, Horlick M, Wang J, Kotler DP. Lipodystrophy in HIV-infected children is associated with high viral load and low CD4⁺ lymphocyte count and CD4⁺ lymphocyte percentage at baseline and use of protease inhibitors and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27: 30-34.

Astrup A, Buemann B, Christiansen NJ, et al. The contribution of body composition, substrates, and hormones to the variability in energy expenditure and substrate utilization in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 279-286.

Baeten JM, McClelland RS, Richardson BA, et al. Vitamin A deficiency and the acute phase response among HIV-1 infected and uninfected women in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 243-249.

Baltimore D. RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature* 1970; 226: 1209-1211.

Ballinger A, Kelly P, Hallyburton E, Besser R, Farthing M. Plasma leptin in chronic inflammatory bowel disease and HIV: implications for the pathogenesis of anorexia and weight loss. *Clin Sci (Lond)* 1998; 94: 479-483.

Ballmer PE, Ochsenbein AF, Schutz-Hofmann S. Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. *Metabolism* 1994; 43: 697-705.

Bang BG, Bang FB, Foard MA. Lymphocyte depression induced in chickens on diets deficient in vitamin A and other components. *Am J Pathol* 1972; 68: 147-162.

Barile M, Valenti D, Hobbs GA, et al. Mechanisms of toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine. Its interaction with adenylate kinase. *Biochem Pharmacol* 1994; 48: 1405-1412.

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-871.

Bartlett JG, Belitsos PC, Sears CL. AIDS enteropathy. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 726-735.

Batman PA, Miller AR, Sedgwick PM, Griffin GE. Autonomic denervation in jejunal mucosa of homosexual men infected with HIV. *AIDS* 1991; 5: 1247-1252.

Baum HB, Biller BM, Finkelstein JS, et al. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 883-890.

Baum MK, Cassetti L, Bonvehi P, Shor-Posner G, Lu Y, Sauberlich H. Inadequate dietary intake and altered nutrition status in early HIV-infection. *Nutrition* 1994; 10: 16-20.

Baum MK, Shor-Posner G, Bonvehi P, et al. Influence of HIV infection on vitamin status and requirements. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 669: 165-173.

Baum MK, Shor-Posner G, Lu Y, et al. Micronutrients and HIV-1 disease progression. *AIDS* 1995; 9: 1051-1056.

Baum MK, Shor-Posner G, Zhang G, et al. HIV-1 infection in women is associated with severe nutritional deficiencies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 16: 272-278.

Beach RS, Mantero-Atienza E, Shor-Posner G, et al. Specific nutrient abnormalities in asymptomatic HIV-infection. *AIDS* 1992; 6: 701-708.

Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 89-97.

Beaugerie L, Carbonnel F, Carrat F, et al. Factors of weight loss in patients with HIV and chronic diarrhea. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 19: 34-39.

Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: F63-70.

Beisel WR. Magnitude of the host nutritional responses to infection. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 1236-1247.

Beisel WR: Single nutrients and immunity. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 417-468.

Beisel WR. Trace elements in infectious processes. *Med Clin North Am* 1976; 60: 831-849.

Belitsos PC, Greenson JK, Yardley JH, Sisler JR, Bartlett JG. Association of gastric hypoacidity with opportunistic enteric infections in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1992; 166: 277-284.

Bell SJ, Bistran BR, Connolly CA, Forse RA. Body composition changes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Nutrition* 1997; 13: 629-632.

Bell SJ, Chavali S, Bistran BR, Connolly CA, Utsunomiya T, Forse RA. Dietary fish oil and cytokine and eicosanoid production during human immunodeficiency virus infection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996; 20: 43-49.

Benhamou Y, Hilmarsdottir I, Desportes-Livage I, et al. Association of lipid accumulation in small intestinal mucosa with decreased serum triglyceride and cholesterol levels in AIDS. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2163-2169.

Berger JR, Pall L, Hall CD, Simpson DM, Berry PS, Dudley R. Oxandrolone in AIDS-wasting myopathy. *AIDS* 1996; 10: 1657-1662.

Berneis K, Battegay M, Bassetti S, et al. Nutritional supplements combined with dietary counselling diminish whole body protein catabolism in HIV-infected patients. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 87-94.

Bessey PQ, Watters JM, Aoki TT, Wilmore DW. Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. *Ann Surg* 1984; 200: 264-281.

Bhasin S. Effects of testosterone administration on fat distribution, insulin sensitivity, and atherosclerosis progression. *CID* 2003; 37 (Suppl 2): 142-149.

Bhasin S, Javanbakht M. Can androgen therapy replete lean body mass and improve muscle function in wasting associated with human immunodeficiency virus infection? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: S195-201.

Bhasin S, Storer TW, Javanbakht M, et al. Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *JAMA* 2000; 283: 763-770.

Bieri JC, Tolliver TJ, Catignani GL. Simultaneous determination of alphatocopherol and retinol in plasma or red cells by high pressure liquid chromatography. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2143-2149.

Bjarnason I, Sharpstone DR, Francis N, et al. Intestinal inflammation, ileal structure and function in HIV. *AIDS* 1996; 10: 1385-1391.

Bogden JD, Baker H, Frank O, et al. Micronutrient status and human immunodeficiency virus infection. *Ann NY Acad Sci* 1990; 587: 189-195.

Bozette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 348: 702-710.

Brennan MF. Uncomplicated starvation versus cancer cachexia. *Cancer Res* 1977; 37: 2359-2364.

Brinkman K, Ter Hofstede HJ, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998; 12: 1735-1744.

Butler RN, Gehling NJ. Modification of the ¹⁴C triolein breath test. *Clin Chim Acta* 1981; 112: 371-374.

Cadwell R, Rothstein A, Allmon C, Montoya JG, Zolopa A. Evaluation of protease inhibitor-associated hyperglycemia in a university-based HIV clinic. 12th World AIDS Conference, Geneva, June 1998 [abstract 12395].

Cahill GF. Starvation in man. *N Engl J Med* 1970; 282: 668-675.

Canani RB, Spagnuolo MI, Cirillo P, Guarino A. Ritonavir combination therapy restores intestinal function in children with advanced HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21: 307-312.

Cappell MS, Hassan T. Pancreatic disease in AIDS—a review. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 254-263.

Carbonnel F, Beaugerie L, Abou Rached A, et al. Macronutrient intake and malabsorption in HIV infection: a comparison with other malabsorptive states. *Gut* 1997; 41: 805-810.

Carbonnel F, Maslo C, Beaugerie L, et al. Effect of indinavir on HIV-related wasting. *AIDS* 1998; 12: 1777-1784.

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

Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-F58.

Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998b; 351: 1881-1883.

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

Carroccio A, Fontana M, Spagnuolo MI, et al. Pancreatic dysfunction and its association with fat malabsorption in HIV infected children. *Gut* 1998; 43: 558-563.

Carroccio A, Guarino A, Zuin G, et al. Efficacy of oral pancreatic enzyme therapy for the treatment of fat malabsorption in HIV-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1619-1625.

Centers for Disease Control. HIV/AIDS surveillance report 1997; 9: 18.

Centers for Disease Control. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992, 41(RR-17): 1-20.

Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987; 36(Suppl): 3S-14S.

Clayton F, Kotler DP, Kuwada SK, et al. Gp120-Induced Bob/GPR15 activation: a possible cause of human immunodeficiency virus enteropathy. *Am J Pathol* 2001; 159: 1933-1939.

Clayton F, Snow G, Reka S, Kotler DP. Selective depletion of rectal lamina propria rather than lymphoid aggregate CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 288-292.

Constans J, Peuchant E, Pellegrin JL, et al. Fatty acids and plasma antioxidants in HIV-positive patients: correlation with nutritional and immunological status. *Clin Biochem* 1995; 28: 421-426.

Coodley GO, Coodley MK. A trial of testosterone therapy for HIV-associated weight loss. *AIDS* 1997; 11: 1347-1352.

Coors M, Süttmann U, Trimborn P, Ockenga J, Müller MJ, Selberg O. Acute phase response and energy balance in stable human immunodeficiency virus-infected patients: A doubly labeled water study. *J Lab Clin Med* 2001; 138: 94-100.

Corcoran C, Anderson EJ, Burrows B, et al. Comparison of total body potassium with other techniques for measuring lean body mass in men and women with AIDS wasting. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1053-1058.

Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340: 1740-1750.

Corica F, Allegra A, Corsonello A, et al. Relationship between plasma leptin levels and the tumor necrosis factor-alpha system in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 355-360.

Coté H, Brumme Z, Craib K, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002; 346: 811-820.

Craig RM, Atkinson AJ. D-Xylose testing: a review. *Gastroenterology* 1988; 95: 223-231.

Crotty B, McDonald J, Mijch AM, Smallwood RA. Percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in AIDS. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 371-375.

Currier JS, Jonson DL, Dube M, Hodis H. A pilot study of carotid intima thickness in HIV-infected women treated with protease inhibitors. 7th International Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 2000 [abstract 32].

Chan G, Collins J, Horn T. Antioxidants may still have a role in HIV treatment. *GMHC Treat Issues* 1997; 11: 6-12.

