

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE GRANADA



**ESTUDIO DE LOS PRINCIPALES
TRASTORNOS ENDOCRINOLÓGICOS,
NUTRICIONALES Y ANTROPOMÉTRICOS
EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA**

Tesis que para optar al grado de Doctor, presenta Dña. Laura León Ruiz,
Licenciada en Medicina y Cirugía, Especialista en Medicina Interna.

D. Gonzalo Piédrola Maroto, Doctor en Medicina y Cirugía,
Facultativo Especialista de Área del Servicio de Endocrinología y Nutrición
del Hospital Universitario “Virgen de las Nieves”:

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, Dña. Laura León Ruiz, titulada “Estudio de los principales trastornos endocrinológicos nutricionales y antropométricos en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana”, ha sido realizada bajo mi dirección.

Una vez redactada la presente memoria ha sido revisada por mi y la encuentro apta para ser presentada y aspirar al grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste y en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Granada a 1 febrero de 2005.

D. Juan Francisco Jiménez Alonso, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario “Virgen de las Nieves” de Granada y Profesor titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada:

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, Dña. Laura León Ruiz, titulada “Estudio de los principales trastornos endocrinológicos nutricionales y antropométricos en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana”, ha sido realizada bajo mi dirección.

Una vez redactada la presente memoria ha sido revisada por mi y la encuentro apta para ser presentada y aspirar al grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste y en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Granada a 1 febrero de 2005.

A Norberto y Martita

*“Ser médico
es no cansarse nunca de estudiar y tener, todos los días
la humildad de aprender la nueva lección de cada día...”*

(Gregorio Marañón)

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. Gonzalo Piédrola Maroto, por su confianza en mi y su paciencia en la dirección de esta Tesis. Por su colaboración en el desarrollo y supervisión de la misma, siempre disponible para aclararme todas las dudas, sin sus estudios previos este trabajo no hubiera sido posible.

Al Dr. D. Juan Francisco Jiménez Alonso, codirector de esta Tesis, investigador incansable, a cuyo lado me formé como especialista en Medicina Interna.

Al Dr. D. Luis Aliaga, responsable de la consulta de Enfermedades Infecciosas, por su apoyo y colaboración en este proyecto.

A D. Juan de Dios Luna, del Departamento de Estadística de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, por su ayuda en el análisis estadístico, por recibirme con una sonrisa en mis múltiples visitas al su Departamento.

Al Dr. D. Juan Pasquau Liaño, compañero y confidente en numerosas guardias médicas, por contagiarme de su pasión por las enfermedades infecciosas.

A todo el personal de las consultas externas de Endocrinología, Enfermedades Infecciosas, al personal de la décima planta del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario “Virgen de las Nieves “ de Granada, por su colaboración en la recogida de datos, y en especial a Mercedes Fernández Gallardo sin cuyo trabajo esta tesis no hubiera sido posible.

A Mónica Rodríguez Granados, con la que estoy encantada de haber vuelto a contactar desde nuestra época universitaria, por su apoyo en la recopilación de bibliografía.

Y por último y no menos importante a mi familia; a mi padre, por darme la mano en todos los momentos importantes de mi vida, al aprender a andar, al aprender a vivir y al aprender el difícil arte de la Medicina donde sin duda es un gran profesional que me ha transmitido no solo conocimientos, también a no perder nunca la Humanidad de esta profesión. A mi madre, porque la otra mano me la dabas tú, por tu entrega, amor y generosidad. A Begoña, mi hermana, sensibilidad y alegría, por estar ahí siempre. A Norberto, mi mitad, por animarme a seguir siempre adelante, por ser tan generoso, gracias por quererme tanto. Y a Martita, impulsora final para terminar este trabajo, porque el sol brilla de otra manera desde que estás tú, por completarme como persona, me has dado una razón más para seguir.

ABREVIATURAS

<u>VIH:</u>	virus de la inmunodeficiencia humana
<u>SIDA:</u>	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
<u>ACTH:</u>	adrenocorticotropina
<u>TAAE:</u>	tratamiento antirretroviral de alta eficacia
<u>DHEAS:</u>	dehidroepiandrosterona sulfato
<u>TSH:</u>	tirotropina
<u>TRH:</u>	hormona liberadora de tirotropina
<u>TBG:</u>	proteína transportadora de tiroxina
<u>CRH:</u>	hormona liberadora de corticotropina
<u>SHBG:</u>	proteína transportadora de hormonas sexuales
<u>IMC:</u>	índice de masa corporal
<u>LH:</u>	hormona luteinizante
<u>FSH:</u>	hormona estimulante folicular
<u>GnRH:</u>	hormona liberadora de gonadotropinas
<u>RBP:</u>	proteína ligada al retinol

INDICE

I. INTRODUCCION	15
1. Origen de la infección	17
2. Evolución de la infección	18
3. Tratamiento antirretroviral.....	20
3.1. Reconstitución Inmune	21
3.2. Adhesión al tratamiento	22
3.3. Complicaciones metabólicas	23
3.4. Aterosclerosis y TAAE	25
4. Nutrición. Caquexia-SIDA (wasting syndrome)	27
5. Síndromes de distribución anormal de la grasa corporal. Lipodistrofia.....	30
6. Alteraciones funcionales del eje hipotálamo-hipofisario	35
7. Alteraciones tiroideas	38
7.1. Alteraciones estructurales.....	38
7.2. Alteraciones funcionales	39
8. Alteraciones suprarrenales	43
8.1. Alteraciones estructurales.....	43
8.2. Alteraciones funcionales	43
9. Alteraciones gonadales	48
9.1. Alteraciones estructurales.....	48
9.2. Alteraciones funcionales	48
II. OBJETIVOS	52
III. MATERIAL Y MÉTODOS	55
1. Grupo pacientes	56
1.1. Forma de selección	57
1.2. Criterios de exclusión	58
2. Grupo control.....	62

3. Protocolo de trabajo.....	63
4. Impedanciometría bioeléctrica.....	65
5. Determinaciones de laboratorio.....	68
5.1. Parámetros nutricionales.....	68
5.2. Determinaciones hormonales.....	68
5.3. Determinación de linfocitos CD4.....	70
5.4. Determinación de carga viral.....	71
6. Análisis estadístico.....	73
IV. RESULTADOS.....	75
1. Características clínicas de los grupos.....	76
1.1. Edad.....	76
1.2. IMC.....	76
1.3. Grupo pacientes.....	76
2. Comparaciones basales pacientes frente a controles.....	81
3. Comparaciones basales pacientes vírgenes de tratamiento frente a pacientes tratados previamente.....	84
4. Comparaciones basales según estadio clínico en categorías A-B-C.....	87
5. Comparaciones basales según número de CD4, estadios 1-2-3.....	90
6. Correlaciones basales.....	93
7. Comparaciones a los 3, 6 y 12 meses frente a la basal.....	96
8. Comparaciones a los 3, 6 y 12 meses entre pacientes vírgenes de tratamiento vs. pacientes tratados previamente.....	100
9. Comparaciones a los 3, 6 y 12 meses según estadio clínico en categorías A-B-C....	105
10. Comparaciones a los 3, 6 y 12 meses según número de CD4, estadios 1-2-3.....	111
11. Correlaciones entre variables a los 3, 6 y 12 meses.....	115
11.1. Correlaciones con los parámetros de la enfermedad.....	115
11.2. Correlaciones entre determinaciones hormonales.....	115

11.3. Correlaciones con parámetros nutricionales y antropométricos	117
V. DISCUSION	120
1. Sobre los métodos.....	123
1.1. Sobre la selección de pacientes	123
1.2. Sobre la selección de controles	124
1.3. Sobre la selección de ejes hormonales.....	124
1.4. Sobre la valoración del estado nutricional.....	126
1.5. Sobre la valoración de la composición corporal.....	129
2. Sobre la respuesta inmunológica y virológica al tratamiento antirretroviral	131
3. Sobre el eje tiroideo.....	133
4. Sobre la prolactina.....	140
5. Sobre los esteroides suprarrenales	144
6. Sobre los esteroides gonadales.....	152
7. Sobre los parámetros nutricionales y antropométricos.....	159
VI. CONCLUSIONES	166
VII. BIBLIOGRAFIA	170

I. INTRODUCCION

A lo largo de los últimos diez años, se han descrito numerosas alteraciones endocrinológicas relacionadas con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Aunque el mecanismo exacto por el que se producen se desconoce, estas alteraciones pueden deberse a infecciones oportunistas, a neoplasias, a fármacos ó a la propia infección por el VIH, dadas las similitudes encontradas entre determinadas partículas virales y distintos mediadores neuroendocrinos. La infección por VIH, como en otras enfermedades crónicas-graves, activa la respuesta hormonal al estrés, responsable de distintas alteraciones hormonales adaptativas sobre los principales ejes.

Se están relacionando cada vez más modificaciones transitorias y de severidad variable en diversos ejes endocrinológicos con el sistema inmune y la evolución de la enfermedad por VIH. Por una parte determinadas citocinas como el factor de necrosis tumoral, el interferón alfa y la interleucina 1 pueden mediar algunas alteraciones endocrino-metabólicas, y por otro lado algunas hormonas, como la adrenocorticotropina (ACTH), se han llegado a relacionar con la replicación viral.

La estrecha interrelación existente entre el sistema inmunológico, el estrés y el sistema endocrino, añade bastante complejidad al análisis de las alteraciones endocrinológicas halladas en pacientes VIH.

1. ORIGEN DE LA INFECCIÓN

El VIH es un retrovirus; los retrovirus son una familia de virus con ácido ribonucleico como material genético. La propiedad fundamental de este grupo es su replicación a través de la transcripción inversa, son capaces de transferir su información de ácido ribonucleico a ácido desoxiribonucleico.¹

El origen de esta infección es todavía hoy en día muy debatido, siendo la teoría que sitúa su origen en Africa la más aceptada. Esta se basa en la similitud entre virus simios y humanos². El paso de la infección desde el simio al ser humano tendría su origen, entre otras, en ceremonias practicadas con sangre de mono, por ejemplo en ciertas tribus se inyectan sangre de mono buscando el rejuvenecimiento³. El primer suero positivo conocido en Africa data de 1959⁴.

En 1983, el grupo de Montagnier⁵ aisló un retrovirus del ganglio de un enfermo con linfadenopatía persistente generalizada, al que denominaron, virus asociado a la linfadenopatía (LAV). Al año Gallo⁶, describió otro retrovirus al que denominaron virus linfotropo humano de células T (HTLV). Posteriormente se comprobó que se trataba en ambos casos del mismo virus, admitiéndose internacionalmente una denominación común, la de VIH.

2. EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN

Tras el contacto con el virus, se produce un periodo ventana de 4 a 12 semanas, que corresponde a la fase de primoinfección. La evolución a partir del momento del contagio tiene relación con la dosis infectante, la virulencia intrínseca de la cepa infectante y la capacidad de respuesta del huésped⁷⁻⁹. En esta fase no es posible detectar anticuerpos específicos contra el virus, a pesar de existir niveles elevados de viremia. Sin embargo, si se puede detectar actividad citotóxica frente al virus, siendo la respuesta celular más precoz e importante en el control inicial de la replicación viral. El virus se disemina e invade distintos tejidos y órganos, especialmente el tejido linfoide. El paciente infectado persistirá asintomático ó presentará en el 30-70 % de los casos, un cuadro clínico característico de un síndrome mononucleosico. La progresión será más rápida si en la primoinfección se alcanzan viremias mayores de 100.000 copias/ml, o si al estabilizarse tras la primoinfección, la viremia fuera mayor de 10.000 copias/ml.¹⁰

En la fase crónica, se mantienen durante años respuestas celulares y humorales intensas, frente al virus. Sin embargo, los mecanismos de inmunosupresión y destrucción de linfocitos CD4 por el VIH se producen de forma persistente y a medio plazo conllevan a una incapacidad progresiva del sistema inmune para contener la replicación viral. En general esta fase dura varios años, se estima que la mediana de progresión a SIDA a partir de la primoinfección es de 10 años, un 20%

progresaran a SIDA en menos de 5 años y un 10% no progresa a los 20 años.¹¹

Finalmente los estadios finales de la enfermedad se caracterizan clínicamente por la aparición de infecciones oportunistas. Hay un aumento de la actividad replicativa del virus. El sistema inmunitario ha agotado su capacidad para “aclarar” el virus e ir reponiendo los linfocitos CD4. En algún momento se llega a una situación de “no retorno”, en la cual es imposible que el sistema inmune se recupere por si solo. La probabilidad de sobrevivir a los 3 años del diagnóstico de SIDA, en ausencia de tratamiento antirretroviral no es mayor del 15-30%.¹²⁻¹³

3. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Durante años la zidovudina fue el único fármaco que, en ensayos prospectivos aleatorizados y controlados, era capaz de mejorar la supervivencia en pacientes con SIDA.¹³ Desde mediados de 1995, comienzan a usarse las combinaciones de dos análogos de los nucleósidos, mejorando con ello la esperanza de vida respecto a la monoterapia con zidovudina.

A partir de 1997, con la introducción de los inhibidores de la proteasa, por primera vez en 20 años de historia de la enfermedad, y después de 10 años de tratamiento antirretroviral, la mortalidad experimenta un claro descenso. Los inhibidores de la proteasa son una familia de potentes antirretrovirales que se introdujeron masivamente en el tratamiento de la infección por VIH desde 1997¹⁴, formando parte de lo que se ha venido a llamar tratamiento antirretroviral intensivo o de alta eficacia (TAAE). Con ello se pretendía añadir potencia a las antiguas biterapias que eran incapaces de mantener una supresión adecuada y duradera de la carga viral. Una supresión lo suficientemente prolongada como para permitir el restablecimiento del sistema inmunológico con la consecuente caída de la tasa de infecciones oportunistas y neoplasias asociadas al VIH, un aumento de la supervivencia y una menor utilización de recursos hospitalarios¹⁵.

Los objetivos primarios del tratamiento antirretroviral son, por lo tanto, la consecución de una supresión máxima y prolongada de la carga viral, el restablecimiento ó conservación de la función inmunológica, la

mejoría de la calidad de vida y la disminución de la morbilidad y mortalidad relacionadas con el VIH¹⁶, siendo la cuantificación de la viremia plasmática un indicador pronóstico potente en la infección VIH¹¹. El TAAE origina a su vez incrementos en los recuentos de células CD4 iguales ó mayores a 100-200 céls/ μ L, aunque las respuestas individuales son bastante variables. Por una parte, las respuestas de las células CD4 se van a relacionar con el grado de supresión de la carga viral¹⁷ y por otro es más fácil obtener una supresión mantenida de la carga viral en los pacientes que durante el tratamiento consiguen un recuento más elevado de células CD4¹⁸.

3.1. RECONSTITUCION INMUNE

En los últimos años se ha documentado que la reconstitución cuantitativa y cualitativa del sistema inmune es posible con el tratamiento antirretroviral, especialmente en pacientes con buen nivel de CD4 basal¹⁹. La reconstitución inmune supone en una primera fase, que dura aproximadamente 8-12 semanas, un aumento de linfocitos memoria procedentes de órganos linfoides periféricos²⁰. Es por ello por lo que en los primeros 6 meses de tratamiento pueden aparecer presentaciones atípicas de infecciones relacionadas con el VIH, como infecciones por mycobacterias²¹, exacerbaciones o retinitis de novo por citomegalovirus²²⁻²³ ó hepatitis agudas por virus de la hepatitis B y C²⁴⁻²⁵. Son las llamadas enfermedades por restauración inmune y ocurre entre el 30-40% de individuos que comienzan la TAAE, sobre todo a partir de recuentos bajos

de CD4²⁶. En este mismo sentido se ha descrito incluso la aparición de enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Graves²⁷, en estos pacientes.

En una segunda fase, la reconstitución inmune se produce a partir de linfocitos CD4 “naif”, es decir, generados “de novo” en órganos linfoides centrales como el timo y periféricos²⁸⁻³⁰.

3.2. ADHESIÓN AL TRATAMIENTO

Sin embargo, no hay que olvidar que son medicamentos incómodos para el paciente sobre todo por el elevado número de comprimidos por toma, lo que compromete seriamente la adhesión y cumplimiento del tratamiento. Existen diferentes factores que pueden influir de forma negativa en la consecución de los objetivos terapéuticos deseados, como son el estadio clínico, la carga viral infectante, la historia de tratamientos previos, la viremia basal y problemas farmacocinéticos. Entre ellos cabe destacar, por su importancia, la incorrecta adhesión al tratamiento. La adhesión terapéutica es un potente signo indicador de la respuesta ya que una mala adhesión se ha asociado a aumento de la morbilidad, mortalidad y resistencia farmacológica³¹. A la falta de adhesión se le ha calificado como el “tendón de Aquiles” del tratamiento antirretroviral. El TAAE presenta muchos factores que dificultan una buena adhesión: más de un fármaco, más de una toma al día, efectos adversos y tratamientos prolongados. En España el porcentaje de pacientes que presentan una adhesión al TAAE mayor al 80% de la dosis

prescrita, varía del 56 al 83%³²⁻³⁴. Factores de carácter psicológico como la ansiedad, depresión y el abuso de sustancias, pueden comprometer seriamente la adhesión³⁵⁻³⁷. La mayoría de pacientes con una adhesión correcta a un régimen antirretroviral potente, deben conseguir una disminución importante de la carga viral tras ocho semanas de tratamiento. La carga viral debe seguir descendiendo hasta llegar a niveles indetectables, es decir inferior a 50 copias/mililitro, en el mes sexto de tratamiento antirretroviral.¹⁶

3.3. COMPLICACIONES METABÓLICAS

Además de la difícil adhesión, estos tratamientos se asocian a medio y largo plazo (6 meses-2 años) en el 30-70% de los pacientes con complicaciones metabólicas como la hiperglucemia por resistencia periférica a la insulina, la hiperlipemia y la redistribución de la grasa corporal³⁸.

Respecto al metabolismo de la glucosa, con la introducción del TAAE se han documentado casos de hiperglucemia, diabetes mellitus de inicio, cetoacidosis diabética y descontrol metabólico de pacientes diabéticos conocidos previamente³⁹⁻⁴¹. Los problemas del metabolismo de la glucosa suelen aparecer en relación con el uso de los inhibidores de la proteasa⁴², pero también se han descrito en ausencia de ellos⁴³. Por ejemplo, Tsiodras et al⁴⁴ en el 2000, analizan una cohorte histórica de 221 pacientes VIH durante cinco años, y encuentran una incidencia de hiperglucemia del 5%, asociada de forma independiente al uso de los

inhibidores de la proteasa. Se ha descrito que aquellos pacientes que desarrollan resistencia a la insulina lo hacen de forma inversamente proporcional al nivel de esteroides gonadales, de tal forma que el tratamiento androgénico sustitutivo mejoraría la sensibilidad a la insulina⁴⁵. La hiperglucemia en pacientes que toman inhibidores de la proteasa suele aparecer en los ocho primeros meses de inicio del tratamiento, y los niveles de péptido C al comienzo del mismo es a su vez, uno de los factores predictores del desarrollo posterior de lipodistrofia severa.⁴⁶

El metabolismo lipídico también se ve alterado tanto por la propia enfermedad como por el tratamiento. Con la progresión de la enfermedad aumentan los niveles de triglicéridos debido a un aumento en las lipoproteínas de muy baja densidad y a un descenso en los niveles de lipoprotein lipasa, enzima responsable del aclaramiento de triglicéridos, que aparece disminuida en el 27% de pacientes con SIDA⁴⁷. También aparece en estos pacientes un aumento en la síntesis de ácidos grasos de origen hepático.⁴⁸ Determinadas citocinas que aumentan con la progresión de la enfermedad, como son la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral y el interferon alfa, se han relacionado con la hipertrigliceridemia^{47,49}. Respecto al colesterol y las lipoproteínas de alta y baja densidad, están disminuidas en pacientes asintomáticos, descendiendo las de alta densidad, antes que las de baja densidad⁵⁰.

Por otro lado, con la introducción de las nuevas pautas de tratamiento antirretroviral que incluyen inhibidores de la proteasa, se ha comunicado también con más frecuencia la aparición de

hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. En general, la incidencia de hiperlipemia en pacientes VIH en tratamiento con inhibidores de la proteasa al cabo del año es del 50%³⁸. Se han implicado a todos los inhibidores de la proteasa, no obstante parece ser que el que más aumenta los niveles de colesterol y triglicéridos podría ser el ritonavir⁵¹.

3.4. ATEROSCLEROSIS Y TAAE

Tras la descripción de las complicaciones metabólicas asociadas al tratamiento antiretroviral, se ha postulado si estos individuos presentan aterosclerosis acelerada. Existen discrepancias entre los distintos estudios que pretenden analizar este hecho, debido fundamentalmente a diferencias en el diseño de los mismos.

Maggi et al en 2000⁵², evalúa pacientes VIH con y sin tratamiento con inhibidores de la proteasa. Encuentran signos de aterosclerosis mediante ultrasonografía en el 52,7% de pacientes que tomaban inhibidores de la proteasa, frente al 14,9% de VIH que no los tomaban y el 6,7% de sujetos control.

Contrariamente, Depairon et al en el 2001⁵³, evaluaron la existencia de aterosclerosis prematura mediante la realización de ultrasonografía a nivel femoral y carotídeo. Analizaron un total de 168 individuos que habían tomado tratamiento con inhibidores de la proteasa durante más de seis meses. La aparición de placas de aterosclerosis en el 55% de pacientes, respecto al 38% de controles VIH negativos, se asoció con los

factores de riesgo cardiovascular clásicos y no con el uso de los inhibidores de la proteasa.

Lo que si parece claro es que, dentro de los pacientes VIH bajo TAAE, son aquellos que desarrollan lipodistrofia los que más factores de riesgo cardiovascular acumulan⁵⁴ y por lo tanto, son los que tienen mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis prematura.

4. NUTRICIÓN. CAQUEXIA-SIDA (WASTING SYNDROME)

El síndrome de caquexia asociado al VIH aparece en estadios avanzados de la enfermedad y se define como la pérdida de más del 10% del peso basal, en ausencia de infección oportunista, enfermedad tumoral, diarrea crónica ó cualquier otra causa capaz de producir pérdida de peso⁵⁵.

Entre 1987 y 1993, en Estados Unidos, el 20% de pacientes tenían caquexia-SIDA en el momento del diagnóstico de SIDA y el 70% en el momento de su muerte⁵⁶.

Las proteínas viscerales están, por definición, disminuidas en situaciones avanzadas de la enfermedad, con descenso de la albúmina, transferrina, prealbúmina y proteína transportadora del retinol (RBP), siendo la albumina, por su vida media, especialmente sensible como marcador de desnutrición crónica. A diferencia de la malnutrición clásica, en la caquexia asociada al VIH, predomina la pérdida de masa libre de grasa, fundamentalmente a expensas del compartimento muscular⁵⁷. Esto indica que existe un trastorno metabólico en estos enfermos. Al principio se relacionó este síndrome con el aumento de triglicéridos; sin embargo se comprobó posteriormente que no existía tal correlación; es más, los pacientes con hipertrigliceridemia mantienen durante más tiempo el peso basal⁵⁸. Kotler et al ⁵⁹ en pacientes VIH agónicos, observan que éstos solo conservan un 54% de su masa celular corporal, por lo que deduce que la pérdida del 66% del peso ideal puede conducir al individuo a la muerte.

Por otra parte, en pacientes VIH, al igual que ocurre en los grandes quemados o en pacientes sépticos, hay un aumento del gasto energético en reposo, que es indicador de un estado de hipermetabolismo. Dicho estado es relativamente independiente del nivel de inmunosupresión⁶⁰. Aparece en pacientes VIH de forma precoz e incluso antes de que caiga la cifra de linfocitos CD4⁶¹, y de forma gradual va aumentando con la progresión a SIDA, más aún cuando acontece alguna infección oportunista, durante las cuales pueden llegar a perder un 5% del peso en 4 semanas⁶². Esto se explica porque en pacientes VIH que sufren una infección oportunista, no hay un descenso del gasto energético en reposo compensatorio a periodos de bajo aporte calórico, como si ocurre en pacientes no-VIH. Macallan et al⁶³ describen dos patrones distintos de pérdida de peso en pacientes VIH. Por una parte, episodios agudos de pérdida de peso que en el 82% se relacionan con infecciones oportunistas no digestivas, y por otro lado pérdidas de peso crónicas y progresivas que en el 65% estaban relacionadas con enfermedades gastrointestinales.

Independientemente de cuales sean los factores causales, existe en estos pacientes un balance energético negativo en el que el gasto energético total (gasto en reposo + termogénesis inducida por alimentos + gasto por actividad) supera la ingesta calórica.

El estatus nutricional es un predictor de supervivencia en adultos con infección por VIH⁶⁴. Pese a que con la introducción del TAAE la incidencia de caquexia ha disminuido, la pérdida de peso sigue siendo un problema. La pérdida de masa magra se asocia a disminución en la calidad de vida⁶⁵. Además, la diarrea y la malabsorción continúan siendo

problemas frecuentes⁶⁶⁻⁶⁷. La cirrosis también es común y con frecuencia se asocia a mayores pérdidas en el compartimento graso y magro, independientemente de la infección por VIH⁶⁸⁻⁶⁹.

Se han investigado distintos fármacos para el tratamiento de este síndrome. Lo primero que hay que considerar ante una rápida pérdida de peso es la existencia o no de una infección oportunista. El consejo nutricional y soporte con estimulantes del apetito y hormonas anabólicas, pueden revertir la pérdida de peso y aumentar la masa magra⁷⁰⁻⁷¹. El ejercicio físico también ayuda a aumentar la masa magra en pacientes VIH con y sin caquexia⁷²⁻⁷³.

El dronabinol, compuesto sintético de un derivado de la marihuana, está aceptado como antianorexígeno, aunque la ganancia de peso encontrada no ha sido significativa⁷⁴. El acetato de megestrol es un progestágeno de síntesis mejor tolerado que el anterior, y consigue mejores ganancias de peso, sobre todo a expensas del compartimento graso. Como progestágeno disminuye los niveles de testosterona y favorece la pérdida relativa del compartimento muscular⁷⁵⁻⁷⁶.

La administración de testosterona en pacientes VIH con hipogonadismo no sólo mejora la calidad de vida de los pacientes sino que aumenta la masa libre de grasa⁷⁷. Otros tratamientos ensayados son el uso de hormona del crecimiento, que aumenta el peso a expensas de la masa libre de grasa y agua corporal, e inhibidores de las citocinas como la pentoxifilina, cuya utilidad está por demostrar, y la talidomida, con importantes efectos secundarios⁷⁸.

5. SÍNDROMES DE DISTRIBUCIÓN ANORMAL DE LA GRASA CORPORAL. LIPODISTROFIA

A corto plazo los inhibidores de la proteasa dan lugar a un aumento de peso y un mejor estado nutricional, pero a largo plazo se han asociado a efectos metabólicos negativos. En el 6-80% de los pacientes que reciben TAAE se han observado cambios en la distribución grasa del organismo. El amplio rango en la estimación de la incidencia de este síndrome refleja fundamentalmente la ausencia de definición uniforme de lipodistrofia.

Este síndrome engloba diversos trastornos consistentes en una redistribución de la grasa visceral y subcutánea, y alteraciones del perfil lipídico e hidrocarbonado. Se han descrito diferentes patrones de distribución de la grasa en pacientes VIH entre las que destacan: el acúmulo dorsocervical o “joroba de búfalo”⁷⁹, la lipomatosis simétrica benigna⁸⁰, el aumento del perímetro abdominal⁸¹ y la hipertrófia mamaria⁸². El aumento de grasa central suele aparecer antes (6 meses) que la pérdida de grasa periférica (12 meses)⁸³.

La lipomatosis simétrica benigna⁸⁰ es el único que se ha visto exclusivamente en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la proteasa; los demás se han descrito también, aunque con menor frecuencia, en pacientes que no los tomaban. En la lipodistrofia se produce una pérdida de la grasa subcutánea de la cara y extremidades, con preservación ó aumento de la grasa abdominal. Este síndrome se ha asociado con hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina (Tabla 1). Se

describió al comienzo asociado al consumo de inhibidores de la proteasa: indinavir, ritonavir, nelfinavir y saquinavir. No obstante otros estudios han comprobado su aparición en pacientes en tratamiento con análogos de nucleósidos, fundamentalmente estavudina y didanosina⁸⁴⁻⁸⁵.

El estudio LIPOCO⁸⁶, intenta caracterizar mejor tales trastornos y sus correlaciones metabólicas. Divide a los pacientes en 4 categorías: lipoatrofia, obesidad, condición mixta y normales. El grupo con lipoatrofia mostró descenso en la grasa subcutánea y abdominal y aumento de triglicéridos. Los obesos y mixtos mostraron un aumento de grasa intrabdominal, de la concentración de insulina y de péptido C. La estavudina se correlacionó de forma significativa con el desarrollo de lipoatrofia.

Por otra parte el estudio APROCO⁸⁷ se diseñó para intentar estimar la prevalencia de los cambios morfológicos y metabólicos en pacientes que reciben inhibidores de la proteasa, y los factores relacionados con ellos. La prevalencia de lipodistrofia fue del 62%, el síndrome mixto fue más frecuente que la lipoatrofia ó la acumulación grasa aislada. Las alteraciones metabólicas en general fueron más frecuentes en pacientes con lipodistrofia. Nuevamente la lipoatrofia se asoció a pacientes que tomaban estavudina.

En cuanto a la patogénia de este síndrome es desconocida, y las distintas hipótesis que tratan de explicarlo se basan en que los inhibidores de la proteasa no son exclusivos de la proteasa viral y pudieran inhibir otras proteínas humanas implicadas en el metabolismo lipídico e hidrocarbonado.