Chandra RK. Nutrition, immunity, and infection: present knowledge and future directions. *The Lancet* 1983; 1: 688-691.

Chandra RK. Trace element regulation of immunity and infection. *J Am Coll Nutr* 1985; 4: 5-16.

Chang E, Deleo M, Liu Y, et al. The effects of antiretroviral protease inhibitors on serum lipids and glucose in HIV-infected patients. 12th International Conference on AIDS. Geneva, June 1998 [abstract 12381]

Chang HR, Dulloo AG, Bristian BR. Role of cytokines in AIDS wasting. *Nutrition* 1998; 14: 853-863.

Chlebowski RT, Grosvenor MB, Bernhard NH, Morales LS, Bulcavage LM. Nutritional status, gastrointestinal dysfunction, and survival in patients with AIDS. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1288-1293.

Choe H, Farzan M, Sun Y, et al. The beta chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell* 1996; 85: 1135-1148.

Christeff N, Melchior JC, de Truchis P, Perronne C, Nunez EA, Gougeon ML. Lipodystrophy defined by a clinical score in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: correlation between dyslipidemia and steroid hormone alterations. *AIDS* 1999; 13: 2251-2260.

Christeff N, Melchior JC, de Truchis P, Perronne C, Gougeon ML. Increased serum interferon alpha in HIV-1 associated lipodystrophy syndrome. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 43-50.

Church DL, Sutherland LR, Gill MJ, Visser ND, Kelly JK. Absence of an association between enteric parasites in the manifestations and pathogenesis of HIV enteropathy in gay men. The GI/HIV Study Group. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 567-575.

Dahn MS, Lange MP, Mitchell RA, Lobdell K, Wilson RF. Insulin production following injury and sepsis. *J Trauma* 1987; 27: 1031-1038.

Dagleish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retroviruses. *Nature* 1984; 312: 763-767.

De Leys R, Vanderborght B, Vanden Haesevelde M, et al. Isolation and partial characterization of an unusual human immunodeficiency retrovirus from two persons of West-Central Africa origin. *J Virol* 1990; 64: 1207-1216.

De Luis Roman DA, Bachiller P, Izaola O, et al. Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus infection using an enterotropic peptide-based formula enriched with n-3 fatty acids: a randomized prospective trial. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 1048-1052.

De Martino M, Chiarelli F, Moriondo M, Torello M, Azzari C, Galli L. Restored antioxidant capacity parallels the immunologic and virologic improvement in children with perinatal human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Immunol* 2001; 100: 82-86.

Del Rey A, Besedovsky H. Interleukin 1 affects glucose homeostasis. *Am J Physiol* 1987; 253: R794-R798.

Deurenberg P, Tagliabue A, Schouten FJ. Multi-frequency impedance for the prediction of extracellular water and total body water. *Br J Nutr* 1995; 73: 349-358.

Dever LL, Oruwari PA, Figueroa WE, O'Donovan CA, Eng RH. Hyperglycemia associated with protease inhibitors in an urban HIV-infected minority patient population. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 580-584.

Dezube BJ, Pardee AB, Chapman B, et al. Pentoxifylline decreases tumor necrosis factor expression and serum triglycerides in people with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 787-794.

Diaz L and Wiewora R. Diabetes, HIV infection and use of protease inhibitors. 12th World AIDS Conference, Geneva, June 1998 [abstract 60148].

Dobs AS, Cofrancesco J, Nolten WE, et al. The use of a transscrotal testosterone delivery system in the treatment of patients with weight loss related to human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1999; 107: 126-132.

Dobs AS, Dempsey MA, Ladenson PW, Polk BF. Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1988; 84: 611-616.

Domingo P, Fontanet A, Sánchez F, Allende L, Vázquez G. Morbidity associated with long-term use of totally implantable ports in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 346-351.

Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy. *AIDS* 1999b; 13: 2261-2267.

Donze HH, Cummins JE, Schwiebert RS, et al. HIV-1/simian immunodeficiency virus infection of human and nonhuman primate lymphocytes results in the migration of CD2⁺ T cells into the intestine of engrafted SCID mice. *J Immunol* 1998; 160: 2506-2513.

Dowd PS, Kelleher J, Guillou PJ. T-lymphocyte subsets and interleukin-2 production in zinc deficient rats. *Br J Nutr* 1986; 55: 59-69.

Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4⁺ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996; 381: 667-673.

Dreyfuss ML, Fawzi WW. Micronutrients and vertical transmission of HIV-1. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 959-970.

Dubé MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1467-1475.

Dubé MP, Qian D, Edmonson-Melancon H, et al. Prospective study of the effects of zidovudine based therapy on glucose and lipid metabolism in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2000b; 5 (suppl 5): 26.

Edeas MA, Peltier E, Claise C, Khalfoun Y, Lindenbaum A. Immunocytochemical study of uptake of exogenous carrier-free copper-zinc superoxidase dismutase by peripheral blood lymphocytes. *Cell Mol Biol* 1996; 42: 1137-1143.

Ehrenpreis ED, Ganger DR, Kochvar GT, Patterson BK, Craig RM. D-xylose malabsorption: characteristic finding in patients with the AIDS wasting syndrome and chronic diarrhea. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 1047-1050.

Ehrenpreis ED, Patterson BK, Brainer JA, et al. Histopathologic findings of duodenal biopsy specimens in HIV-infected patients with and without diarrhea and malabsorption. *Am J Clin Pathol* 1992b; 97: 21-28.

Elia M. Energy expenditure in the whole body. In: *Energy metabolism: Tissue determinants and cellular corollaries*. Kinney JM & Tucker HN, eds. New York: Raven Press, 1992 pp: 19-59.

Elia M. Changing concepts of nutrient requirements in disease: implications for artificial nutritional support. *Lancet* 1995; 345: 1279-1284.

Elias JA, Gustilo K, Baeder W, Freundlich B. Synergistic stimulation of fibroblast prostaglandin production by recombinant interleukin 1 and tumor necrosis factor. *J Immunol* 1987; 138: 3812-3816.

Ellis KJ, Lee PDK, Pivarnik JM, Bukar JG, Gesundheit N. Changes in body composition of human immunodeficiency virus infected males receiving insulin-like growth factor I and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3033-3038.

Estrada V, Serrano-Ríos M, Martínez Larrad MT, et al. Leptin and adipose tissue maldistribution in HIV-infected male patients with predominant fat loss treated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 32-40.

Evans RD, Argilés JM, Williamson DH. Metabolic effects of tumour necrosis factor-alpha (cachectin) and interleukin-1. *Clin Sci* 1989; 77: 357-364.

Falutz J, Tsoukas C, Gold P. Zinc as a cofactor in human immunodeficiency virus-induced immunosuppression. *JAMA* 1988; 259: 2850-2851.

Fantini J, Yahi N, Baghdiguan S, Chermann JC. Human colon epithelial cells productively infected with human immunodeficiency virus show impaired differentiation and altered secretion. *J Virol* 1992; 66: 580-585.

Favier A, Sappey C, Leclerc P, Faure P, Micoud M. Antioxidant status and lipid peroxidation in patients infected with HIV. *Chem Biol Interact* 1994; 91: 165-180.

Fechner A, Böhme CC, Gromer S, Funk M, Schirmer RH, Becker K. Antioxidant status and nitric oxide in the malnutrition syndrome kwashiorkor. *Pediatr Res* 2001; 49: 237-243.

Feingold KR, Soued M, Serio MK, Moser AH, Dinarello CA, Grunfeld C. Multiple cytokines stimulate hepatic lipid synthesis *in vivo*. *Endocrinology* 1989; 125: 267-274.

Fell GS, Talwar D. Assessment of status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 1: 491-497.

Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996; 272: 872-877.

Ferranini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism* 1988; 37: 287-301.

Ferraris RP, Carey HV. Intestinal transport during fasting and malnutrition. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 195-219.

Ferreira RD, Forsyth LE, Richman PI, Wells C, Spencer J, MacDonald TT. Changes in the rate of crypt epithelial cell proliferation and mucosal morphology induced by a T-cell mediated response in human small intestine. *Gastroenterology* 1990; 98: 1255-1263.

Fessel WJ, Follansbee SE, Rego J. High-density lipoprotein cholesterol is low in HIV-infected patients with lipodystrophic fat expansions: implications for pathogenesis of fat redistribution. *AIDS* 2002; 16: 1785-1789.

Fichtenbaum C, Gerber J, Rosenkranz S et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and selected HMG-CoA reductase inhibitors. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, February 2000 [abstract LB6].

Flieger D, Riethmuller G, Ziegler-Heitbrock HW. Zn²⁺ inhibits both tumor necrosis factor-mediated DNA fragmentation and cytolysis. *Int J Cancer* 1989; 44: 315-319.

Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19: 920-926.

Forbes GB. Lean body mass-body fat interrelationships in humans. *Nutr Rev* 1987; 45: 225-231.

Fosmire GJ. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 225-227.

Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance: what does it measure? *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 388S-396S.

Fox CH, Kotler DP, Tierney AR, Wilson CS, Fauci AS. Detection of HIV-1 RNA in intestinal lamina propria of patients with AIDS and gastrointestinal disease. *J Infect Dis* 1989; 159: 467-471.

Fox VL, Abel SD, Malas S, Duggan C, Leichtner AM. Complications following percutaneous endoscopic gastrostomy and subsequent catheter replacement in children and young adults. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 64-71.

Fried SK, Zechner R. Cachectin/tumor necrosis factor decreases human adipose tissue lipoprotein lipase mRNA levels, synthesis, and activity. *J Lipid Res* 1989; 30: 1917-1923.

Frost RA, Fuhrer J, Steigbigel R, Mariuz P, Lang CH, Gelato MC. Wasting in the acquired immune deficiency syndrome is associated with multiple defects in the serum insulin-like growth factor system. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 501-514.

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

Gagnon A, Angel JB, Sorisky A. Protease inhibitors and adipocyte differentiation in cell culture. *Lancet* 1998; 352: 1032.

Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1 infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 21-31.

Gallin JI, Kaye D, O'Leary WM. Serum lipids in infection. *N Engl J Med* 1969; 281: 1081-1086.

García-Lorda P, Serrano P, Jiménez-Expósito MJ, et al. Cytokine-driven inflammatory response is associated with hypermetabolism of AIDS patients with opportunistic infections. *J Parent Ent Nutr* 2000; 24: 317-322.

Garcia Luna PP, Serrano-Aguayo P, Jiménez-Exposito MJ, et al. Hypermetabolism and progression of HIV infection. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 299-303.

Gelato MC, Mynarcik DC, Quick JL, et al. Improved insulin sensitivity and body fat distribution in HIVinfected patients treated with rosiglitazone: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 163-170.

Gertner JM. Growth hormone actions on fat distribution and metabolism. *Horm Res* 1992; 38 (suppl 2): 41-43.

Gibson RS. Assessment of protein status. En: Gibson RS (ed.). *Principles of nutritional assessment*. Nueva York, Oxford: Oxford University Press, 1990; 307-348.

Gillin JS, Shike M, Alcock N, et al. Malabsorption and mucosal abnormalities of the small intestine in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 102: 619-622.

Glickman RM, Green PHR. Immunofluorescence studies of apolipoprotein B in normal and abetalipoproteinemic intestinal mucosa. Absence in abetalipoproteinemia. *Gastroenterology* 1979; 76: 288-292.

Godfried MH, Romijn JA, van der Poll T, et al. Soluble receptors for tumor necrosis factor are markers for clinical course but no for major metabolic changes in human immunodeficiency virus infection. *Metabolism* 1995; 44: 1564-1569.

Gold J, High HA, Li Y, et al. Safety and efficacy of nandrolone decanoate for treatment of wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 1996; 10: 745-752.

Golden MH, Ramdath D. Free radicals in the pathogenesis of kwashiorkor. *Proc Nutr Soc* 1987; 46: 53-68.

Gonda MA, Braun MJ, Clements JE, et al. Human T-cell lymphotropic virus type III shares sequence homology with a family of pathogenic lentiviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 4007-4011.

Gougeon R. Thermic and metabolic responses to oral glucose in obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus treated with insulin or a very-low-energy diet. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 78-86.

Graham NM, Sorensen D, Odaka N, et al. Relationship of serum copper and zinc levels to HIV-1 seropositivity and progression to AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4: 976-980.

Gray GE, Gray LK. Validity of anthropometric norms used in the assessment of hospitalized patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1979; 3: 366-368.

Green A, Dobias SB, Walters DJ, Brasier AR. Tumor necrosis factor increases the rate of lipolysis in primary cultures of adipocytes without altering levels of hormone-sensitive lipase. *Endocrinology* 1994; 134: 2581-2588.

Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281: 1309-1312.

Greenson JK, Belitsos PC, Yardley JH, Bartlett JG. AIDS enteropathy: occult enteric infections and duodenal mucosal alterations in chronic diarrhea. *Ann Intern Med* 1991; 114: 366-72.

Greenspan HC, Arouma OI, Arouma O. Could oxidative stress initiate programmed cell death in HIV infection? A role for plant derived metabolites having synergistic antioxidant activity. *Chem Biol Interact* 1994; 91: 187-197.

Grinspoon S, Corcoran C, Anderson E, et al. Sustained anabolic effects of long-term androgen administration in men with AIDS wasting. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 634-636.

Grinspoon S, Corcoran C, Lee K, et al. Loss of lean body and muscle mass correlates with androgen levels in hypogonadal men with acquired immunodeficiency syndrome and wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4051-4058.

Grinspoon S, Corcoran C, Miller K, et al. Determinants of increased energy expenditure in HIV-infected women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 720-725.

Grinspoon S, Corcoran C, Miller K, et al. Body composition and endocrine function in women with acquired immunodeficiency syndrome wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1332-1337.

Grinspoon S, Corcoran C, Parlman K, et al. Effects of testosterone and progressive resistance training in eugonadal men with AIDS wasting. A randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 348-355.

Grinspoon S, Corcoran C, Stanley T, Katznelson L, Klibanski A. Effects of androgen administration on the growth hormone-insulin-like growth factor axis in men with acquired immunodeficiency syndrome wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 1998b; 83: 4251-4256.

Grinspoon S, Donovan DS, Bilezikian JP. Aetiology and pathogenesis of hormonal and metabolic disorders in HIV infection. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994; 8: 735-755.

Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1045-1052.

Grunfeld C, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1992b, 327: 329-337.

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

Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK, et al. Circulating interferon-alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991, 90: 154-162.

Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, et al. Indices of thyroid function and weight loss in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Metabolism* 1993; 42: 1270-1276.

Grunfeld C, Pang M, Shimizu L, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Resting energy expenditure, caloric intake, and short-term weight change in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr* 1992c, 55: 455-460.

Guenther P, Muurahainen N, Simons G, et al. Relationship among nutritional status, disease progression and survival in HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 1130-1138.

Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: A randomised controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 472-477.

Hadigan C, Corcoran C, Stanely T, Piecuch S, Klibanski A, Grinspoon S. Fasting hyperinsulinemia in human immunodeficiency virus-infected men: relationship to body composition, gonadal function, and protease inhibitor use. *J Clin Endocrinol Metab* 2000b; 85: 35-41.

Harbige LS. Nutrition and immunity with emphasis on infection and autoimmune disease. *Nutr Health* 1996; 10: 285-312.

Hardin DS, LeBlanc A, Young D, Johnson P. Increased leucine turnover and insulin resistance in men with advanced HIV infection. *J Investig Med* 1999; 47: 405-413.

Harris JA, Benedict FG. A biometric study of basal metabolism in man. Washington DC, The Carnegie Institute 1919.

Hart PH, Vitti GF, Burgess DR, Whitty GA, Piccoli DS, Hamilton JA. Potential anti-inflammatory effects of interleukin 4: suppression of human monocyte tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and prostaglandin E₂. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1989; 86: 3803-3807.

Haslett P, Hempstead M, Seidman C, et al. The metabolic and immunologic effects of short-term thalidomide treatment of patients infected with human immunodeficiency virus. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13: 1047-1054.

Hawk PB & Bergeim O, eds. Practical physiological chemistry, 10th ed. Philadelphia, Blakiston, 1931.

Hecker LM, Kotler DP. The wasting syndrome and nutritional support in AIDS. *Semin Gastrointest Dis* 1991; 2: 25-36.

Heijligenberg R, Romijn JA, Hommes MJ, Endert E, Eeftinck-Schattenkerk JK, Sauerwein HP. Non-insulin-mediated glucose uptake in human immunodeficiency virus-infected men. *Clin Sci (Lond)* 1993; 84: 209-216.

Heijligenberg R, Romijn JA, Westerterp KR, Jonkers CF, Prins JM, Sauerwein HP. Total energy expenditure in human immunodeficiency virus-infected men and healthy controls. *Metabolism* 1997; 46: 1324-1326.

Heise C, Dandekar S, Kumar P, Duplantier R, Donovan RM, Halsted CH. Human immunodeficiency virus infection of enterocytes and mononuclear cells in human jejunal mucosa. *Gastroenterology* 1991; 100: 1521-1527.

Hellerstein MK, Grunfeld C, Wu K, et al. Increased de novo hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 559-565.

Hellerstein MK, Wu K, McGrath M, et al. Effects of dietary n-3 fatty acid supplementation in men with weight loss associated with the acquired immune deficiency syndrome: relation to indices of cytokine production. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 11: 258-270.

Henderson E, Yang J, Schwartz A. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and synthetic DHEA analogs are modest inhibitors of HIV-1 IIIB replication. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992; 8: 625-631.

Henderson RA, Talusan K, Hutton N, Yolken RH, Caballero B. Whole body protein turnover in children with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Nutrition* 1999; 15: 189-194.

Hoh R, Pelfini A, Neese RA, et al. De novo lipogenesis predicts short-term body composition response by bioelectrical impedance analysis to oral nutritional supplements in HIV-associated wasting. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 154-163.

Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360: 1747-1748.