En este sentido, la región catalítica de la proteasa del VIH-1 comparte un 60% de homología con diferentes regiones de la proteína asociada al receptor de las lipoproteínas de baja densidad y proteína ligadora del ácido retinoico tipo 1. La unión del inhibidor de la proteasa a la proteína asociada al receptor de la lipoproteína de baja densidad alteraría la captación hepática de quilomicrones y el aclaramiento de triglicéridos. La hipertrigliceridemia favorece la apoptosis de adipocitos periféricos y da lugar a un aumento reactivo del tejido adiposo intrabdominal; así la hipertrigliceridemia modificaría la distribución grasa y provocaría resistencia a la insulina⁸⁸.

Tabla 1: DIFERENCIAS EN EL METABOLISMO LIPÍDICO E HIDROCARBONADO ENTRE PACIENTES TRATADOS Y NO TRATADOS³⁸.

	TRIGLICÉRIDOS	COLESTEROL	INSULINA
VIH estables	Normal o ↑	Normal o ↓	↑sensibilidad
VIH con IP	↑	↑	↑resistencia

Por otra parte la insulina también puede ser sustrato de la proteasa; se ha especulado que los inhibidores de la proteasa pueden inhibir determinados enzimas del metabolismo de la insulina, impidiendo el paso de proinsulina a insulina, dando lugar a una hiperinsulinemia primaria. Esta provocaría un aumento de la grasa corporal, sobre todo abdominal, por la alta concentración de 11-beta-deshidrogenasa (enzima

que se induce por la insulina), dando lugar a un pseudo-cushing con aumento local del cortisol⁸⁹. Más tarde, al predominar la resistencia a la insulina, se induciría la lipólisis de predominio subcutáneo.

La lipodistrofia y su gravedad parecen ser independientes de la viremia plasmática^{38,46}, aunque algún estudio encuentra relación entre la distribución grasa y elevada carga viral al inicio del tratamiento⁹⁰. Como factores predictivos del desarrollo de lipodistrofia, Carr et al⁴⁶ identifican como tales el peso antes del tratamiento y los niveles de triglicéridos y péptido C al inicio del mismo. La distribución de la grasa corporal, el metabolismo lipídico y la resistencia a la insulina están en parte mediados por los esteroides; debido a ello se están llevando a cabo multitud de estudios para esclarecer la relación entre la aparición de lipodistrofia y distintas alteraciones hormonales, fundamentalmente gonadales y adrenales. En este sentido, Christeff et al⁹¹ estudian 37 pacientes, 23 de ellos con lipodistrofia, y describe un descenso en los niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA) entre aquellos que desarrollan lipodistrofia, mientras que los niveles de cortisol se mantuvieron estables, aumentando el cociente cortisol/DHEA de forma paralela a un aumento en lípidos aterogénicos. Aunque los valores de cortisol suelen ser normales, en estos pacientes se han relacionado con la grasa visceral⁹².

Yanovski encuentra valores de ACTH⁹³ tras CRH aumentados en pacientes con lipodistrofia, junto a un incremento en la excreción de 17 hidrocorticosteroides y un descenso del cortisol libre en orina de 24 horas, hallazgos que son insuficientes para explicar la lipodistrofia. Por otra parte el nivel de esteroides gonadales es inversamente proporcional

a la insulinemia, de manera que el tratamiento con testosterona podría mejorar la resistencia a la insulina⁴⁵.

La dieta y el ejercicio pueden mejorar la obesidad y disminuir la hiperlipemia. Las estatinas y el gemfibrozilo también pueden mejorar las alteraciones lipídicas. Existen algunos estudios que usan metformina con buenos resultados, aunque con determinados antirretrovirales aumentaría el riesgo de acidosis láctica, y otros con hormona del crecimiento que mejoran la obesidad central, pero no la hipertrigliceridemia ni la pérdida de grasa periférica⁸³.

6. ALTERACIONES FUNCIONALES DEL EJE

HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO

La mayoría de los estudios que evalúan la reserva hormonal hipofisaria encuentran una respuesta normal, a pesar de que existen casos descritos de afectación tanto de neurohipófisis como de adenohipófisis e incluso un caso de panhipopituitarismo⁹⁴. Sin embargo en estudios autopsicos⁹⁵ encuentran afectación hipofisaria en alrededor de un 10% de los casos, sobre todo por infecciones principalmente *citomegalovirus*, *toxoplasma*, *cryptococcus*, *pneumocystis carinii*, *micobacterium tuberculosis* y *aspergillus* y neoplasias como el linfoma cerebral primario.

Respecto a la hormona del crecimiento en adultos con infección VIH, algunos estudios demuestran el desarrollo de resistencia periférica a dicha hormona con el curso de la enfermedad, principalmente en aquellos con infecciones oportunistas en las que los niveles de somatomedina C son menores, como ocurre con la edad avanzada y en enfermedades graves⁹⁶. Por otra parte, estudios sobre la secreción de hormona del crecimiento (con mediciones cada diez minutos a lo largo del día) no encuentran diferencias entre pacientes VIH, pacientes con SIDA y controles sanos⁹⁷. La alteración del crecimiento, es uno de los indicadores de progresión de la enfermedad por VIH en niños infectados; sin embargo el déficit de hormona el crecimiento es raro, relacionándose más el retraso del crecimiento con la malnutrición y alteraciones metabólicas que con una alteración del eje hipotálamo-hipofisario⁹⁸.

La prolactina es una hormona inmunomoduladora, implicada en la evolución de determinadas enfermedades de etiología autoinmune como el lupus eritematoso sistémico⁹⁹. Los linfocitos humanos tienen receptores para la prolactina¹⁰⁰, así mismo en ratones se ha comprobado que la respuesta de sus linfocitos dependía de los niveles de prolactina¹⁰¹. Pese a esto, algunos estudios¹⁰²⁻¹⁰⁴ no encuentran alteraciones en los niveles de prolactina en pacientes VIH, mientras otros¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ encuentran niveles mayores de prolactina, sobretodo en aquellos con infecciones oportunistas¹⁰⁷, sin mostrar correlación con los CD4, la carga viral ni el tratamiento antirretroviral. La producción basal de prolactina a nivel hipofisario está controlada por un mecanismo inhibitorio mediado por la dopamina; en pacientes VIH se ha comprobado un menor tono dopaminérgico, lo que explicaría el aumento de prolactina que se ha encontrado en estos pacientes¹⁰⁸. En este punto hay que considerar que determinados fármacos pueden alterar los niveles de prolactina, como es el caso de los opiáceos y las fenotiazinas¹⁰⁵.

Las alteraciones en la secreción de hormona antidiurética son relativamente frecuentes, tanto por defecto *diabetes insípida*, como sobre todo por exceso *síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética*, con el que se han relacionado aproximadamente el 60% de las hiponatremias de pacientes VIH ingresados, principalmente en aquellos con neumonías tanto bacterianas como por *pneumocystis carinii*, en los que está bien descrito la neumonía como causa de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Por otra parte, el tratamiento con trimetropin altera los mecanismos de conservación del

sodio contribuyendo a la hiponatremia. Respecto a la diabetes insípida suele deberse a enfermedades neurológicas que produzcan daño hipotalámico como las encefalitis, tuberculomas, criptocomas y linfoma cerebral primario¹.

7. ALTERACIONES TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas pueden verse alteradas en cualquier enfermedad crónica. Se han descritos varios perfiles de función tiroidea en pacientes VIH, existiendo importantes discrepancias entre los estudios realizados.

7.1. ALTERACIONES ESTRUCTURALES

Estudios basados en series autópsicas¹⁰⁹ demuestran que el tiroides puede afectarse por infecciones oportunistas y tumores sin que clínicamente se hubiera detectado previamente ninguna alteración funcional de la glándula.

La infección oportunista que se ha relacionado con más frecuencia es la tiroiditis por *Pneumocystis carinii*, la cual se presenta típicamente con dolor cervical anterior y bocio difuso. Para el diagnóstico suele ser suficiente con la tinción de Gomori del material obtenido por punción aspirado con aguja fina del tiroides. En este sentido hay que destacar que pacientes que recibían tratamiento profiláctico con aerosoles de pentamidina están predispuestos a mayor riesgo de tiroiditis por *Pneumocystis carinii*¹¹⁰. Otros gérmenes enumerados en la Tabla 2, que se han descrito como causantes de infección tiroidea son: *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, *Micobacterium tuberculosis*, *Micobacterium avium complex* y el citomegalovirus, cuyos cuerpos de inclusión se han descrito en el 14-17% de los casos según las series. Por otra parte el

tumor más relacionado con la destrucción del tejido tiroideo es el sarcoma de Kaposi y generalmente el diagnóstico es autopsico¹⁰⁹.

Tabla 2: INFECCIONES Y NEOPLASIAS TIROIDEAS EN PACIENTES CON SIDA¹⁰⁹.

GERMEN	%	TUMOR	%
M. tuberculosis.....	23%	S. Kaposi.....	2%
Citomegalovirus.....	17%	Ca. Papilar oculto.....	4%
Cryptococcus.....	5%		
M. avium.....	5%		
P. carinii.....	4%		
Otros gérmenes.....	7%		

7.2. ALTERACIONES FUNCIONALES

La función tiroidea varía dependiendo del estadio de la enfermedad y su interpretación es complicada dada la multitud de situaciones y factores que pueden influir en ella. Por lo general en pacientes con infección asintomática y peso estable no suelen tener anomalías funcionales¹⁰⁴. Respecto a los valores de tirotrópina (TSH) estos pueden permanecer normales y con patrón de secreción normal, sin embargo se ha descrito existe una respuesta exagerada al estímulo con hormona liberadora de tirotrópina (TRH), esto se ha interpretado como secundario a una situación de hipotiroidismo subclínico compensado¹¹¹.

Como en cualquier enfermedad sistémica crónica puede haber una afectación de la enzima 5`deyodinasa encargada de la conversión de T_4 en T_3 , dando lugar al llamado síndrome del eutiroido enfermo, con descenso de los niveles de T_3 , aumento de rT_3 y niveles variables de T_4 . Sin embargo en pacientes VIH se ha descrito una respuesta inusual consistente en un aumento de T_4 y proteína transportadora (TBG), con un descenso paradójico de rT_3 ¹¹². El aumento de TBG afecta a los valores de T_3 y T_4 total, por lo que debe considerarse siempre a la hora de interpretar los resultados. Raffi et al¹¹³ en 1991 describieron este síndrome en un 16% de pacientes con infección por VIH de una serie de 98 pacientes, y encontraron correlación con el grado de enfermedad, la pérdida de peso y el recuento de linfocitos CD4. El descenso de FT_3 y FT_4 se atribuye al aumento de proteínas transportadoras, un descenso de tirotropina y una menor conversión de T_4 en T_3 . Al contrario que en pacientes no-VIH¹¹⁴ con síndrome del eutiroido enfermo en los que los niveles de rT_3 suelen aumentar por disminución de su aclaramiento, en pacientes VIH los niveles de rT_3 suelen estar disminuidos, se desconoce la significación de estas diferencias.

Se ha postulado que el descenso de T_4 en pacientes VIH tenga un papel predictivo de progresión de la enfermedad ya que se ha asociado a mayor mortalidad¹⁰⁴. La T_3 también en un estudio sobre mortalidad asociada a la neumonía por *Pneumocystis Carinii* se relacionó su descenso con mayor mortalidad¹¹². Así mismo el aumento de TBG con la progresión de la enfermedad se correlaciona inversamente con los

valores de linfocitos CD4 por lo que también se ha llegado a señalar como posible marcador de progresión de la enfermedad.¹¹⁵

Existe una estrecha relación entre el estado nutricional y la función tiroidea. La hipoalbuminemia se ha relacionado con un menor transporte intracelular de T_4 a tejidos productores de T_3 como el hígado, dando lugar a niveles bajos de T_3 ¹¹⁶. Ricart-Engel et al¹¹⁷, en este sentido realizan en 1996 un estudio nutricional sobre 75 pacientes VIH encontrando una correlación entre el estadio clínico y el estatus nutricional. Pacientes peor nutridos tenían niveles menores de T_3 y rT_3 . La albúmina sérica y la circunferencia muscular del brazo se correlacionaron de forma significativa e independientes con los niveles de T_3 y rT_3 . El descenso de T_3 inducido por el ayuno se ha atribuido también a un mecanismo protector que limite el catabolismo proteico muscular¹¹⁸.

En estudios "in vitro"¹¹⁹ determinadas citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, el interferón gamma y la interleucina 1 son capaces de inhibir la organificación del yodo y la TRH en tirocitos humanos.

La restauración inmunológica del huésped que supone la respuesta al tratamiento antirretroviral intensivo, ha dado lugar al llamado síndrome de reconstitución inmune, en el que se pueden exacerbar los síntomas de determinadas infecciones y tumores. En este sentido se ha descrito la aparición de enfermedad de Graves con positivización de los anticuerpos antitiroideos, en pacientes VIH a los 14 meses de la instauración del TAAE²⁷.

Por último distintos fármacos pueden alterar los niveles hormonales, como la rifampicina y fenitoina que disminuyen los niveles

por inducción enzimática hepática, el ketoconazol como causa de hipotiroidismo y el interferon alfa usado en el sarcoma de Kaposi se ha relacionado fundamentalmente con tiroiditis autoinmunes¹²⁰.

8. ALTERACIONES SUPRARRENALES

8.1. ALTERACIONES ESTRUCTURALES

La afectación de las glándulas suprarrenales en estudios autopsicos es muy frecuente, del 30 al 88% según los estudios. Principalmente se ha descrito la aparición de cuerpos de inclusión por *citomegalovirus*¹²¹, dando lugar a una adrenalitis necrotizante que raramente supera en extensión el 70% de la glándula, por lo que no suele reflejarse en clínica de insuficiencia suprarrenal, ya que esta requeriría de la destrucción del 90% de la glándula. Otros gérmenes causantes de patología adrenal son *Micobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *Micobacterium avium intracellulare*, *Pneumocystis carinii* e *Histoplasma capsulatum*. Igualmente también las suprarrenales pueden verse alteradas por hemorragias y por infiltración tumoral, fundamentalmente por sarcoma de Kaposi y linfoma¹²⁰.

8.2. ALTERACIONES FUNCIONALES

La similitud clínica entre los síntomas de la enfermedad avanzada por VIH y el síndrome de Addison ha dado lugar a que se investigue en numerosas ocasiones el eje suprarrenal en pacientes VIH¹²². Clínicamente la aparición de insuficiencia suprarrenal en pacientes VIH aparece en menos del 5% y el test de estimulación con ACTH revela una respuesta adecuada en más del 90% de los pacientes. Este test aporta

importante información sobre el eje, pero más sensible en detectar anomalías tempranas del eje es el test de estimulación con hormona liberadora de corticotropina (CRH). Freda et al¹²³ encuentran alteraciones en los resultados de este test en 14 de 21 pacientes VIH con respuesta al test de ACTH normal, mostrando una disfunción suprarrenal temprana.

En 1990 Merenich et al¹⁰⁴, evaluaron la función suprarrenal en 40 pacientes VIH asintomáticos y encontraron niveles de cortisol basal y tras estimulación con ACTH normales pero significativamente menores que en controles, reflejo de una disminución en la reserva suprarrenal. Otros estudios¹²⁴ encuentran un aumento en el cortisol basal como parte de la respuesta hormonal de estrés en enfermedades graves. Una de las hipótesis que pretende explicar el aumento de cortisol en pacientes VIH es el aumento en la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) por estimulación hipotalámica por citocinas (interleucina-1 e interleucina-6)¹²⁵, así como por la glicoproteína 120 (glicoproteína de la envoltura viral), dada la similitud de estas moléculas con determinados neuropéptidos¹²⁶.