Hommes MJ, Romijn JA, Endert E, Eeftinck Schattenkerk JK, Sauerweir HP. Insulin sensitivity and insulin clearance in human immunodeficiency virus infected men. *Metabolism* 1991; 40: 651-656.

Hommes MJ, Romijn JA, Endert E, Sauerwein HP. Resting energy expenditure and substrate oxidation in human immunodeficiency virus (HIV)-infected asymptomatic men: HIV affects host metabolism in the early asymptomatic stage. *Am J Clin Nutr* 1991b; 54: 311-315.

Hommes MJ, Romijn JA, Godfried MH, et al. Increased resting energy expenditure in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism* 1990; 39: 1186-1190.

Honour JW, Schneider MA, Miller RF. Low adrenal androgens in men with HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Horm Res* 1995; 44: 35-39.

Hughes WT, Price RA, Sisko F, et al. Protein calorie malnutrition: a host determinant for *P. carinii* infection. *Am J Dis Child* 1974; 128: 44-52.

Jahoor F, Gazzard B, Phillips G, et al. The acute-phase protein response to human immunodeficiency virus infection in human subjects. *Am J Physiol* 1999; 276: 1092-1098.

Jarry A, Cortez A, Rene E, Muzeau F, Brouse N. Infected cells and immune cells in the gastrointestinal tract of AIDS patients. An immunohistochemical study of 127 cases. *Histopathology* 1990; 16: 133-140.

Jeschke MG, Debroy MA, Wolf SE, Rajaraman S, Thompson JC. Burn and starvation increase programmed cell death in small bowel epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 415-420.

Johann-Liang R, O'Neill L, Cervia J, et al. Energy balance, viral burden, insulin-like growth factor-1, interleukin-6 and growth impairment in children infected with human immunodeficiency virus. *AIDS* 2000; 14: 683-690.

Johnson RP, Siliciano RF, McElrath MJ. Cellular immune responses to HIV-1. *AIDS* 1998; 12: S113-S120.

Johnstone BJ, Klasing KC. Aspects nutritionnels des cytokines leucocytaires (in French). *Nutr Clin Metabol* 1990; 4: 7-29.

Kapembwa MS, Bridges C, Joseph AE, Fleming SC, Batman P, Griffin GE. Ileal and jejunal absorptive function in patients with AIDS and enterococcal infection. *J Infect* 1990; 21: 43-53.

Kapembwa MS, Fleming SC, Griffin GE, Caun K, Pinching AJ, Harris JR. Fat absorption and exocrine pancreatic function in human immunodeficiency virus infection. *Q J Med* 1990b; 74: 49-56.

Kapembwa MS, Fleming SC, Orr M, et al. Impaired absorption of zidovudine in patients with AIDS-related small intestinal disease. *AIDS* 1996; 10: 1509-1514.

Kaplan G, Thomas S, Fierer DS, et al. Thalidomide for the treatment of AIDS-associated wasting. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; 16: 1345-1355.

Karlstrom AR, Levine RL. Copper inhibits the protease from human immunodeficiency virus 1 by both cysteine-dependent and cysteine-independent mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5552-5556.

Keating J, Bjarnason I, Somasundaram S, et al. Intestinal absorptive capacity, intestinal permeability and jejunal histology in HIV and their relation to diarrhoea. *Gut* 1995; 37: 623-629.

Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as a receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984; 312: 767-768.

Kleiber M. Body size and metabolic rate. *Physiol Rev* 1947; 15: 511-514.

Klein S, Farrok J, Wolfe RR, Stuart CA. Generalized lipodystrophy: in vivo evidence for hypermetabolism and insulin-resistant lipid, glucose and amino acid kinetics. *Metabolism* 1992; 41: 893-896.

Koch J, Garcia-Shelton YL, Neal EA, Chan MF, Weaver KE, Cello JP. Steatorrhea: a common manifestation in patients with HIV/AIDS. *Nutrition* 1996; 12: 507-510.

Koch J, Neal EA, Schlott MJ, et al. Zinc levels and infections in hospitalized patients with AIDS. *Nutrition* 1996b; 12: 515-518.

Kosmiski LA, Kuritzkes DR, Lichtenstein KA, et al. Fat distribution and metabolic changes are strongly correlated and energy expenditure is increased in the HIV lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2001; 15: 1993-2000.

Kotler DP. Nutritional alterations associated with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 1: 25 (Suppl 1): S81-S87.

Kotler DP, Burastero S, Wang J, Pierson RN. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex, and disease. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 489S-497S.

Kotler DP, Reka S, Borcich A, Cronin WJ. Detection, localization, and quantitation of HIV-associated antigens in intestinal biopsies from patients with HIV. *Am J Pathol* 1991; 139: 823-830.

Kotler DP, Reka S, Clayton F. Intestinal mucosal inflammation associated with human immunodeficiency virus infection. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1119-1127.

Kotler DP, Rosenbaum K, Wang J, Pierson RN. Studies of body composition and fat distribution in HIV-infected and control subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 228-237.

Kotler DP, Shimada T, Snow G, et al. Effect of combination antiretroviral therapy upon rectal mucosal HIV RNA burden and mononuclear cell apoptosis. *AIDS* 1998; 12: 597-604.

Kotler DP, Thea DM, Heo M, et al. Relative influences of sex, race, environment and HIV infection on body composition in adults. *Am J Clin Nutr* 1999b; 69: 432-439.

Kotler DP, Tierney AR, Ferraro R, et al. Enteral alimentation and repletion of body cell mass in malnourished patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr* 1991b; 53: 149-154.

Kotler DP, Tierney AR, Altilio D, Wang J, Pierson RN. Body mass repletion during ganciclovir treatment of cytomegalovirus infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Inter Med* 1989; 149: 901-905.

Kotler DP, Tierney AR, Brenner SK, Couture S, Wang J, Pierson RN Jr. Preservation of short-term energy balance in clinically stable patients with AIDS. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 7-13.

Kotler DP, Tierney AR, Culpepper-Morgan JA, Wang J, Pierson RN Jr. Effect of home total parenteral nutrition on body composition in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990b; 14: 454-458.

Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN Jr. Magnitude of body cell mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989b; 50: 444-447.

Kotler DP, Wang J, Pierson RN. Body composition studies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 1255-1265.

Kurpad AV, Kulkarni RN, Shetty PS. Reduced thermoregulatory thermogenesis in undernutrition. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43: 27-33.

Kushner RF, Gudivaka R, Schoeller DA. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr* 1996; 64 (Suppl. 3): 423S-427S.

Laditan AA. Hormonal profiles in children with progressively worsening of nutritional status. *Hum Nutr Clin Nutr* 1982; 36C: 81-86.

Lähdevirta J, Maury CP, Teppo AM, Repo H. Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 85: 289-291.

Lai H, Lai S, Shor-Posner G, Ma F, Trapido E, Baum MK. Plasma zinc, copper, copper:zinc ratio, and survival in a cohort of HIV-1-infected homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27: 56-62.

Lamb BB, Federman M, Pleskow D, Wanke CA. Malabsorption and wasting in AIDS patients with microsporidia and pathogen-negative diarrhea. *AIDS* 1996; 10: 739-744.

Laurichesse H, Tauveron I, Gourdon F, et al. Threonine and methionine are limiting amino acids for protein synthesis in patients with AIDS. *J Nutr* 1998; 128: 1342-1348.

Ledru E, Christeff N, Patey O, de Truchis P, Melchior JC, Gougeon ML. Alteration of tumor necrosis factor- α T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood* 2000; 95: 3191-3198.

Lee SP, Xiao J, Knutson JR, Lewis MS, Han MK. Zn^{2+} promotes the self-association of human immunodeficiency virus type-1 integrase *in vitro*. *Biochemistry* 1997; 36: 173-180.

Lenhard JM, Weiel JE, Paulik MA, Furfine ES. Stimulation of vitamin A (1) acid signaling by the HIV protease inhibitor indinavir. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 1063-1068.

Lieberman SA, Butterfield GE, Harrison D, Hoffman AR. Anabolic effects of recombinant insulin-like growth factor-I in cachectic patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 404-410.

Lim SG, Menzies IS, Lee CA, Johnson MA, Pounder RE. Intestinal permeability and function in patients infected with human immunodeficiency virus. A comparison with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 573-580.

Ling PR, Schwartz JH, Bistran BR. Mechanisms of host wasting induced by administration of cytokines in rats. *Am J Physiol* 1997; 272: 333-339.

Lister G, Hoffman JI, Rudolph AM. Oxygen uptake in infants and children: a simple method for measurement. *Pediatrics* 1974; 53: 656-662.

López-Suárez A, Fernández-Gutierrez del Alamo C, Perez-Guzman E, Giron-Gonzalez JA. Adherence to the antiretroviral treatment in asymptomatic HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 685-686.

LoPresti JS, Fried JC, Spencer CA, Nicoloff JT. Unique alterations of thyroid hormone indices in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1989; 110: 970-975.

Lovejoy J, Bray G, Bourgeois MO, et al. Exogenous androgens influence body composition and regional body fat distribution in obese postmenopausal women -a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2198-2203.