Estudios "in vitro"¹²⁷ han demostrado el papel restrictivo de la ACTH sobre la replicación viral en linfocitos infectados en cultivo, apuntando la posibilidad de que la ACTH juegue un papel frenador de la replicación viral y por tanto de la enfermedad.

Por otra parte se ha sugerido que existe una resistencia periférica de los linfocitos al cortisol¹²⁴, por la detección de ACTH aumentada y supresión inadecuada del cortisol tras dexametasona, y por un aumento

en la densidad de receptores de los glucocorticoides en células mononucleares con un descenso en su afinidad.

Respecto a los andrógenos suprarrenales, el aumento del cortisol basal con la progresión de la enfermedad¹²⁸ es paralelo a un descenso de la DHEA, cuyo papel es antagónico al cortisol sobre los linfocitos; de hecho se ha sugerido que el cociente cortisol/DHEA puede ser predictivo de progresión a SIDA. No todos los estudios encuentran los mismos resultados por ejemplo el estudio longitudinal de Findling et al¹²⁹ evalúa la función adrenocortical en pacientes VIH durante dos años, y encuentra que los niveles basales de cortisol y DHEA no variaron durante los dos años del estudio; sin embargo detectó un aumento significativo de ACTH a los 24 meses. Por otra parte los niveles de secreción de DHEA tras corticotropina tuvieron un papel pronóstico, ya que aquellos pacientes que murieron durante el estudio tenían niveles significativamente menores.

Se conocen otras alteraciones de la esteroidogénesis descritas en 1987 por Membreno¹³⁰ quien observa en pacientes VIH un descenso en los productos de la vía de los 17-deoxiesteroides (corticosterona, deoxicorticosterona y 18-hidroxi deoxicorticosterona), mientras los productos de la vía de los 17 hidroxicorticosteroides (cortisol) permanecen iguales o elevados. Los 17 deoxiesteroides a niveles normales son funcionalmente menos importantes. Esta alteración en la esteroidogénesis puede ser un marcador precoz de insuficiencia suprarrenal o una respuesta adaptativa que desvía la esteroidogénesis para preservar la secreción de cortisol.

Un aspecto importante a tener en consideración en estos enfermos a la hora de interpretar resultados en estas pruebas es la toma de opiáceos, los cuales es bien conocido pueden alterar el eje suprarrenal. Tennant et al¹³¹, encuentran en un 72,7% de sujetos consumidores de heroína una respuesta anormal al test de ACTH y en un 14,3% en caso de consumo de metadona. Se ha postulado que la heroína actúe a nivel central alterando la neurotransmisión que regula la secreción de CRH¹³².

Por último, multitud de fármacos¹²⁰ pueden alterar la función suprarrenal los más importantes y usados en pacientes VIH son el ketoconazol que inhibe la síntesis del cortisol, el acetato de megestrol que disminuye los niveles de cortisol por supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la rifampicina por aumento del metabolismo hepático de los esteroides, junto con otros fármacos reflejados en la Tabla 3.

**Tabla 3: ALTERACIONES ENDOCRINO-METABÓLICAS INDUCIDAS
POR FÁRMACOS^{78,120}.**

FÁRMACO	EFEECTO
Rifampicina.....	↑ aclaramiento del cortisol y hormonas tiroideas.
Ketoconazol.....	↓ la esteroidogénesis adrenal/gonadal, hipotiroidismo
Acetato de megestrol.....	↓ cortisol, ↓ testosterona y ↑ glucosa.
Trimetropin.....	↑ potasio, ↓ sodio. Pancreatitis. SIADH.
Pentamidina.....	↑ potasio, ↓ glucosa, ↓ calcio. Pancreatitis. SIADH.
Foscarnet.....	↓ calcio iónico, diabetes insípida nefrogénica.
Anfotericina B.....	↓ magnesio, ↓ potasio.
Didanosina.....	pancreatitis.
Interferon α	tiroiditis autoinmune, hiper e hipotiroidismo, Diabetes Mellitus, panhipopituitarismo.
Vidarabina.....	SIADH.

9. ALTERACIONES GONADALES

9.1. ALTERACIONES ESTRUCTURALES

En estudios autopsicos¹³³ los hallazgos más frecuentes en testículos de pacientes VIH son el descenso en la espermatogénesis con hialinización de los túbulos y descenso de la células de Leydig, engrosamiento de la túnica propia e infiltrado intersticial. Con técnicas de reacción en cadena de la polimerasa se ha observado ARN viral en las espermatogonias¹³⁴.

También infecciones oportunistas pueden afectar a las gónadas, fundamentalmente la infección diseminada por *Citomegalovirus*, pero también en las infecciones por *Toxoplasma gondii*, *Micobacterium tuberculosis* y *Micobacterium avium intracelulare*¹³³.

9.2. ALTERACIONES FUNCIONALES

El hipogonadismo en pacientes VIH está bien descrito y se ha sugerido sea la alteración endocrina más temprana y sensible en pacientes VIH¹⁰³.

Ya en estadios precoces de la enfermedad Merenich¹⁰⁴ describe un aumento de los niveles de testosterona en un 40% de los pacientes, y una respuesta exagerada de hormona luteinizante (LH) tras estímulo con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en un 21% de pacientes VIH respecto a controles sanos. En principio esto no apoya la teoría de

que el hipogonadismo sea la alteración endocrina más precoz y sensible, pero si pone de manifiesto que existe de manera temprana una alteración del eje hipotálamo-hipófisis.

Sin embargo con la evolución de la enfermedad se han descrito descensos en los niveles de testosterona. Dobs¹⁰³ y Raffi¹¹³ sugieren que el hipogonadismo es debido a una alteración funcional del eje. Dobs encuentra una disminución de la libido en un 67% de pacientes e impotencia en el 33%, 24 de 42 tenían niveles bajos de testosterona y 18 tenían niveles bajos o inapropiadamente normales de gonadotrofinas. Raffi por su parte encuentra hipogonádicos al 29% de los pacientes de su estudio, siendo la alteración endocrina más prevalente junto con el síndrome del eutiroides enfermo. Estos tenían unos valores de LH normales y una respuesta normal al estímulo con GnRH, sugiriendo que sea una disminución de la GnRH hipotalámica la causante del hipogonadismo. Encuentra así mismo una correlación negativa entre los valores de testosterona y la pérdida de peso y una correlación positiva con el número de linfocitos CD4 y los valores de FT₃, sugiriendo también que el hipogonadismo esté favorecido por un estado de T₃ baja.

De forma opuesta Croxon¹⁰⁵ describe niveles bajos de testosterona con niveles elevados de gonadotrofinas, sugiriendo la existencia de un fallo testicular primario. La diferencia parece encontrarse en que Croxon no incluye en su estudio pacientes consumidores de opiáceos, los cuales son causa conocida de hipogonadismo hipogonadotrofo. (Tabla 4)

Muchos estudios en adictos a opiáceos han demostrado descenso de gonadotropinas y testosterona, de forma dosis dependiente y

parcialmente reversibles con el uso de antagonistas de opiáceos¹³⁵. No obstante estudios sobre adictos¹³⁶ que incluyen pacientes VIH, en estos últimos el 20% tenían menores niveles de testosterona y el 32% de LH, respecto a consumidores no VIH, por lo que tanto el consumo de opiáceos como el propio VIH pueden tener efecto aditivo.

Como en cualquier enfermedad sistémica, en la infección por VIH el hipogonadismo hipogonadotrofo puede deberse a la mediación de interleucinas como la Interleucina 1, que “in vitro” aumenta la esteroidogénesis testicular a bajas dosis, mientras que a altas dosis inhibe la unión de la LH a las células de Leydig, bloqueando la esteroidogénesis¹³⁷. La malnutrición también es un factor importante en el desarrollo del hipogonadismo, el hipogonadismo hipergonadotrofo que pueden presentar estos pacientes parece corregirse con la realimentación¹³⁸.

Respecto a las proteínas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG), la mayoría de los estudios no encuentran diferencias entre los diferentes estadios de la enfermedad, aunque en algún estudio¹³⁹ se ha visto un aumento de la producción de estas proteínas en un 46-50% de casos, además parece existir un aumento en la afinidad de la SHBG por la testosterona con la progresión de la enfermedad.

En mujeres VIH las alteraciones gonadales han sido muy poco estudiadas; la amenorrea aparece aproximadamente en el 26% de los casos, cursa con menores niveles de estradiol y no se correlaciona con alteraciones en la composición corporal. La deficiencia androgénica tanto de testosterona como de dehidroepiandrosterona sulfato, también es

común y puede contribuir a la pérdida de masa muscular en esta población. La administración de testosterona aumentaría el porcentaje de masa libre de grasa y mejoraría la calidad de vida en pacientes con SIDA y déficit androgénico¹⁴⁰.

Finalmente, fármacos que pueden alterar la función gonadal son, aparte de los opiáceos que ya hemos mencionado, los quimioterápicos usados para el tratamiento del linfoma y el sarcoma de Kaposi, y que constituyen una causa de infertilidad. Ketoconazol y ganciclovir disminuyen la testosterona inhibiendo la producción de andrógenos adrenales y gonadales. El acetato de megestrol, progestágeno usado en pacientes con caquexia-SIDA, disminuye los niveles de testosterona¹²⁰.

Tabla 4: ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN GONADAL⁷⁸.

	Hipogonadismo 1 ^a	Hipogonadismo2 ^a	VIH			Consumo opiáceos
			Precoz	Tardío	Opiáceos	
LH	↑	↓ o Normal	↑	↑	↓	↓
FSH	↑	↓ o Normal	Normal	↑	↓	↓
Testost	↓	↓	↑	↓	↓	↓

II. OBJETIVOS

Partimos de la existencia de numerosas anomalías endocrinológicas descritas en pacientes con infección por VIH durante la progresión de la enfermedad hacia el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, anomalías que, como hemos visto, pueden ser debidas a infecciones oportunistas, neoplasias, fármacos o al propio virus de la inmunodeficiencia. Por otra parte la pérdida severa de peso es un problema común asociado a la progresión de la infección por VIH y se caracteriza fundamentalmente por la pérdida en el compartimento libre de grasa. Algunos estudios relacionan este hecho con la disminución en estos pacientes de la secreción endógena de factores hormonales anabólicos, incluyendo los andrógenos. En la misma línea, se ha postulado la relación entre la hipoalbuminemia y un descenso en los niveles de T_3 debido a un menor transporte intracelular de T_4 a tejidos productores de T_3 . Finalmente las nuevas pautas de tratamiento antirretroviral intensivo han conseguido disminuir de manera significativa la tasa de mortalidad asociada al VIH, la incidencia de infecciones oportunistas y por tanto la incidencia de progresión a SIDA. Sin embargo el mantenimiento prolongado de dichas pautas de tratamiento ha traído consigo la descripción de nuevas alteraciones endocrino-metabólicas que van a condicionar la calidad de vida del paciente y la adherencia al tratamiento antirretroviral.

Basándose en ello nos planteamos realizar este trabajo con los objetivos principales de:

1. Estudiar las alteraciones hormonales, nutricionales y antropométricas, en pacientes varones con infección por virus de la inmunodeficiencia humana antes de iniciar tratamiento antirretroviral intensivo, en comparación con grupo control pareado por edad e índice de masa corporal (IMC).
2. Observar si dichas alteraciones son distintas según el estadio de la enfermedad por VIH o según si el paciente ha recibido previamente tratamiento antirretroviral no intensivo (biterapia, sin inhibidor de la proteasa.)
3. Evaluar la relación entre variables de la enfermedad de base, como los CD4 y la carga viral, con los diferentes parámetros hormonales, metabólicos y antropométricos.
4. Estudiar los efectos que induce la introducción del tratamiento antirretroviral intensivo sobre los diferentes parámetros estudiados, tanto hormonales como metabólicos y antropométricos a lo largo de un periodo de seguimiento de 1 año, realizándose varias evaluaciones intermedias en ese periodo, con el fin de investigar la secuencia temporal de aparición de dichos efectos.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la revisión y planteamiento de este trabajo hemos llevado a cabo una búsqueda de la literatura publicada anteriormente sobre el tema, fundamentalmente a través del sistema PubMed de la Nacional Library of Medicine. Para ello hemos cruzado los siguientes descriptores-palabras clave: HIV, endocrine, thyroid, adrenal, prolactin, sexual steroid, lipodystrophy, nutrition, bioelectrical impedance).

1. GRUPO PACIENTES

El grupo estudiado está formado por 44 pacientes varones con diagnóstico de infección por virus de la inmunodeficiencia humana, comprobada por análisis inmunoenzimático y confirmada por Western-blot positivas. Los pacientes han sido divididos por estadio de la enfermedad siguiendo los criterios de clasificación y definición de SIDA para adultos y adolescentes de los CDC en vigor desde 1993⁵⁵ (Tabla 5). Consideran por una parte la división por estadios clínicos en:

- **A:** para aquellos con infección primaria y sujetos asintomáticos con o sin linfadenopatías generalizadas persistentes.
- **B:** para pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debidos a enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con el VIH o cuyo tratamiento y cuidado puedan complicarse debido a la presencia de la infección por VIH, (Tabla 6).
- **C:** para pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones incluidas en la definición de SIDA, (Tabla 7).

Y por otra en **1 - 2 - 3** según número de linfocitos CD4:

- **1:** $>500/\text{mm}^3$ ó $>29\%$,
- **2:** $499-200/\text{mm}^3$ ó $14-28\%$,
- **3:** $<200/\text{mm}^3$ ó $<14\%$.

Así mismo también se han dividido en dos grupos terapéuticos diferentes, por una parte aquellos que habían recibido con anterioridad tratamiento antirretroviral con biterapia, generalmente con dos análogos de nucleótidos (en ningún caso con inhibidores de la proteasa) y aquellos que nunca habían recibido tratamiento.

1.1. FORMA DE SELECCIÓN

Fueron evaluados todos los pacientes VIH positivos en cualquiera de sus estadios, que acudieron de forma sucesiva a la Consulta de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario “Virgen de las Nieves”, durante un periodo de un año. Tras consentimiento informado, aquellos pacientes que aceptaron participar en el estudio, antes de iniciar ningún tratamiento fueron derivados a la Consulta de Endocrinología de nuestro hospital, desde donde se les programó para la realización de las determinaciones hormonales, nutricionales y antropométricas.

En todos los casos se trataba de pacientes que iban a comenzar por primera vez tratamiento antirretroviral intensivo, 24 de ellos vírgenes de tratamiento y el resto habían recibido previamente biterapia con dos análogos de los nucleósidos de entre los siguientes, zidovudina (AZT),

lamivudina (3TC), estavudina (d4T), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC); en ningún caso recibieron tratamiento con inhibidores de la proteasa. (Tabla 8)

1.2. CRITERIOS DE EXCLUSION

Se establecieron una serie de criterios de exclusión con el fin de eliminar posibles factores confusores a la hora de realizar el análisis de los resultados. Estos criterios fueron:

- Existencia previa de enfermedad endocrina primaria diagnosticada.
- Pacientes que estén recibiendo medicación que pueda alterar nuestras mediciones como son el ketoconazol, rifampicina, corticoides, acetato de megestrol o cualquier tratamiento hormonal sustitutivo. También se excluyeron pacientes con adicción a heroína de forma activa en los tres últimos meses.
- Pacientes con patología aguda en el momento del estudio (procesos infecciosos oportunistas o no).
- Cualquier enfermedad grave activa que modifique la situación basal hormonal (procesos cardíacos, pulmonares, tumorales, etc).

Tabla 5: CLASIFICACIÓN SEGÚN CRITERIOS DE DEFINICIÓN DE SIDA PARA ADULTOS Y ADOLESCENTES (> 13 AÑOS) DE LOS CDC, EN VIGOR DESDE 1993⁵⁵.

NÚMERO DE CD4	CATEGORÍAS CLÍNICAS		
	A	B	C (SIDA)
1 >500	A ₁	B ₁	C ₁
2 :499-200	A ₂	B ₂	C ₂
3 <199 (SIDA)	A₃	B₃	C₃

Las categorías **A₃** y **B₃** no han sido por el momento aceptadas como definitorias de SIDA por la OMS para Europa.

Tabla 6: ENFERMEDADES INCLUIDAS EN LA CATEGORÍA B⁵⁵.

1. Angiomatosis bacilar.
2. Muguet (candidiasis oral)
3. Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento.
4. Displasia cervical (moderada o severa) o carcinoma *in situ*.
5. Fiebre (>38,5°C) o diarrea de más de un mes.
6. Leucoplasia oral vellosa.
7. Herpes zoster (2 episodios o uno que afecte a más de un dermatoma).
8. Púrpura trombocitopénica idiopática.
9. Listeriosis.
10. Enfermedad inflamatoria pélvica, sobre todo si se complica con absceso tuboovárico.
11. Neuropatía periférica.

Tabla 7: ENFERMEDADES INCLUIDAS EN LA CATEGORÍA C⁵⁵.

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.
2. Candidiasis esofágica.
3. Carcinoma de cervix invasivo.
4. Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de pulmonar y ganglionar cervical o hiliar).
5. Criptococosis extrapulmonar.
6. Criptosporidiasis con diarrea de más de un mes.
7. Infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, bazo o glándulos linfáticos, en un paciente de edad superior a un mes.
8. Retinitis por Citomegalovirus.
9. Encefalopatía por VIH.
10. Infección por virus del herpes simple que cause una úlcera cutánea mucocutánea de más de un mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de un mes de edad.
11. Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
12. Isosporidiasis crónica (>1 mes).
13. Sarcoma de Kaposi.
14. Linfoma de Burkitt o equivalente.
15. Linfoma inmunoblástico o equivalente.
16. Linfoma cerebral primario.
17. Infección por *Micobacterium avium intracellulare* o *Micobacterium Kanssaii* diseminada o extrapulmonar.
18. Tuberculosis pulmonar.
19. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
20. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar.
21. Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
22. Neumonía recurrente.
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
24. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. typhi*.
25. Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de un mes de edad.
26. Wasting síndrome.

TABLA 8: COMBINACIONES DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS.

Combinaciones	Número de pacientes
AZT + 3TC.....	8
AZT + ddl.....	4
AZT + ddC.....	3
d4T + 3TC.....	3
d4T + ddl.....	2

2. GRUPO CONTROL

El grupo control estaba constituido por 12 individuos sanos, pareados por edad e índice de masa corporal, obtenidos a partir de sujetos que habían acudido a la consulta de Endocrinología del Hospital “Virgen de las Nieves”, por cualquier motivo y en los que se había descartado patología hormonal. Ninguno tenía historia previa de endocrinopatía o malnutrición y no se encontraban bajo ningún tipo de tratamiento farmacológico. Tampoco padecían ninguna enfermedad grave que pudiera alterar los resultados. Se aplicaron pues los mismos criterios de exclusión que en el grupo pacientes.

3. PROTOCOLO DE TRABAJO

Todos los sujetos (pacientes y controles) dieron consentimiento informado para la realización del estudio.

El protocolo de trabajo consistió en la siguiente secuencia:

- Tanto los pacientes como los controles, una vez seleccionados en la Consultas de Endocrinología y Enfermedades Infecciosas y tras la obtención del Consentimiento Informado, acudieron a las 08.00 horas a la Unidad de Pruebas Funcionales del Servicio de Endocrinología (planta 10 del Hospital Universitario “Virgen de las Nieves”), tras un periodo de al menos 12 horas de ayuno y tras descanso nocturno.
- Una vez allí fueron pesados, tallados y se determinaron los perímetros corporales (cintura, cadera y muñeca) así como el IMC calculado como el peso en kilogramos, dividido por la talla en metros al cuadrado (peso Kg/ talla m²).
- Inmediatamente después se practicó un análisis de composición corporal mediante Impedanciometría Bioeléctrica (Holtain Body Composition Analyser, Model XP, Psion Organiser II, London, UK).
- Tras un periodo posterior de al menos 20 minutos en posición de decúbito supino, se canalizó una vía venosa antecubital para la extracción de sangre y posterior determinación de los parámetros de laboratorio que se especifican más adelante.
- Tras estas primeras determinaciones, ese mismo día los pacientes volvían a la Unidad de Enfermedades Infecciosas con objeto de iniciar

tratamiento antirretroviral intensivo con dos análogos de nucleótidos y un inhibidor de la proteasa.

- El protocolo de determinaciones se repitió bajo las mismas condiciones a los 3, 6 y 12 meses de iniciar el tratamiento. El inhibidor de la proteasa utilizado en la mayoría de los casos fue indinavir, salvo que por contraindicaciones no pudiera usarse. Cuatro pacientes recibieron nelfinavir, un paciente recibió saquinavir, y tan solo a un paciente se le añadió un inhibidor no análogo de los nucleósidos, (nevirapina).

4. IMPEDANCIOMETRÍA BIOELECTRICA

El análisis de impedancia bioeléctrica es una técnica inocua y sencilla que utiliza las propiedades eléctricas del organismo para valorar la composición corporal, al administrar una corriente, que es imperceptible por el paciente entre dos puntos del organismo y medir la oposición al paso de la misma. La oposición al paso de esta corriente va a ser distinta dependiendo de los tejidos que atraviese, por ejemplo el tejido graso es un conductor pobre y por tanto ofrece mayor resistencia. Esta cuantificación permitirá conocer el porcentaje de agua corporal, la masa libre de grasa y la masa grasa. Tejidos como la grasa, el hueso y el pulmón ofrecen gran resistencia al paso de la corriente, sin embargo los tejidos con mayor contenido en agua y electrolitos son mejores conductores. La corriente se administra a una frecuencia predeterminada generalmente 50 kHz y el volumen del conductor se calcula a partir de la estatura y la resistencia al paso de la corriente. La medición de la impedancia es pues combinación de resistencia y reactancia¹⁴¹.

Esta técnica considera al individuo como un cilindro, por lo que la contribución de los distintos segmentos corporales en la resistencia eléctrica, es independiente de la contribución de los mismos en el peso corporal. También asume que las propiedades eléctricas de la masa libre de grasa son constantes.

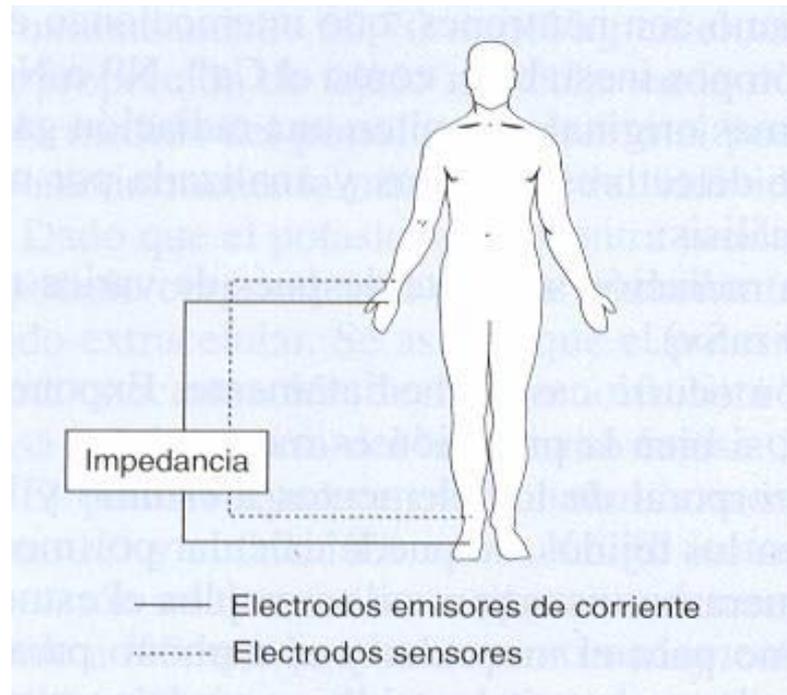
Toda medición debe realizarse al menos 2 ó 3 horas después de haber comido y 30 minutos después de una micción. Deberá evitarse la ingestión de alcohol en las 48 horas previas. Durante las determinaciones

el sujeto debe permanecer en decúbito supino sobre una superficie no conductora, con los brazos separados del tronco y las piernas separadas entre sí unos 20 cm. Los dos electrodos sensores se colocan en la muñeca (apófisis estiloides) y en el tobillo (maleolo interno), mientras que los electrodos emisores se situarán distalmente de los anteriores a unos 5 cm (Figura 1)

La impedancia podría modificarse por circunstancias que alteren la hidratación corporal (deshidratación o edemas) y por la temperatura corporal y ambiental.

La utilidad de esta técnica depende de la precisión con que se efectúen las mediciones antropométricas por nuestra parte y las que efectúa el propio aparato, que dependen a su vez del propio aparato y de la técnica que empleemos. Esta técnica ofrece resultados reproducibles y que no dependen del observador como ocurre con la antropometría clásica. Se puede repetir en estudios de seguimiento, pero es poco sensible para detectar cambios pequeños en la composición corporal, siendo más útil para detectar cambios de grupo, que para detectar cambios individuales. Además durante el adelgazamiento cambios en la distribución tanto del agua corporal total como de la masa grasa entre el tronco y extremidades, dificultan más aún la valoración de cambios pequeños en el peso¹⁴².

FIGURA 1



IMPEDANCIOMETRÍA BIOELÉCTRICA: DISPOSICIÓN DEL PACIENTE. ¹⁴¹

5. DETERMINACIONES DE LABORATORIO

5.1. PARÁMETROS NUTRICIONALES

Los parámetros nutricionales medidos fueron: albúmina, prealbúmina y proteína ligada al retinol (RBP) (Behring, Marburg, Germany) y transferrina (Cal 1, Beckman, Fullerton, CA, U.S.A.). Los resultados se expresaron en mg/dl tanto para la albúmina, prealbúmina, transferrina y proteína ligada al retinol.

Todos ellos se midieron mediante nefelometría, esta técnica se basa en que las proteínas contenidas en el suero pueden formar con anticuerpos específicos, por medio de una reacción inmunoquímica, inmunocomplejos los cuales pueden a su vez, dispersar un rayo de luz incidente. En la nefelometría cinética, la luz dispersada a 90° aumenta a medida que se forman estos complejos. El nefelómetro cinético medirá el aumento de la intensidad de la luz dispersada por las partículas suspendidas en la cubeta. La intensidad de la luz dispersada es proporcional a la concentración de la correspondiente proteína en la muestra. La valoración se hace comparando con un estándar de concentración conocida.¹⁴³

5.2. DETERMINACIONES HORMONALES

Se realizaron mediciones todas ellas por radioinmunoensayo: **TSH**, **FT₃** y **FT₄** (RIA-gnost, CIS bio Internacional, France), **LH** (LH 100T KIT-

Catalog No.40-2190, Nichols Institute Diagnostic,CA-U.S.A.) , **FSH** (FSH 100 KIT-Catalog No 40-2185, Nichols Institute Diagnostic,CA-U.S.A.), **GH** (HGH 100 KIT-Catalog No 40-2155, Nichols Institute Diagnostic,CA-U.S.A.), **prolactina** (prolactin 100 KIT-Catalog No 40-2165, Nichols Institute Diagnostic,CA-U.S.A.), **ACTH** (ACTH 65T KIT-Catalog No 40-2194, Nichols Institute Diagnostic, CA-U.S.A.), **cortisol** (Cortisol RIA [125I], Euro-Diagnostica, Arnhem, The Netherlands), **DHEA sulfato** (RIA Kit. 0729, Immunotech, Beckman Company, marsella, France), **17 α hidroxiprogesterona** (RIA Kit. 1452 Immunotech, Beckman Company, marsella, France), **androstendiona** (Androstendione-¹²⁵I RIA Kit, Diasorin, Minesota, U.S.A.), **11 deoxicortisol** (11-Deoxycortisol ¹²⁵I RIA Kit, ICN Pharmaceutical, Inc., Costa Mesa, CA-U.S.A.), **estradiol** (Spectria estradiol [¹²⁵I], Orion Diagnostics, Espoo, Findland), **testosterona** (Spectria testosterone [¹²⁵I], Orion Diagnostics, Espoo, Findland), y **progesterona** (Spectria progesterone [¹²⁵I], Orion Diagnostics, Espoo, Findland).

El radioinmunoensayo utiliza el principio de la inhibición competitiva de la unión en un inmunocomplejo de una molécula, en nuestro caso una hormona marcada radiactivamente de tal forma que la hormona marcada compite con la hormona de las muestras. Tras la incubación la cantidad de hormona marcada unida al anticuerpo es inversamente proporcional a la cantidad de hormona no marcada presente en las muestras. Ambas fracciones se separan mediante un reactivo precipitante y finalmente la radioactividad se medirá mediante una gammacámara.¹⁴⁴

Las unidades en que se han expresado los resultados son las siguientes: **TSH**: $\mu\text{UI/ml}$, **FT₄**: ng/dl, **FT₃**: pg/ml, **FSH**: mUI/ml, **LH**: mUI/ml, **progesterona**: ng/ml, **estradiol**: pg/ml, **testosterona total**: ng/ml, **prolactina**: ng/ml, **SHBG**: nmol/L, **cortisol**: ng/mL, **DHEAs**: ng/mL, **17 hidroxiprogesterona**: ng/mL, **testosterona libre**: pg/mL, **androstendiona**: ng/mL, **11 deoxicortisol**: ng/mL

5.3. DETERMINACION DE LINFOCITOS CD4

La determinación de la subpoblación linfocitaria CD4 se llevó a cabo mediante inmunofluorescencia directa (Cytoron absolute, ORTHO, Jonhson and Jonhson).

La inmunofluorescencia directa utiliza, para separar las distintas poblaciones linfocitarias, 3 fluorocromos (anticuerpos marcados) distintos. En un primer paso el fluorocromo Precp (contra los CD3) con fluorescencia naranja, separa los linfocitos T (CD3) de los B (CD19) y de las células natural Killer (CD16). En un segundo paso los fluorocromos PE (rojo) identifica los linfocitos CD8 y el FITC (verde) identifica los linfocitos CD4.