Macallan DC, McNurlan MA, Milne E, Calder AG, Garlick PJ, Griffin GE. Whole-body protein turnover from leucine kinetics and the response to nutrition in human immunodeficiency virus infection. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 818-826.

Macallan DC, Noble C, Baldwin C, et al. Energy expenditure and wasting in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995b; 333: 83-88.

Macallan DC, Noble C, Baldwin C, Foskett M, McManus T, Griffin GE. Prospective analysis of patterns of weight change in stage IV human immunodeficiency virus infection. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 417-424.

Maggi E, Macchia D, Parronchi P, et al. Reduced production of interleukin-2 and interferon-gamma and enhanced helper activity for IgG synthesis by cloned CD4+ T-cells from patients with AIDS. *Eur J Immunol* 1987; 17: 1685-1690.

Maggi P, Fiorentino G, Epifani G, et al. Premature vascular lesions in HIV-positive patients: a clockwork bomb that will explode? *AIDS* 2002; 16: 947-948.

Maher B, Alfirevic A, Vilar FJ, Wilkins EG, Park BK, Pirmohamed M. TNF-alpha promoter region gene polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy. *AIDS* 2002; 16: 2013-2018.

Malcolm JA, Sutherland DC. HIV and nutrition [letter]. *Lancet* 1991; 338: 760.

Malvy D, Thiebaut R, Marimoutou C, et al. Predictive value of weight loss > 10% and body mass index on AIDS defining diagnosis in the Aquitaine Cohort, France, 1985-1997. In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference (Geneva). 1998; {Abstract 42342}.

Malvy D, Richard MJ, Arnaud J, Favier A, Amedee-Manesme O. Relationship of plasma malondialdehyde, vitamin E and antioxidant micronutrients to human immunodeficiency virus-1 seropositivity. *Clin Chim Acta* 1994; 224: 89-94.

Manfredi R, Chiodo F. Disorders of lipid metabolism in patients with HIV disease treated with antiretroviral agents: frequency, relationship with administered drugs, and role of hypolipidaemic therapy with fenofibrate. *J Infect* 2001; 42: 181-188.

Maresca M, Mahfoud R, Garmy N, Kotler DP, Fantini J, Clayton F. The virotoxin model of HIV-1 enteropathy: involvement of GPR15/Bob and Galactosylceramide in the cytopathic effects induced by HIV-1 gp120 in the HT-29-D4 intestinal cell line. *J Biomed Sci* 2003; 10: 156-166.

Martin JL, Brown CE, Matthews-Davis N, Reardon JE. Effects of antiviral nucleoside analogues on human DNA polymerases and mitochondrial DNA synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2743-2749.

Martínez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999; 13: 805-810.

Martinez-Maza O. IL-6 in AIDS. *Res Immunol* 1992; 143: 764-769.

Mastroiacovo P, Ajassa C, Berardelli G, et al. Antioxidant vitamins and immunodeficiency. *Int J Vitamin Nutr Res* 1996; 66: 141-145.

Mathewson JJ, Jiang ZD, DuPont HL, Chintu C, Luo N, Zumla A. Intestinal secretory IgA immune response against human immunodeficiency virus among infected patients with acute and chronic diarrhea. *J Infect Dis* 1994; 169: 614-617.

McDermott AY, Shevitz A, Knox T, Roubenoff R, Kehayias J, Gorbach S. Effect of highly active antiretroviral therapy on fat, lean, and bone mass in HIV-seropositive men and women. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 679-686.

McGowan I, Radford-Smith G, Keshav S, et al. Cytokine profiles in HIV infected intestinal mucosa. *Gastroenterology* 1993; 104: A740.

McNurlan MA, Garlick PJ, Steigbigel RT, et al. Responsiveness of muscle protein synthesis to growth hormone administration in HIV-infected individuals declines with severity of diseases. *J Clin Invest* 1997; 100: 2125-2132.

Melchior JC, Chastang C, Gelas P, et al. Efficacy of 2-month total parenteral nutrition in AIDS patients: a controlled randomized prospective trial. *AIDS* 1996; 10: 379-384.

Melchior JC, Gelas P, Carbonnel F, et al. Improved survival by home total parenteral nutrition in AIDS patients: follow-up of a controlled randomized prospective trial. *AIDS* 1998; 12: 336-337.

Melchior JC, Raguin G, Boulier A, et al. Resting energy expenditure in human immunodeficiency virus-infected patients: comparison between patients with and without secondary infections. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 614-619.

Melchior JC, Salmon D, Rigaud D, et al. Resting energy expenditure is increased in stable, malnourished HIV-infected patients. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 437-441.

Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-954.

Membreno L, Irony I, Dere W, Klein R, Biglieri EG, Cobb E. Adrenocortical function in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 482-487.

Mészáros K, Lang CH, Bagby GJ, Spitzer JJ. Tumor necrosis factor increases in vivo glucose utilization of macrophage-rich tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 149: 1-6.

Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F, et al. Copper/zinc ratio and systemic oxidant load: effect of aging and aging-related degenerative diseases. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 676-681.

Miller K, Corcoran C, Armstrong C, et al. Transdermal testosterone administration in women with acquired immunodeficiency wasting: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2717-2725.

Miller MJ. Viral taxonomy. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 279-280.

Miller TL, Awnetwant EL, Evans S, Morris VM, Vazquez IM, McIntosh K. Gastrostomy tube supplementation for HIV-infected children. *Pediatrics* 1995; 96: 696-702.

Miller TL, Orav EJ, Martin SR, Cooper ER, McIntosh K, Winter HS: Malnutrition and carbohydrate malabsorption in children with vertically transmitted human immunodeficiency virus 1 infection. *Gastroenterology* 1991; 100: 1296-1302.

Miro O, Gomez M, Pedrol E, Cardellach F, Nunes V, Casademont J. Respiratory chain dysfunction associated with multiple mitochondrial DNA deletions in antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *AIDS* 2000; 14: 1855-1857.

Mocchegiani E, Veccia S, Ancarani F, Scalise G, Fabris N. Benefit of oral zinc supplementation as an adjunct to zidovudine (AZT) therapy against opportunistic infections in AIDS. *Int J Immunopharmacol* 1995; 17: 719-727.

Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1933-1942.

Moraglio A, Arnelli A, Testa D, Pagano PG. Zinc in asymptomatic stage of HIV infection. *Int Conf AIDS*. 1992 Jul 19-24; 8:[B208 abstract 3707].

Moreno T, Artacho R, Navarro M, Perez A, Ruiz-Lopez MD. Serum copper concentration in HIV-infection patients and relationships with other biochemical indices. *Sci Total Environ* 1998; 217: 21-26.

Mori Y, Murakawa Y, Okada K, et al. Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 908-912.

Moshage HJ, Janssen JAM, Franssen JH, Hafkenscheid JCM, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest* 1987; 79: 1635-1641.

Moseson M, Zeleniuch-Jacquotte A, Belsito DV, Shore RE, Marmor M, Pasternack B. The potential role of nutritional factors in the induction of immunologic abnormalities in HIV-positive homosexual men. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1989; 2: 235-247.

Mowat AM, Viney JL. The anatomical basis of intestinal immunity. *Immunol Rev* 1997; 156: 145-166.

Moyle G. Mitochondrial toxicity hypothesis for lipoatrophy: a refutation. *AIDS* 2001; 15: 413-415.

Moyle G, Baldwin C. Lipid elevations during non-nucleoside RTI (ITNAN) therapy: a cross sectional analysis. *Antivir Ther* 1999; 4 (Suppl 2): 54.

Mulder J, McKinney N, Christopherson C, Sninsky J, Greenfield L, Kwok S. Rapid and simple PCR assay for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: application to acute retroviral infection. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 292-300.

Muller U, Steinhoff U, Reis LF, et al. Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense. *Science* 1994; 264: 1918-1921.

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

Mulligan K, Schambelan M. Anabolic treatment with GH, IGF-1, or anabolic steroids in patients with HIV-associated wasting. *Int J Cardiol* 2002; 85: 151-159.

Mulligan K, Tai VW, Schambelan M. Effects of chronic growth hormone treatment on energy intake and resting energy metabolism in patients with human immunodeficiency virus associated wasting- a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1542-1547.

Mulligan K, Tai VW, Schambelan M. Cross-sectional and longitudinal evaluation of body composition in men with HIV infection. *J Acquired Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 15: 43-48.

Mulligan K, Tai VW, Schambelan M. Energy expenditure in human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1997b; 336: 70-71.

Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000; 275: 20251-20254.

Muurahainen N, et al. Detection of occult wasting by BIA technology. Graduate Hospital of Philadelphia X International Conference on AIDS, August 7-12, 1994, Tokyo, Japan. 10 (2): 220; [Abstract N^o PB0895].

Mynarcik DC, Combs T, McNurlan MA, Scherer PE, Komaroff E, Gelato MC. Adiponectin and leptin levels in HIV-infected subjects with insulin resistance and body fat redistribution. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 514-520.

Mynarcik DC, McNurlan MA, Steigbigel RT, Fuhrer J, Gelato MC. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25: 312-321.

Neild PJ, Evans DF, Castillo FD, Wingate DL, Gazzard BG. Intestinal dysmotility in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive subjects with diarrhoea. *Gut* 1995; 36 (suppl 1): A70.

Neves I Jr, Bertho AL, Veloso VG, Nascimento DV, Campos-Mello DL, Morgado MG. Improvement of the lymphoproliferative immune response and apoptosis inhibition upon in vitro treatment with zinc of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from HIV+ individuals. *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 264-268.

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

NIH Technology Assessment Conference Statement. Bioelectrical Impedance Analysis in body composition measurement. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 524S-532S.

Nolan D, Mallal S. Light and electron microscopy findings in subcutaneous fat in antiretroviral-treated and naive HIV-infected patients. 13th International AIDS Conference. Durban 2000 [abstract LbPeB7054].

Ockenga J, Suttman U, Selberg O, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy in AIDS and control patients: risk and outcome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1817-1822.

Ockenga J, Widjaja A, Holtmannspotter M, Schmidt RE, Brabant G. Bound leptin is regulated by tumour necrosis factor-alpha in HIV-infected patients: a potential mediator of wasting? *AIDS* 1998; 12: 2233-2235.

Odeleye OE, Watson RR. The potential role of vitamin E in the treatment of immunologic abnormalities during acquired immune deficiency syndrome. *Prog Food Nutr Sci* 1991; 15: 1-19.

Oktedalen O, Skar V, Dahl E, Serck-Hanssen A. Changes in small intestinal structure and function in HIV-infected patients with chronic diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 459-463.

Omene JA, Easington CR, Glew RH, Prosper M, Ledlie S. Serum beta-carotene deficiency in HIV-infected children. *J Natl Med Assoc* 1996; 88: 789-793.

Orenstein JM, Chiang J, Steinberg W, Smith PD, Rotterdam H, Kotler DP. Intestinal microsporidiosis as a cause of diarrhoea in human immunodeficiency virus-infected patients: a report of 20 cases. *Human Pathol* 1990; 21: 475-481.

Oster MH, Enders SR, Samuels SJ, et al. Megestrol acetate in patients with AIDS and cachexia. *Ann Intern Med* 1994; 121: 400-408.

Ott M, Lembcke B, Fischer H, et al. Early changes of body composition in human immunodeficiency virus-infected patients: tetrapolar body impedance analysis indicates significant malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 15-19.

Ott M, Wegner A, Caspary WF, Lembcke B. Intestinal absorption and malnutrition in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Z Gastroenterol* 1993b; 31: 661-665.

Pacht ER, Diaz P, Clanton T, Hart J, Gadek JE. Serum vitamin E decreases in HIV-seropositive subjects over time. *J Lab Clin Med* 1997; 130: 293-296.

Paganelli R, Mezzaroma I, Mazzone AM, Pinter E, Aiuti F. Leptin levels in HIV-positive patients treated with HAART. *AIDS* 1999; 13: 2479.

Palenicek JP, Graham NM, He YD, et al. Weight loss prior to clinical AIDS as a predictor of survival. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 10: 366-373.

Paton NI, Elia M, Jebb SA, Jennings G, Macallan DC, Griffin GE. Total energy expenditure and physical activity measured with the bicarbonate-urea method in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91: 241-245.

Paton NI, Macallan DC, Jebb SA, et al. Longitudinal changes in body composition measured with a variety of methods in patients with AIDS. *J Acquired Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14: 119-127.

Paton NI, Newton PJ, Sharpstone DR, et al. Short-term growth hormone administration at the time of opportunistic infections in HIV-positive patients. *AIDS* 1999; 13: 1195-1202.

Patterson BK, Ehrenpreis ED, Yokoo H. Focal enterocyte vacuolization. A new microscopic finding in the acquired immune deficiency wasting syndrome. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 24-27.

Patton JS, Peters PM, McCabe J, et al. Development of partial tolerance to the gastrointestinal effects of high doses of tumor necrosis factor-alpha in rodents. *J Clin Invest* 1987; 80: 1587-1596.

Paulik M, Lancaster M, Croom D, et al. Antioxidants rescue NRTI-induced metabolic changes in AKR/J mice. *Antivir Ther* 2000; 5 (Suppl 5): 6-7.

Periquet BA, Jammes NM, Lambert WE, et al. Micronutrients levels in HIV-1 infected children. *AIDS* 1995; 9: 887-893.

Pernerstorfer-Schoen H, Schindler K, Parschalk B, et al. Beneficial effects of protease inhibitors on body composition and energy expenditure: a comparison between HIV-infected and AIDS patients. *AIDS* 1999; 13: 2389-2396.

Pethig R. Dielectric properties of body tissues. *Clin Phys Physiol Meas* 1987; 8: 5-12.

Petit JM, Duong M, Duvillard L, et al. LDL-receptors expression in HIV-infected patients: relations to antiretroviral therapy, hormonal status, and presence of lipodystrophy. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 354-359.

Pichard C, Sudre P, Karsegard V, et al. A randomized double-blind controlled study of 6 months of oral nutritional supplementation with arginine and omega-3 fatty acids in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 53-56.

Planas-Vilà M, Pérez-Portabella Maristany C. Evaluación clínica del estado nutricional. En: *Nutrición y Dietética Clínica*, Ed. Masson S.A., 2000.

Plata-Salaman CR, Sonti G, Borkoski JP, Wilson CD, Frenc-Mullen JMH. Anorexia induced by chronic central administration of cytokines at estimated pathophysiological concentrations. *Physiol Behav* 1996; 60: 867-875.

Poizot-Martin I, Benourine K, Philibert P, et al. Diet-induced thermogenesis in HIV infection. *AIDS* 1994; 8: 501-504.

Poles MA, Elliott J, Taing P, Anton PA, Chen IS. A preponderance of CCR5+CXCR4+ mononuclear cells enhances gastrointestinal mucosal susceptibility to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 2001; 75: 8390-8399.

Poles MA, Fuerst M, McGowan I, et al. HIV-related diarrhea is multifactorial and fat malabsorption is commonly present, independent of HAART. *Am J Gastroenterol* 2001b; 96: 1831-1837.

Poli G, Bressler P, Kinter A, et al. Interleukin 6 induces human immunodeficiency virus expression in infected monocytic cells alone and in synergy with tumor necrosis factor alpha by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *J Exp Med* 1990; 172: 151-158.

Pollner J, Aronson NE, McHugh S, et al. Significant increases in serum cholesterol are seen among HIV patients taking protease inhibitors. 12th World AIDS Conference, Geneva, June 1998 [abstract 12269].

Prins JB, Niesler CU, Winterford CM, et al. Tumor necrosis factor alpha induces apoptosis of human adipose cells. *Diabetes* 1997; 46: 1939-1944.

Rabeneck L, Palmer A, Knowles JB, et al. A randomized controlled trial evaluating nutrition counseling with or without oral supplementation in malnourished HIV-infected patients. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 434-438.

Raffi F, Brisseau JM, Planchon B, Remi JP, Barrier JH, Grolleau JY. Endocrine function in 98 HIV infected patients: a prospective study. *AIDS* 1991; 5: 729-733.

Ravussin E, Bogardus C. Relationship of genetics, age and physical fitness to daily energy expenditure and fuel utilization. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 968-975.

Registro Nacional de SIDA. Vigilancia de SIDA en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III; 2002.

Ribeiro Machado F, Gonzaga Vaz Coelho L, Chausson Y, Greco DP. Fat malabsorption assessed by ¹⁴C-triolein breath test in HIV-positive patients in different stages of infection: is it an early event? *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 403-408.

Ricart W, González-Huix F, Conde V y Grup per l'Evaluació de la Composició Corporal de la Població de Catalunya. Valoración del estado de nutrición a través de la determinación de los parámetros antropométricos: nuevas tablas en la población laboral de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 681-691.

Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res* 2000; 5: 329-333.

Rietschel P, Corcoran C, Stanley T, Basgoz N, Klibanski A, Grinspoon S. Prevalence of hypogonadism among men with weight loss related to human immunodeficiency virus infection who were receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1240-1244.

Rimaniol AC, Zylberberg H, Zavala F, Viard JP. Inflammatory cytokines and inhibitors in HIV infection: correlation between interleukin-1 receptor antagonist and weight loss. *AIDS* 1996; 10: 1349-1356.

Rivera S, Briggs W, Qian D, Sattler FR. Levels of HIV RNA are quantitatively related to prior weight loss in HIV-associated wasting. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17: 411-418.

Rodriguez Vidigal FF, Muñoz Sanz A. Changes in lipid metabolism of patients infected by human immunodeficiency virus. A pathogenic hypothesis. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 145-150.

Rosenbaum M, Leibel RL. The role of leptin in human physiology. *N Engl J Med* 1999; 341: 913-915.

Ross AC. Addressing research questions with national survey data the relation of vitamin A status to infection and inflammation. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1069-1070.

Rothwell NJ. Cytokines and thermogenesis. *Int J Obes* 1993; 132: 946-952.