Los dos principales problemas técnicos que pueden originar errores en los resultados son: una demora superior a 24 horas entre la obtención de la muestra y su procesamiento y la refrigeración de la sangre, que origina una unión inespecífica de los anticuerpos monoclonales, dando como resultado porcentajes de CD4 anormalmente altos. Además de estos problemas técnicos, pueden alterar las

determinaciones de linfocitos y sus subpoblaciones, el tabaquismo, los corticoides y el ejercicio intenso, que disminuyen los linfocitos y los esplenectomizados en los que aumentan los linfocitos totales y los CD4, luego en ellos debe usarse como seguimiento el porcentaje de CD4.¹⁴⁵

5.4. DETERMINACIÓN DE LA CARGA VIRAL

La carga viral en plasma es el número de copias de ARN de VIH-1 y generalmente se expresa en copias/ml.

En nuestro estudio esta determinación se llevó a cabo mediante la replicación secuencial de ácidos nucleicos, método conocido como NASBA¹⁴⁶ (Nuclisens HIV-1 QT, Biomèrieux). La transcripción basada en la amplificación fue descrita en 1989 por Kwoh et al¹⁴⁷ y conlleva con la ayuda de tres enzimas (retrotranscriptasa, RNAsa, polimerasa de ARN dependiente de ADN), la creación de moléculas de DNA complementarias a las moléculas de RNA que queremos cuantificar, mimetizando el ciclo real de replicación viral. El ensayo comienza con el aislamiento de ácido ribonucleico mediante lisis y unión a partículas de sílica, seguido por una amplificación isotérmica del ARN. A continuación, la reacción enzimática se inicia con la hibridación de uno de los cebadores a la secuencia de la muestra problema y continúa con la elongación del cebador. La cadena de ARN en la molécula híbrida de ADN-ARN se degrada. Acto seguido se forma una segunda cadena de ADN. Cada molécula de ARN sintetizada sirve como molde para la síntesis de una copia de ADN y subsiguiente síntesis de ARN en un segundo ciclo de multiplicación. El límite de

detección con esta técnica se sitúa en 40-10.000.000 copias/ml. Requiere de la extracción de 1-2 ml de plasma y de 48 horas para realizarse.¹⁴⁸

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico hemos utilizado el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences), en su versión 9.0 para Windows. En todos los resultados se ha considerado un nivel de significación mínimo de $p=0.05$.

En un primer paso, para la estadística descriptiva de las características de las muestras y los resultados analíticos, se han empleado tablas, con los resultados expresados en medias y medianas como medidas de posición y desviación estandar (DE) y valores mínimos y máximos (rangos) como medidas de dispersión.

Tras analizar las características de las muestras, procedimos a comparar basalmente al grupo pacientes con el grupo control. Para ello siendo muestras independientes se comprobó primero la igualdad de varianzas, seguido de la prueba t-Student para la igualdad de medias.

Posteriormente dividimos a los pacientes entre aquellos que habían recibido tratamiento previamente y aquellos vírgenes de tratamiento y analizamos si existían diferencias entre ellos, tanto basalmente como a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento antirretroviral intensivo. Para ello procedimos de igual manera que en el apartado anterior, se aplicó la prueba t-Student para la igualdad de medias, previo test de homogeneidad de varianzas.

Una vez analizados los pacientes basalmente y comparados con el grupo control, procedimos a observar si existían diferencias entre los parámetros medidos en los pacientes a los 3, 6 y 12 meses con los

obtenidos basalmente, mediante la prueba t-student para muestras apareadas, comprobando previamente si las variables seguían una distribución normal.

Analizadas las diferencias en los pacientes de forma global o dicotomizados según habían recibido ó no tratamiento, quisimos ver si existían diferencias entre los estadios A-B-C/ 1-2-3, tanto basalmente como a los 3,6 y 12 meses, mediante análisis de la varianza (ANOVA), previa prueba de homogeneidad de varianzas y posteriores comparaciones por parejas según el método de Bonferroni. El tamaño muestral no nos permitió comparar cada uno de estos subgrupos con su basal.

Finalmente para analizar la fuerza de asociación entre los distintos parámetros medidos, tanto basalmente como a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento, se empleó el coeficiente de correlación de Pearson, con el test de significación oportuno.

IV. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS GRUPOS

1.1. EDAD

Ambos grupos, controles y pacientes se pueden considerar comparables respecto a la edad (pacientes 33.07 ± 4.73 años, controles 31.92 ± 7.06 años), no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos, $p=0,507$.

1.2. IMC

Los dos grupos estudiados parecen comportarse de forma similar respecto al índice de masa corporal (pacientes 23.23 ± 2.93 Kg/m²; controles 24.45 ± 2.61 Kg/m²), no existiendo nuevamente diferencias entre ambos, $p=0.197$. Las características del grupo control se encuentran resumidas en la Tabla 9.

1.3. GRUPO PACIENTES

Respecto al grupo pacientes participaron inicialmente en el estudio un total de 44 pacientes. Las características del grupo pacientes se encuentran resumidas en la Tabla 10.

En cuanto al estadio de los pacientes, 20 de ellos se encontraban en estadio clínico **A** (**A**₁: 5, **A**₂: 13, **A**₃:2), 13 en estadio **B** (**B**₁: 2, **B**₂: 5, **B**₃:6) y 11 en estadio **C**, es decir en la categoría de SIDA (**C**₁: 1, **C**₂:0, **C**₃:

10). El tiempo de evolución de la infección por VIH desde el diagnóstico al inicio del estudio varió de meses a 12 años, con una media y desviación típica de 4.72 y 3.69.

Tabla 9: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS CONTROLES

	EDAD	IMC
1	32	22.95
2	26	20.18
3	33	27.04
4	26	28.98
5	31	21.80
6	30	23.79
7	34	27.89
8	29	26.56
9	27	24.02
10	26	23.44
11	38	23.70
12	51	23.11

De los 44 pacientes iniciales, 11 completaron el año de seguimiento. Quince pacientes no volvieron a ninguna revisión, revisándose a los 3 meses 31 pacientes y a los 6 meses 23 pacientes. De los abandonos del estudio 5 de ellos se debieron al exitus de los pacientes, dos de ellos relacionados con complicaciones de su hepatopatía concomitante y los otros 3 eran pacientes muy

inmunodeprimidos que murieron por complicaciones relacionadas con el propio VIH. La mayor parte del resto de abandonos se debió a incumplimiento del tratamiento, a la falta de adhesión.

Tabla 10: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

	EDAD	AÑOS DX	IMC	EX ADVP	TTO PREVIO	ESTADIO
1	35	4	24.49	NO	SI	B2
2	31	1	20.11	NO	NO	B3
3	22	3	19.71	SI	NO	A1
4	35	2	26.40	NO	SI	B2
5	29	3	27.99	NO	SI	C1
6	30	0	27.67	SI	NO	A1
7	28	6	23.78	NO	SI	A2
8	42	10	27.79	NO	NO	B3
9	29	7	22.08	SI	NO	C3
10	40	2	23.15	NO	SI	A2
11	28	1	24.78	SI	NO	A2
12	42	1	21.72	NO	NO	A2
13	28	1	24.55	NO	SI	A1
14	42	1	21.45	SI	NO	C3
15	37	11	22.04	SI	NO	B2
16	26	4	21.68	NO	SI	B1
17	35	2	22.60	NO	NO	B3
18	36	2	20.04	NO	SI	C3
19	36	6	22.41	NO	SI	C3
20	35	11	25.24	NO	NO	B3
21	36	4	23.62	NO	SI	B2
22	34	6	20.45	NO	NO	B3
23	38	0	29.31	NO	NO	A1
24	31	1	23.22	NO	NO	A2
25	27	5	20.10	NO	SI	C3
26	41	9	19.54	SI	SI	C3
27	33	7	24.55	NO	NO	B1
28	28	6	23.25	NO	SI	A2
29	32	12	19.52	SI	NO	A3
30	34	2	22.07	NO	SI	C3
31	38	4	28.97	NO	SI	C3
32	33	9	18.94	NO	NO	B2
33	35	5	20.66	NO	NO	A1
34	28	6	19.52	NO	SI	A2
35	25	2	21.40	NO	SI	A2
36	35	0	22.28	NO	NO	A2
37	33	12	21.45	NO	NO	C3
38	28	10	24.00	SI	NO	A2
39	32	5	27.74	NO	SI	A2
40	39	0	29.43	NO	NO	C3
41	32	6	20.69	NO	SI	A2
42	39	3	23.69	SI	NO	A3
43	29	0	26.47	NO	SI	A2
44	37	0	21.55	NO	NO	B3

AÑOS DX: años desde el diagnóstico de la infección.

IMC: índice de masa corporal en KG/m².

EX ADVP: exadicto a drogas por vía parenteral.

TTO PREVIO: ha recibido tratamiento con dos fármacos antes de inicio de tratamiento intensivo.

Todos los pacientes tienen inicialmente cargas virales detectables, independientemente de que hubieran o no recibido biterapia previa. De ellos 23 realizan revisión a los 6 meses, 13 de ellos con carga viral indetectable, es decir el tratamiento fue totalmente efectivo en el 56.52% de los pacientes que mantuvieron el tratamiento durante al menos 6 meses.

2. COMPARACIONES BASALES PACIENTES FRENTE A CONTROLES

Respecto a las hormonas tiroideas los controles mostraron niveles significativamente mayores de **FT₄** ($1,23 \pm 0.18$ ng/dl) que los pacientes (0.98 ± 0.22 ng/dl), $p=0.001$. No se encontraron diferencias en los niveles de **FT₃** y **TSH**.

Se encontraron diferencias significativas ($p=0.005$ y $p=0.000$) con respecto a los niveles de **LH** y **FSH** siendo ambos mayores en pacientes (3.13 ± 1.90 mUI/ml y 5.20 ± 3.26 mUI/ml respectivamente) que en controles (1.92 ± 0.99 mUI/ml y 2.45 ± 0.81 mUI/ml). (Figura 2)

No se encontraron diferencias en los niveles de **estradiol**, **testosterona total** y **libre**, ni en la **androstendiona**. Sin embargo los niveles de **DHEAs** fueron menores en pacientes (1540.81 ± 983.87 ng/ml) que en controles (2280.17 ± 815.40 ng/ml), $p=0.021$. El cociente **cortisol / DHEAs** no mostró diferencias entre ambos grupos ($p= 0.264$). Respecto a la proteína transportadora **SHBG** fue mayor en pacientes (63.40 ± 26.38 nmol/L) que en controles (37.79 ± 12.81 nmol/L), $p=0.000$.

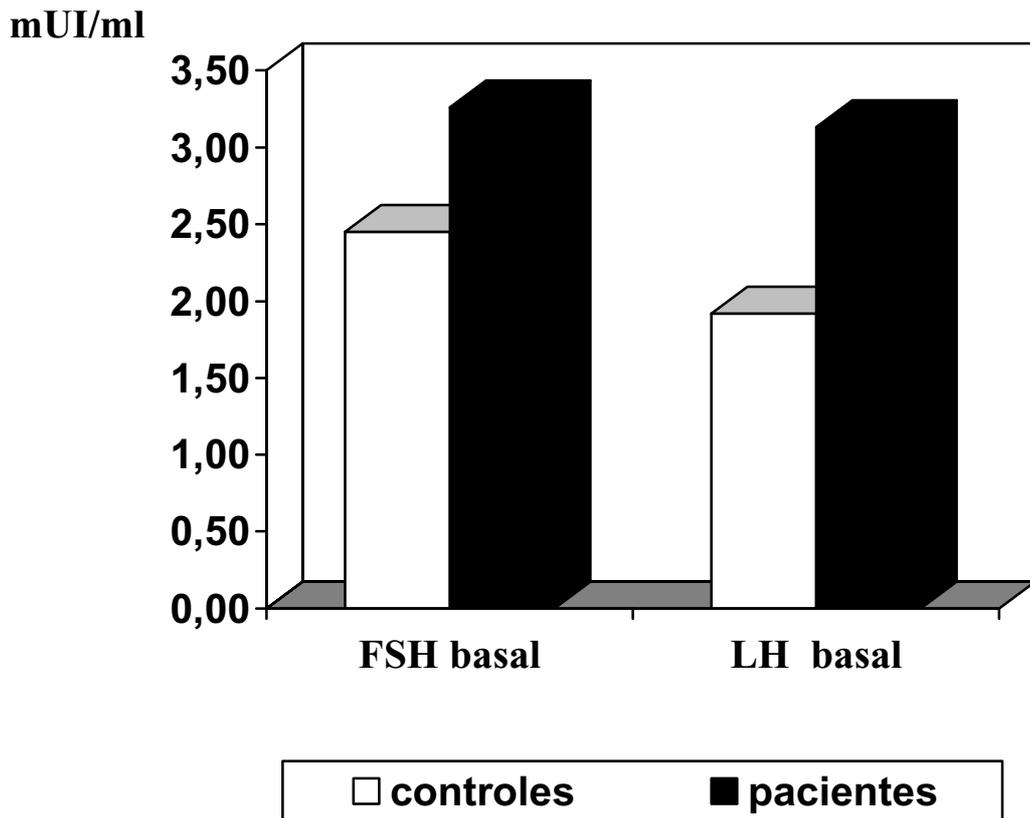
Ambos grupos mostraron diferencias en algunos parámetros nutricionales como se muestra en la Tabla 11, siendo los valores mayores en controles. Mientras, en los parámetros medidos por impedanciometría bioeléctrica no se encontraron diferencias, aunque existieron indicios de significación en el **agua corporal total** ($p= 0.09$) y en la **masa grasa** ($p=0.069$) siendo ambas mayores en los controles (42.62 ± 3.79 L y

18.35 ± 9.71 Kg respectivamente) que en los pacientes (40.25 ± 4.31 L y 12.46 ± 6.79 Kg respectivamente).

Tabla 11: PARÁMETROS NUTRICIONALES PACIENTES FRENTE A CONTROLES.

	PACIENTES	CONTROLES	p
ALBÚMINA (mg/dl)	4308.1 ± 672.63	5101.67 ± 368.93	0.000
PREALBÚMINA (mg/dl)	21.98 ± 6.68	31.47 ± 3.26	0.000
RBP (mg/dl)	3.63 ± 1.19	4.64 ± 1.15	0.021

FIGURA 2



COMPARACIÓN DE LOS VALORES MEDIOS DE FSH Y LH EXPRESADOS EN mUI/ml, ENTRE PACIENTES Y CONTROLES.

3. COMPARACIONES BASALES PACIENTES VIRGENES DE TRATAMIENTO FRENTE A PACIENTES TRATADOS PREVIAMENTE

Si separamos a los pacientes que han recibido previamente tratamiento antirretroviral no intensivo (con dos análogos de nucleósidos) de aquellos vírgenes de tratamiento, existen diferencias ($p=0.043$) en los niveles de **CD4**, siendo mayores en pacientes tratados previamente 417 ± 239 linfocitos/ μ l que en sujetos vírgenes de tratamiento 262 ± 232 linfocitos/ μ l. Sin embargo no hubo diferencias respecto a la **carga viral**, que fue de 86123.81 ± 71294.45 copias/ml para sujetos vírgenes y de 58411.00 ± 85707.48 copias / ml para aquellos que habían recibido biterapia previa ($p=0.266$).