Roubenoff R, McDermott A, Weiss L, et al. Short-term progressive resistance training increases strength and lean body mass in adults infected with human immunodeficiency virus. *AIDS* 1999; 13: 231-239.

Roubenoff R, Weiss L, McDermott A, et al. A pilot study of exercise training to reduce trunk fat in adults with HIV-associated fat redistribution. *AIDS* 1999b; 13: 1373-1375.

Roubenoff R, Wilson IB. Effect of resistance training on self-reported physical functioning in HIV-infection. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 1811-1817.

Rousseau MC, Molines C, Moreau J, Delmont J. Influence of highly active antiretroviral therapy on micronutrient profiles in HIV-infected patients. *Ann Nutr Metab* 2000; 44: 212-216.

Roux-Lombard P, Modoux C, Cruchaud A, Dayer JM. Purified blood monocytes from HIV-infected patients produce high levels of TNF-alpha and IL-1. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 50: 374-384.

Ruiz L, Negredo E, Domingo P, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27: 229-236.

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

Saint-Marc T, Touraine JL. "Bufalo hump" in HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 352: 319-320.

Salas JS, Moukarzel E, Dozio E, Goulet OJ, Putet G, Ricour C. Estimating resting energy expenditure by simple lean-body mass indicators in children on total parenteral nutrition. *Am J Clin Nut* 1990; 51: 958-962.

Salas-Salvadó J, García-Lorda P. Evaluación de la composición corporal: fundamentos, aplicación en nutrición humana y dificultades. En: *Tratado de Nutrición*. Hernández M, ed. Madrid: Díaz de Santos, 1999.

Salbe AD, Kotler DP, Soave R, et al. Protein turnover and resting metabolic rate (RMR) are normal in asymptomatic HIV-infected men. *Clin Res* 1995; 43: 209A.

Sánchez MC, Gómez MJ, Cano A, Pacheco R, Nicolás M, García A. Evolución del estado nutricional de pacientes VIH-SIDA. Efecto de su situación socio-económica y del consejo dietético. *An Med Interna (Madrid)* 1998; 15: 627-632.

Schambelan M, Mulligan K, Grunfeld C, et al. Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting. A randomised, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 873-882.

Schindler K, Pernerstorfer-Schoen H, Schneider B, Rieger A, Elmadfa I. Positive impact of protease inhibitors on body composition and energy expenditure in HIV-infected and AIDS patients. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 904: 603-606.

Schmidt W, Wahnschaffe U, Schafer M, et al. Rapid increase of mucosal CD4 T cells followed by clearance of intestinal cryptosporidiosis in an AIDS patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Gastroenterology* 2001; 120: 984-987.

Schmitz H, Rokos K, Florian P, et al. Supernatant of HIV-infected immune cells affect the barrier function of human HT-29/B6 intestinal epithelial cells. *AIDS* 2002; 16: 983-991.

Schreck R, Rieber P, Baeuerle PA. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1. *EMBO J* 1991; 10: 2247-2258.

Schwenk A, Eschner W, Kremer G, Ward LC. Assessment of intracellular water by whole body bioelectrical impedance and total body potassium in HIV-positive patients. *Clin Nutr* 2000; 19: 109-113.

Schwenk A, Hoffer-Belitz E, Jung B, et al. Resting energy expenditure, weight loss and altered body composition in HIV infection. *Nutrition* 1996; 12: 595-601.

Schwenk A, Steuck H, Kremer G. Oral supplements as adjunctive treatment to nutritional counseling in malnourished HIV-infected patients: randomized controlled trial. *Clin Nutr* 1999; 18: 371-374.

Segal KR, Edano A, Tomas MB. Thermic effect of a meal over 3 and 6 hours in lean and obese men. *Metabolism* 1990; 39: 985-992.

Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 7-14.

Selberg O, Suttman U, Melzer A, et al. Effect of increased protein intake and nutritional status on whole-body protein metabolism of AIDS patients with weight loss. *Metabolism* 1995; 44: 1159-1165.

Sellmeyer DE, Grunfeld C. Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endocrine Rev* 1996; 17: 518-532.

Semba RD, Farzadegan H, Vlahov D. Vitamin A levels and human immunodeficiency virus load in injection drug users. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 93-95.

Semba RD, Graham NM, Caiaffa WT, Margolick JB, Clement L, Vlahov D. Increased mortality associated with vitamin A deficiency during human immunodeficiency virus type 1 infection. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2149-2154.

Semba RD, Tang AM. Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Br J Nutr* 1999; 81: 181-189.

Sentongo TA, Rutstein RM, Stettler N, Stallings VA, Rudy B, Mulberg AE. Association between steatorrhea, growth, and immunologic status in children with perinatally acquired HIV infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 149-153.

Serghides L, Nathoo S, Walmsley S, Kan KC. CD36 deficiency induced by antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 353-358.

Settle RG, Foster KR, Epstein BR y Mullen JL. Nutritional assessment: whole body impedance and body fluid compartments. *Nutr Cancer* 1980; 2: 72-80.

Sharpstone DR, Neild P, Crane R, et al. Small intestinal transit, absorption, and permeability in patients with AIDS and without diarrhoea. *Gut* 1999; 45: 70-76.

Sharpstone DR, Murray CP, Ross HM, et al. Energy balance in asymptomatic HIV infection. *AIDS* 1996; 10: 1377-1384.

Sharpstone DR, Ross HM, Gazzard BG. The metabolic response to opportunistic infections in AIDS. *AIDS* 1996b; 10: 1529-1533.

Shevitz A, Wanke CA, Falutz J, Kotler DP. Clinical perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome: an update. *AIDS* 2001; 15: 1917-1930.

Shevitz AH, Knox TA, Spiegelman D, Roubenoff R, Gorbach SL, Skolnik PR. Elevated resting energy expenditure among HIV-seropositive persons receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1351-1357.

Shor-Posner G, Miguez-Burbano MJ, Lu Y, et al. Elevated IgE level in relationship to nutritional status and immune parameters in early human immunodeficiency virus-1 disease. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 886-892.

Silva M, Skolnik PR, Gorbach SL, et al. The effect of protease inhibitors on weight and body composition in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 1645-1651.

Singer P, Rubinstein A, Askanazi J, et al. Clinical and immunologic effects of lipid-based parenteral nutrition in AIDS. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16: 165-167.

Slusarczyk R. The influence of the human immunodeficiency virus on resting energy expenditure. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 1025-1027.

Smit E, Graham NM, Tang A, Flynn C, Solomon L, Vlahou D. Dietary intake of community-based HIV-1 seropositive and seronegative injecting drug users. *Nutrition* 1996; 12: 496-501.

Smith SR, Zachwieja JJ. Visceral adipose tissue: a critical review of intervention strategies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 329-335.

Snijders F, van Deventer S, Bartelsman J, et al. Diarrhoea in HIV-infected patients: no evidence of cytokine-mediated inflammation in jejunal mucosa. *AIDS* 1995; 9: 367-373.

Solomons NW. Pathways to the impairment of human nutritional status by gastrointestinal pathogens. *Parasitology* 1993; 107: S19-S35.

Sprietsma JE. Zinc-controlled Th1/Th2 switch significantly determines development of diseases. *Med Hypotheses* 1997; 49: 1-14.

Staal-van den Brekel AJ, Schols AM, Dentener MA, ten Velde GP, Buurman WA, Wouters EF. Metabolism in patients with small cell lung carcinoma compared with patients with non-small cell lung carcinoma and healthy controls. *Thorax* 1997; 52: 338-341.

Stallones RA. Comments on the assessment of nutritional status in epidemiological studies and surveys of populations. *Am J Clin Nutr* 1982; 35 (5 Suppl): 1290-1291.

Stein TP, Nutinsky C, Condoluci D, Schluter MD, Leskiw MJ. Protein and energy substrate metabolism in AIDS patients. *Metabolism* 1990; 39: 876-881.

Stephens JM, Pekala PH. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem* 1991; 266: 21839-21845.

Stevens GJ, Chen M, Grecko R, et al. Investigations into the proposed mechanisms of HIV-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance. 1th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. San Diego, 1999 [Abstract 029].

Stockmann M, Schmitz H, Fromm M, et al. Mechanisms of epithelial barrier impairment in HIV infection. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 915: 293-303.

Struble K, Piscitelli SC. Syndromes of abnormal fat redistribution and metabolic complications in HIV-infected patients. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 2343-2348.

Sullivan AK, Feher MD, Nelson MR, Gazzard BG. Marked hypertriglyceridemia with ritonavir therapy. *AIDS* 1998; 12: 1393-1394.

Süttmann U, Ockenga J, Hoogestraat L, et al. Resting energy expenditure and weight loss in human immunodeficiency virus-infected patients. *Metabolism* 1993; 42: 1173-1179.

Süttmann U, Ockenga J, Schneider H, et al. Weight gain and increased concentrations of receptor proteins for tumor necrosis factor after patients with symptomatic HIV infection received fortified nutrition support. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 565.

Süttmann U, Holtmannspötter M, Ockenga J, Gallati H, Deicher H, Selberg O. Tumor necrosis factor, interleukin-6, and epinephrine are associated with hypermetabolism in AIDS patients with acute opportunistic infections. *Ann Nutr Metab* 2000; 44: 43-53.