Respecto a las hormonas tiroideas (Tabla 12) no mostraron diferencias entre ambos grupos, aunque tendieron a ser menores en sujetos vírgenes de tratamiento.

Al igual que con los controles, los niveles de **LH** y **FSH** (Tabla 13) fueron diferentes entre pacientes tratados o no previamente, siendo mayores ambos valores en pacientes vírgenes de tratamiento. Sin embargo no se encontraron diferencias en los niveles de **esteroides sexuales**, **SHBG**, **cortisol**, **DHEAs**, ni en el cociente **cortisol / DHEAs**.

Tabla 12: HORMONAS TIROIDEAS PACIENTES TRATADOS FRENTE A NO TRATADOS.

	VIRGEN	NO VIRGEN	p
FT ₄ (ng/dl)	0.94 ± 0.21	1.04 ± 0.24	0.203
FT ₃ (pg/ml)	2.85 ± 0.55	3.09 ± 0.58	0.194
TSH (μUI/ml)	1.66 ± 0.59	1.81 ± 0.91	0.559

Tabla 13: VALORES DE LH Y FSH EN PACIENTES TRATADOS Y NO TRATADOS.

	VIRGEN	NO VIRGEN	p
LH (mUI/ml)	3.89 ± 2.17	2.15 ± 1.00	0.003
FSH (mUI/ml)	6.59 ± 3.66	3.69 ± 2.27	0.004

Respecto a los parámetros nutricionales medidos, no hubo diferencias entre ambos grupos a excepción de la **albúmina** que fue menor en sujetos vírgenes de tratamiento (4083.81 ± 809.4 mg/dl) que en aquellos que habían recibido terapia previa (4594.74 ± 376.95 mg/dl), $p=0.015$. El análisis de composición corporal medido por impedanciometría fue similar en ambos grupos.

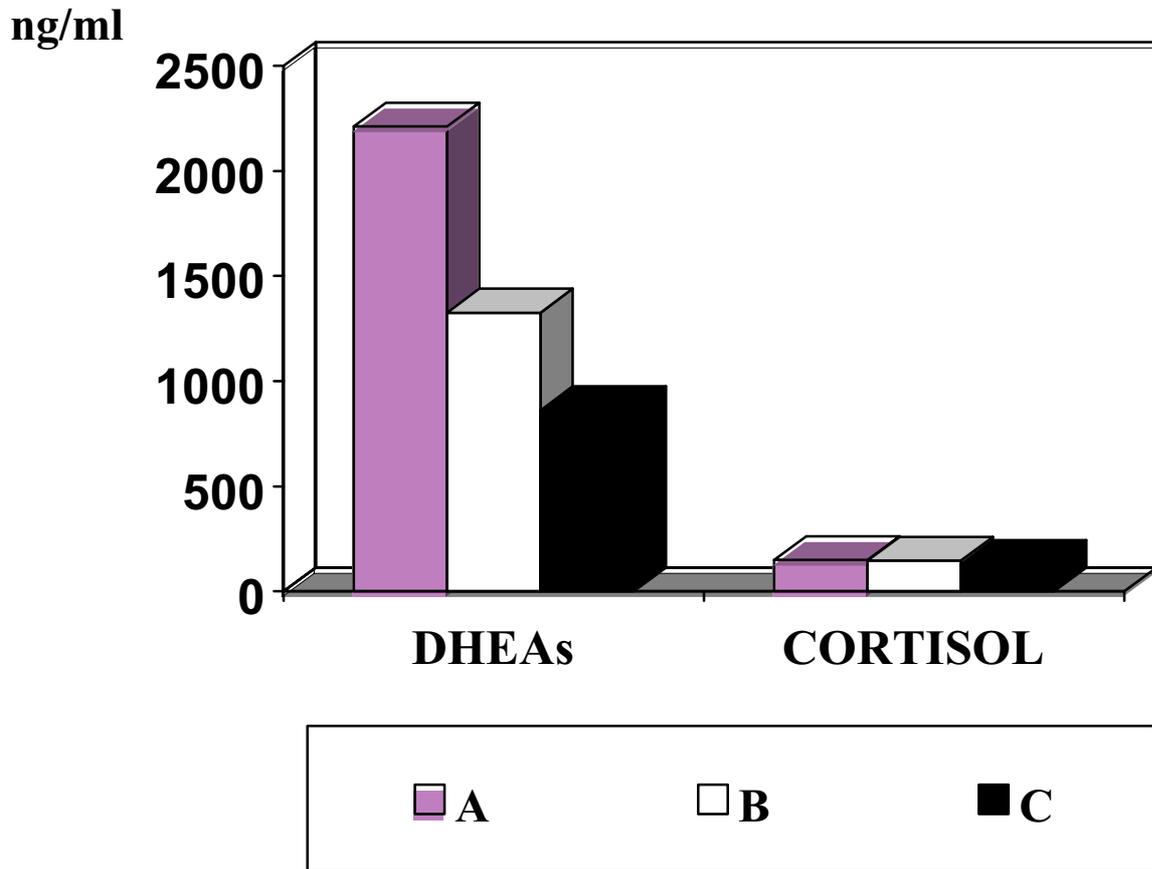
4. COMPARACIONES BASALES SEGÚN ESTADIO CLÍNICO EN CATEGORÍAS A-B-C

Al dividir el grupo de pacientes por categorías clínicas, los valores de **CD4** y **carga viral** fueron significativamente diferentes entre los tres grupos ($p=0.001$ y $p=0.005$ respectivamente), siendo los CD4 menores (**A**: 454.00 ± 186.22 , **B**: 291.60 ± 242.95 , **C**: 169.73 ± 249.65) y la carga viral mayor (**A**: 33424.50 ± 40194.40 copias /ml, **B**: 117050.00 ± 97908.54 copias /ml, **C**: 103439.09 ± 84386.04 copias /ml) cuanto más avanzado era el estadio.

Por otra parte aparecen diferencias ($p=0.000$) en los niveles de **DHEAs** (Figura 3) siendo menores cuanto mayor era el grado de progresión de la enfermedad (**A** 2211.7 ± 952.70 ng/ml > **B** 1326.55 ± 581.76 ng/ml > **C** 861.73 ± 635.32 ng/ml). Sin embargo el cociente **cortisol / DHEAs** siguió sin mostrar diferencias ($p=0.31$).

El resto de parámetros analizados tanto hormonales como nutricionales y antropométricos, no mostraron diferencias, tan sólo existieron indicios de significación ($p=0.070$ y $p=0.073$ respectivamente) en los niveles de **FT₄** y **FT₃** disminuyendo también con la progresión de la enfermedad, como vemos en la Tabla 14.

FIGURA 3



**VALORES DE LOS NIVELES DE CORTISOL Y DHEAs BASALMENTE
SEGÚN EL ESTADIO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD.**

Tabla 14: VALORES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS SEGÚN ESTADIO CLÍNICO.

	A	B	C
FT ₄ (ng/dl)	1.05 ± 0.25	0.99 ± 0.18	0.85 ± 0.17
FT ₃ (pg/ml)	3.10 ± 0.47	3.08 ± 0.65	2.64 ± 0.55

5. COMPARACIONES BASALES SEGÚN NÚMERO DE CD4, ESTADIOS 1-2-3

Si dividimos los pacientes en estadios **1-2-3**, según el número de **CD4**, existen diferencias entre los tres grupos en la **carga viral** siendo esta más alta en el estadio **3** (**1**: 72200.00 ± 78089.78 copias/ml, **2**: 32652.35 ± 46746.34 copias/ml, **3**: 112725.29 ± 87693.62 copias/ml, p=0.009)

También encontramos diferencias significativas en los niveles de hormonas tiroideas **FT₄**, **FT₃** y **TSH** (Tabla 15), bajando sus valores paralelamente a la disminución en el número de CD4.

Tabla 15: HORMONAS TIROIDEAS SEGÚN NÚMERO DE CD4.

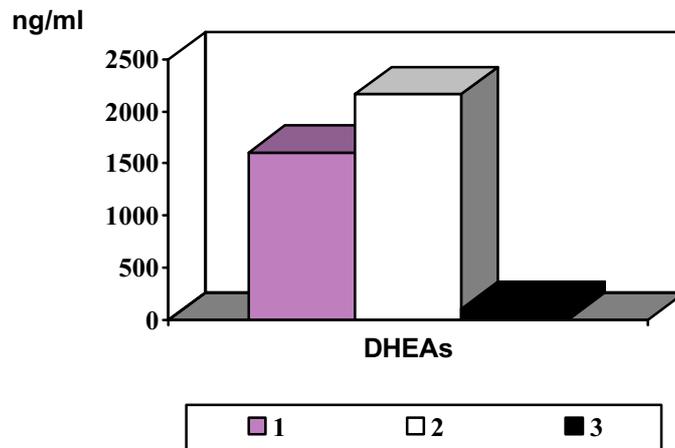
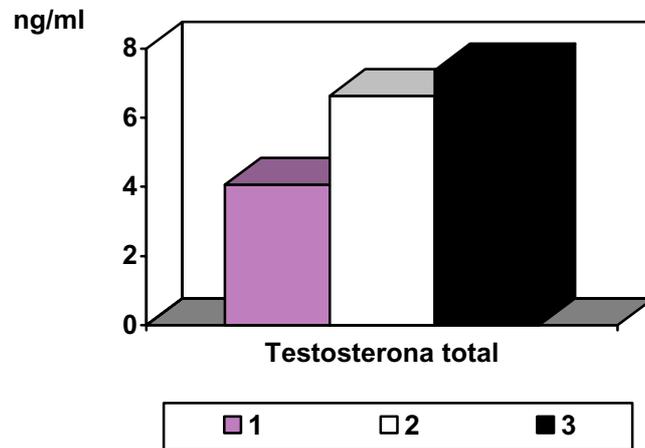
	1	2	3	p
FT ₄ (ng/dl)	1.04±0.29	1.07±0.20	0.86±0.17	0.023
FT ₃ (pg/ml)	3.13±0.26	3.24±0.49	2.60±0.57	0.003
TSH (μUI/ml)	2.13±0.68	1.88±0.85	1.42±0.55	0.048

Los andrógenos, tanto suprarrenales como gonadales, mostraron diferencias según el número de CD4 (Figura 4). Los niveles de **DHEAs** (p=0.005) fueron menores de forma paralela al descenso de CD4 (**1**: 1600.88 ± 1054.76 ng/ml, **2**: 2167.13 ± 983.29 ng/ml, **3**: 1102.24 ± 625.17

ng/ml); mientras que los niveles de **testosterona total** ($p=0.037$), aumentan de forma inversa al descenso de CD4 (**1**: 4.05 ± 3.34 ng/ml < **2**: 6.64 ± 2.71 ng/ml < **3**: 7.37 ± 2.75 ng/ml). La **testosterona libre** no mostró diferencias significativas (**1**: 16.68 ± 11.52 pg/ml, **2**: 18.28 ± 6.43 pg/ml, **3**: 19.03 ± 8.52 pg/ml, $p=0.813$), como tampoco las mostró la **SHBG** (**1**: 62.54 ± 27.19 nmol/L, **2**: 58.22 ± 23.81 nmol/L, **3**: 67.33 ± 29.62 nmol/L, $p=0.713$). El resto de parámetros hormonales no mostró diferencias incluido el cociente **cortisol / DHEAs** ($p=0.487$).

Respecto a los parámetros nutricionales y antropométricos, sólo los niveles de **RBP** ($p=0.030$) aumentaron cuanto menor era el número de CD4 (**1**: 3.11 ± 1.14 mg/dl < **2**: 3.51 ± 0.78 mg/dl < **3**: 4.32 ± 1.14 mg/dl).

FIGURA 4



VALORES DE TESTOSTERONA TOTAL Y DHEAS BASALMENTE SEGÚN NÚMERO DE LINFOCITOS CD4 (ESTADIOS 1, 2, 3).

6. CORRELACIONES BASALES

Existe una correlación negativa entre los años desde el diagnóstico de VIH (Tabla 16) y una serie de variables medidas, de tal forma que éstas descienden a medida que aumentan los años desde el diagnóstico de la infección. El resto de parámetros no mostró correlación.

Tabla 16: VARIABLES CORRELACIONADAS CON LOS AÑOS DESDE EL DIAGNÓSTICO DE VIH.

	r	P
FT₄ (ng/dl)	-0.356	0.022
FT₃ (pg/ml)	-0.381	0.017
DHEAs (ng/ml)	-0.351	0.024
11-DOC (ng/ml)	-0.368	0.021
IMC (Kg/m²)	-0.303	0.048
Agua corporal total (L)	-0.341	0.027

Por otra parte el número de linfocitos CD4 se correlacionó de forma positiva con los valores de **FT₄** ($r=0.321$, $p=0.046$), **FT₃** ($r=0.427$, $p=0.008$) y **TSH** ($r=0.490$, $p=0.001$). Así mismo también lo hacen con los niveles de **17 hidroxiprogesterona** ($r=0.41$, $p=0.010$) y los de **11 desoxicortisol** ($r=0.445$, $p=0.006$). De forma inversa los valores de CD4 muestran una

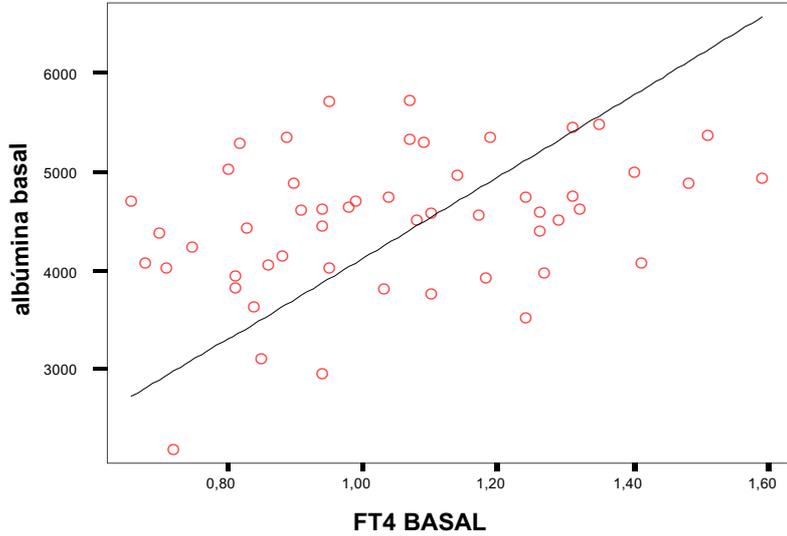
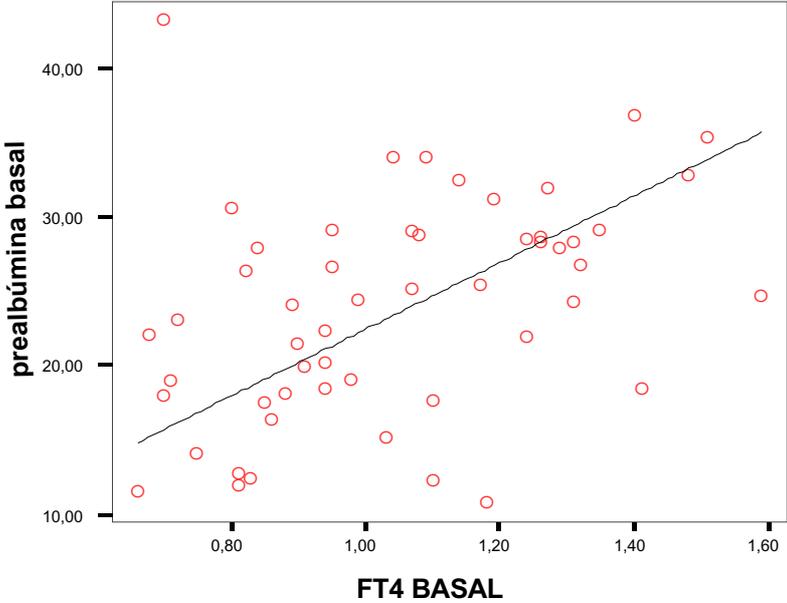
correlación negativa con la **testosterona total** ($r=-0.351$, $p=0.028$) y la **proteína transportadora del retinol** ($r=-0.476$, $p=0.005$).