Süttmann U, Ockenga J, Selberg O, Hoogestraat L, Deicher H, Müller MJ. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in Human Immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8: 239-246.

Süttmann U, Selberg O, Gallati H, Ockenga J, Deicher H, Müller MJ. Tumour necrosis factor receptor levels are linked to the acute-phase response and malnutrition in human immunodeficiency-virus-infected patients. *Clin Sci (Lond)* 1994; 86: 461-467.

Süttmann U, Selberg O, Müller MJ, et al. Enteral alimentation and repletion of body cell mass in malnourished patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Nutr* 1993b; 12: 287-292.

Taconelli E, Tumbarello M, de Gaetano Donati K, et al. Morbidity associated with central venous catheter-use in a cohort of 212 hospitalized subjects with HIV infection. *J Hosp Infect* 2000; 44: 186-192.

Tang AM, Graham NM, Semba RD, Saah AJ. Association between serum vitamin A and E levels and HIV-1 disease progression. *AIDS* 1997; 11: 613-620.

Tang AM, Graham NM, Kirby AJ, McCall LD, Willet WC, Saah AJ. Dietary micronutrient intake and risk of progression to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in human

immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected homosexual men. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 937-951.

Tang AM, Smit E, Semba RD, et al. Improved antioxidant status among HIV-infected injecting drug users on potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 321-326.

Tengerdy RP. The role of vitamin E in immune response and disease resistance. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 587: 24-33.

Tepper RE, Simon D, Brandt LJ, Nutovits R, Lee MJ. Intestinal permeability in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 878-882.

Thiebaud D, DeFronzo RA, Jacot E, et al. Effect of long chain triglyceride infusion on glucose metabolism in man. *Metabolism* 1982; 31: 1128-1136.

Thurnham DI. Micronutrients and immune function: some recent developments. *J Clin Pathol* 1997; 50: 887-891.

Timpone JG, Wright DJ, Li N, et al. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13: 305-315.

Torti FM, Torti SV, Larrick JW, Ringold GM. Modulation of adipocyte differentiation by tumor necrosis factor and transforming growth factor beta. *J Cell Biol* 1989; 108: 1105-1113.

Traber MG. Vitamin E. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; p. 347-36.

Travis S, Menzies I. Intestinal permeability: Functional assessment and significance. *Clin Sci (Lond)* 1992; 82: 471-488.

Tredget EE, Yu YM, Zhong S, et al. Role of interleukin 1 and tumor necrosis factor on energy metabolism in rabbits. *Am J Physiol* 1988; 255: E760-768.

Tsoukas CM, Bernard NF. Markers predicting progression of human immunodeficiency virus-related disease. *Clin Microbiol Review* 1994; 7: 14-28.

Turpin JA, Vargo M, Meltzer MS. Enhanced HIV-1 replication in retinoid-treated monocytes. Retinoid effects mediated through mechanisms related to cell differentiation and to a direct transcriptional action on viral gene expression. *J Immunol* 1992; 148: 2539-2546.

Ullrich R, Zeitz M, Heise W, L'age M, Hoffken G, Riecken EO. Small intestinal structure and function in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV): evidence for HIV-induced enteropathy. *Ann Int Med* 1989; 111: 15-21.

UNAIDS, WHO Working Group on Global VIH/AIDS and STD Surveillance. Report on the global VIH/AIDS epidemic. December 2002. Geneva: UNAIDS, WHO; 2002.

Varmus H. Retroviruses. *Science* 1988; 240: 1427-1435.

Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux LV, et al. Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science* 1998; 280: 427-431.

Veitch AM, Kelly P, Zulu I, MacDonald TT, Farthing MJ. Lack of evidence for small intestinal mucosal T-cell activation as a pathogenic mechanism in African HIV-associated enteropathy. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1133-1138.

Verges B, Chavanet P, Desgres J, et al. Adrenal function in HIV infected patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121: 633-637.

Vigouroux C, Gharakhanian S, Salhi Y, et al. Diabetes, insulin resistance and dyslipidaemia in lipodystrophic HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART). *Diabetes Metab* 1999; 25: 225-232.

Villette JM, Bourin P, Doinel C, et al. Circadian variations in plasma levels of hypophyseal, adrenocortical and testicular hormones in men infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 572-577.

Von Roenn JH, Armstrong D, Kotler DP, et al. Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Intern Med* 1994; 121: 393-399.

Waldman TA. Protein losing enteropathy: Intestinal lymphangiectasia. *Gastroenterology* 1966; 50: 422-443.

Walker UA, Bickel M, Lutke Volksbeck SI, et al. Evidence of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-associated genetic and structural defects of mitochondria in adipose tissue of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 117-121.

Walter RM Jr, Oster MH, Lee TJ, Flynn N, Keen CL. Zinc status in human immunodeficiency virus infection. *Life Sci* 1990; 46: 1597-1600.

Walli R, Herfort O, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1 infected patients. *AIDS* 1998; 12: F167-F173.

Wanke C, Gerrior J, Kantaros J, Coakley E, Albrecht M. Recombinant human growth hormone improves the fat redistribution syndrome (lipodystrophy) in patients with HIV. *AIDS* 1999; 13: 2099-2103.

Wanke C, Silva M, Knox T, Forrester J, Speigelman, Gorbach S. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 803-805.

Ward HC, Halliday D, Sim AJ. Protein and energy metabolism with biosynthetic human growth hormone after gastrointestinal surgery. *Annals of Surgery* 1987; 206: 56-61.

Waterlow JC. Protein turnover with special reference to man. *Q J Exp Physiol* 1984; 69: 409-438.

Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 293-311.

Weir JB de V. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol* 1949; 109: 1-9.

Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic factors contributing to increased resting metabolic rate and decreased insulin-induced thermogenesis during the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1607-1614.

Wheeler DA, Gibert CL, Launer CA, et al. Weight loss as a predictor of survival and disease progression in HIV infection. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18: 80-85.

Wilson DE, Birchfield GR, Hejazi JS, Ward JH, Samlowski WE. Hypocholesterolemia in patients treated with recombinant interleukin-2: appearance of remnant-like lipoproteins. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1573-1577.

Winter TA, Lemmer ER, O'Keefe SJ, Ogden JM. The effect of severe undernutrition, and subsequent refeeding on digestive function in human patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 149-150.

Winter TA, Marks T, Callanan M, O'Keefe SJ, Bridger S. Impaired pancreatic secretion in severely malnourished patients is a consequence of primary pancreatic dysfunction. *Nutrition* 2001; 17: 230-235.

Wisniewski TL, Hilton CW, Morse EV, Svec F. The relationship of serum DHEA-S and cortisol levels to measures of immune function in human immunodeficiency virus-related illness. *Am J Med Sci* 1993; 305: 79-83.

Wlodawer A, Miller M, Jaskolski M, et al. Conserved folding in retroviral proteases: crystal structure of a synthetic HIV-1 protease. *Science* 1989; 245: 616-621.

Yahi N, Baghdiguan S, Moreau H, Fantini J. Galactosylceramide (or a closely related molecule) is the receptor for human immunodeficiency virus type 1 on human colon epithelial HT29 cells. *J Virol* 1992; 66: 4848-4854.

Yang Y, Bailey J, Vacchio MS, Yarchoan R, Ashwell JD. Retinoic acid inhibition of ex vivo human immunodeficiency virus-associated apoptosis of peripheral blood cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3051-3055.

Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Gischler J, Crowley J, Horgan MM, Powderly WG. Increased plasma Gln and Leu Ra and inappropriately low muscle protein synthesis rate in AIDS wasting. *Am J Physiol* 1998; 275: 577-583.

Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Horgan MM, Powderly WG, Santiago JV, Landt M. Serum leptin concentrations in human immunodeficiency virus-infected men with low adiposity. *Metabolism* 1997; 46: 303-305.

Yarchoan R, Klecker RW, Weinhold KJ, et al. Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of HTLV-III/LAV replication, to patients with AIDS-related complex. *Lancet* 1986; 1: 575-580.

Yki-Järvinen H, Sammalkorpi K, Koivisto VA, Nikkila EA. Severity, duration, and mechanisms of insulin resistance during acute infections. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 317-323.

Yolken RH, Li S, Perman J, Viscidi R. Persistent diarrhea and fecal shedding of retroviral nucleic acids in children infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1991; 164: 61-66.

Zangerle R, Sarcletti M, Gallati H, Reibnegger G, Watcher H, Fuchs D. Decreased plasma concentrations of HDL cholesterol in HIV-infected individuals are associated with immune activation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 1149-1156.

Zeitz M, Greene WC, Peffer NJ, James SP. Lymphocytes isolated from the intestinal lamina propria of normal nonhuman primates have increased expression of genes associated with T-cell activation. *Gastroenterology* 1988; 94: 647-655.

Zhang B, MacNaul K, Szalkowski D, Li Z, Berger J, Moller DE. Inhibition of adipocyte differentiation by HIV protease inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4274-4277.