Respecto a la determinación de carga viral, encontramos una correlación inversa con los niveles de **TSH** ($r=-0.370$, $p=0.013$), **progesterona** ($r=-0.318$, $p=0.046$), **masa grasa** ($r=-0.419$, $p=0.006$), y **grasa corporal total** ($r=-0.432$, $p=0.004$).

La albúmina y prealbúmina tienen un comportamiento similar mostrando una correlación positiva con los niveles de **FT₄** ($r=0.343$, $p=0.013$ y $r=0.403$, $p=0.003$ respectivamente) (Figura 5) y **testosterona libre** ($r=0.375$, $p=0.006$ y $r=0.360$, $p=0.008$ respectivamente) y negativa con la **LH** ($r=-0.305$, $p=0.025$ y $r=-0.332$, $p=0.013$ respectivamente). La prealbúmina por su parte se correlaciona también de forma positiva con los niveles de **DHEAs** ($r=0.378$, $p=0.0005$). La proteína transportadora del retinol solo se correlaciona de forma positiva con la **testosterona libre** ($r=0.469$, $p=0.001$).

De todas las mediciones antropométricas, el agua corporal total y la masa libre de grasa se correlacionaron de forma positiva con el **cortisol** ($r=0.289$, $p=0.036$ y $r=0.311$, $p=0.022$ respectivamente) y el **11 desoxicortisol** ($r=0.334$, $p=0.16$ y $r=0.304$, $p=0.028$ respectivamente), mientras que lo hicieron de forma negativa con la **LH** ($r=-0.247$, $p=0.043$ y $r=-0.275$, $p=0.040$ respectivamente), **FSH** ($r=-0.316$, $p=0.019$ y $r=-0.318$, $p=0.017$ respectivamente) y **SHBG** ($r=-0.328$, $p=0.039$ y $r=-0.311$, $p=0.048$ respectivamente).

FIGURA 5



DISPERSIÓN DE LOS DATOS EN LOS PARÁMETROS NUTRICIONALES QUE MUESTRAN CORRELACIÓN CON LOS NIVELES DE FT₄.

7. COMPARACIONES A LOS 3, 6 Y 12 MESES FRENTE A LA BASAL

Existen diferencias estadísticamente significativas a los 3, 6 y 12 meses en los valores de la **carga viral**, siendo estos mayores basalmente que a los 3, 6 y 12 meses (Tabla 17). Sin embargo no hubo diferencias entre los **CD4** basales (375 ± 251.12) y los CD4 a los 3 (409.82 ± 291.54 , $p=0.267$), 6 (614.33 ± 743.58 , $p=0.153$) y 12 meses (534 ± 345.92 , $p=0.132$).

Tabla 17: VALORES DE LA CARGA VIRAL A LOS 3, 6 Y 12 MESES.

	Carga viral (copias/ml)	p
Basal	71414.42 ± 7773.06	
3 meses	8347.93 ± 17276.10	0.000
6 meses	10328.42 ± 656047	0.004
12 meses	60.00 ± 129.13	0.023

En el estudio de seguimiento de las modificaciones hormonales tras el inicio de tratamiento antirretroviral, encontramos que las hormonas tiroideas no se modificaron significativamente sus valores a los 3, 6 y 12 meses respecto a la basal.

La **FSH** no mostró diferencias significativas tras el tratamiento, mientras que la **LH** a los 3 y 6 meses mostró diferencias significativas respecto a la basal ($p=0.043$, $p=0.036$ respectivamente), de tal forma que sus valores son mayores, pero pierde nivel de significación al año de tratamiento ($p=0.349$); estos datos se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18: VALORES DE FSH Y LH A LOS 3, 6 Y 12 MESES.

	Basales	3 meses	6 meses	12 meses
FSH (mUI/ml)	5.31 ± 3.47	5.21 ± 3.07	5.74 ± 4.10	6.63 ± 3.24
LH (mUI/ml)	2.91 ± 1.85	3.76 ± 2.82	3.47 ± 2.31	3.69 ± 1.31

El **estradiol** tiende a aumentar sus valores respecto a la basal aunque no mostró significación estadística, (E_{basal} : 20.43 ± 8.58 pg/ml, $E_{3 \text{ meses}}$: 24.66 ± 14.98 pg/ml, $E_{6 \text{ meses}}$: 25.06 ± 14.08 pg/ml, $E_{12 \text{ meses}}$: 30.70 ± 16.28 pg/ml). Mientras los niveles de **testosterona, androstendiona, progesterona, cortisol, 17-OH progesterona y 11-DOC**, no mostraron diferencias a los 3, 6 y 12 meses, respecto a sus cifras basales.

Sin embargo los niveles basales de **DHEAs**, que en los pacientes respecto a los sujetos control eran menores (Figura 6), a los 3 y 6 meses de tratamiento muestran un aumento significativo ($p=0.029$, $p=0.004$), significación que se pierde al año, aunque sigue mostrando una tendencia al alza acercándose a los valores obtenidos de los controles (Tabla 19).

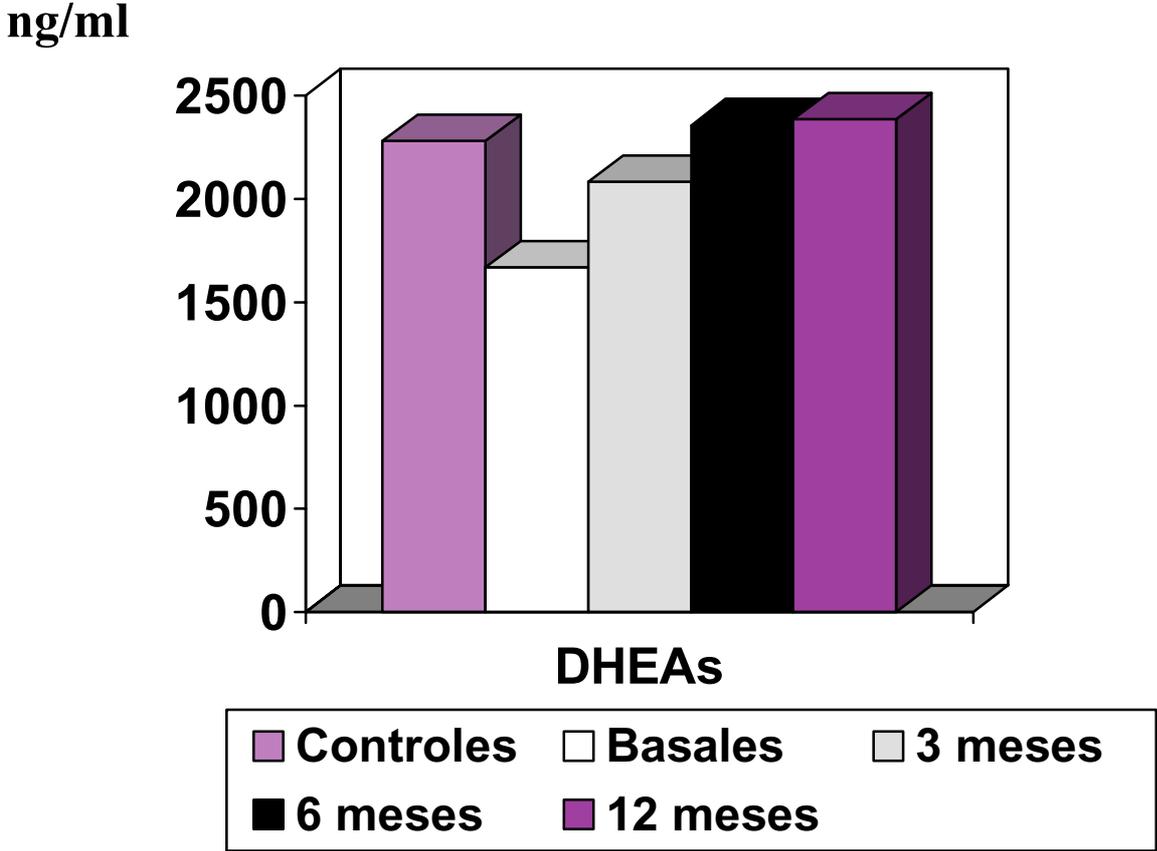
Tabla 19: VALORES DE DHEAS A LOS 3, 6 Y 12 MESES.

	DHEAs (ng/ml)	p
Basal	1668.77 ± 1045.96	
3 meses	2082.73 ± 1496.83	0.029
6 meses	2355.22 ± 1350.93	0.004
12 meses	2384.27 ± 2094.10	0.155

Respecto a la proteína transportadora **SHBG**, que era mayor en pacientes respecto a sujetos control, no hubo diferencias a los 3 y 6 meses respecto a la basal, aunque al año mostró una tendencia a aumentar sus niveles, alejándose más de los controles. ($SHBG_{\text{basal}} = 75.91 \pm 33.39$ nmol/L; $SHBG_{12 \text{ meses}} = 102.52 \pm 42.13$ nmol/L, $p=0.064$).

En referencia a los parámetros nutricionales, estos se mantuvieron iguales a los 3 y 6 meses, tan sólo la **RBP** mostró una tendencia a aumentar al año respecto a la basal ($RBP_{\text{basal}}: 3.02 \pm 2.02$ mg/dL, $RBP_{12 \text{ meses}}: 4.20 \pm 2.07$ mg/dL, $p=0.08$). El único parámetro antropométrico que se modifica respecto a la basal es el **IMC** que disminuye significativamente a los 3 meses ($IMC_{\text{basal}}: 23.36 \pm 2.91$ Kg/m², $IMC_{3 \text{ meses}}: 22.95 \pm 2.95$ Kg/m², $p=0.016$), para volver a los 6 y 12 meses a semejarse al basal ($IMC_{6 \text{ meses}}: 22.89 \pm 2.46$ Kg/m², $IMC_{12 \text{ meses}}: 23.98 \pm 2.64$ Kg/m², $p=0.92$ y $p=0.69$ respectivamente).

FIGURA 6



VALORES DE LA DHEAS EN CONTROLES Y PACIENTES DE FORMA BASAL Y A LOS 3, 6 Y 12 MESES DE INICIAR TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INTENSIVO.

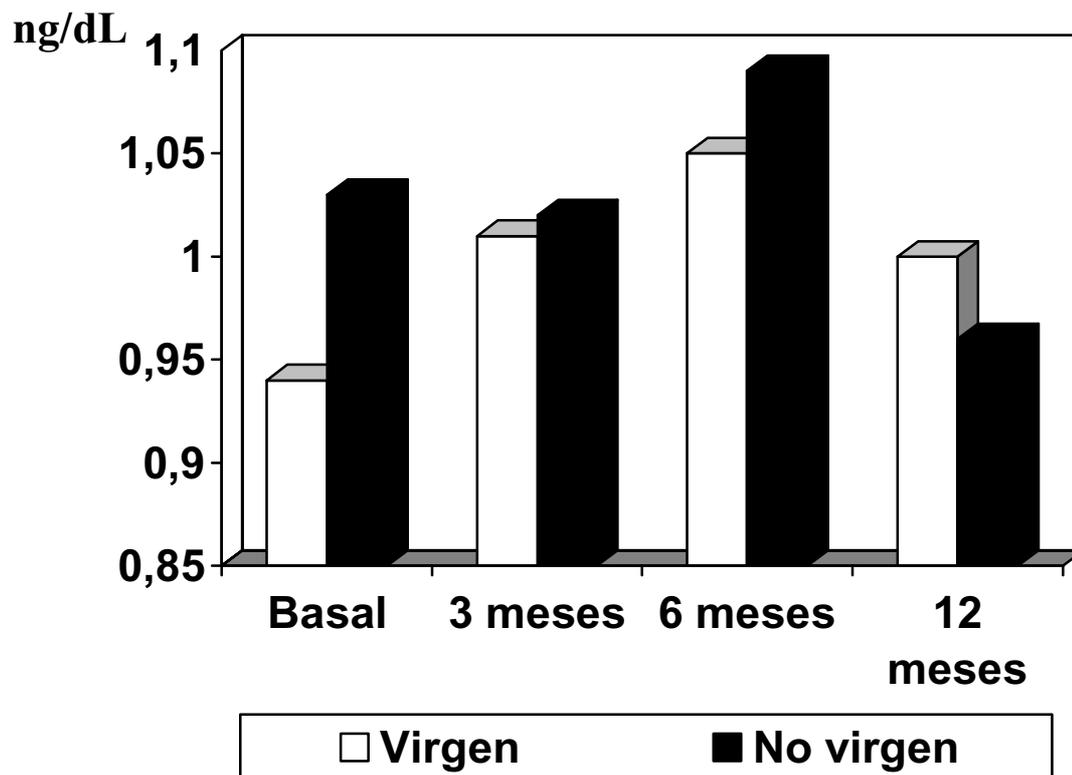
8. COMPARACIONES A LOS 3, 6 Y 12 MESES ENTRE PACIENTES VIRGENES DE TRATAMIENTO VS PACIENTES TRATADOS PREVIAMENTE

Las diferencias que existían en los valores de **CD4** a nivel basal entre pacientes sin tratamiento previo y pacientes que habían recibido biterapia, desaparecen a los 3 meses (408.42 ± 332.68 , 410.88 ± 268.00 respectivamente, $p=0.983$) y se mantienen a los 6 (855.86 ± 1149.36 , 460.64 ± 283.76 respectivamente, $p=0.260$) y 12 meses (508.20 ± 430.92 , 566.25 ± 262.68 respectivamente, $p=0.821$).

Igualmente ocurre con las hormonas tiroideas, que siguen sin mostrar diferencias significativas entre los dos grupos, perdiéndose la tendencia que existía en pacientes sin tratamiento a tener valores menores (Figura 7).

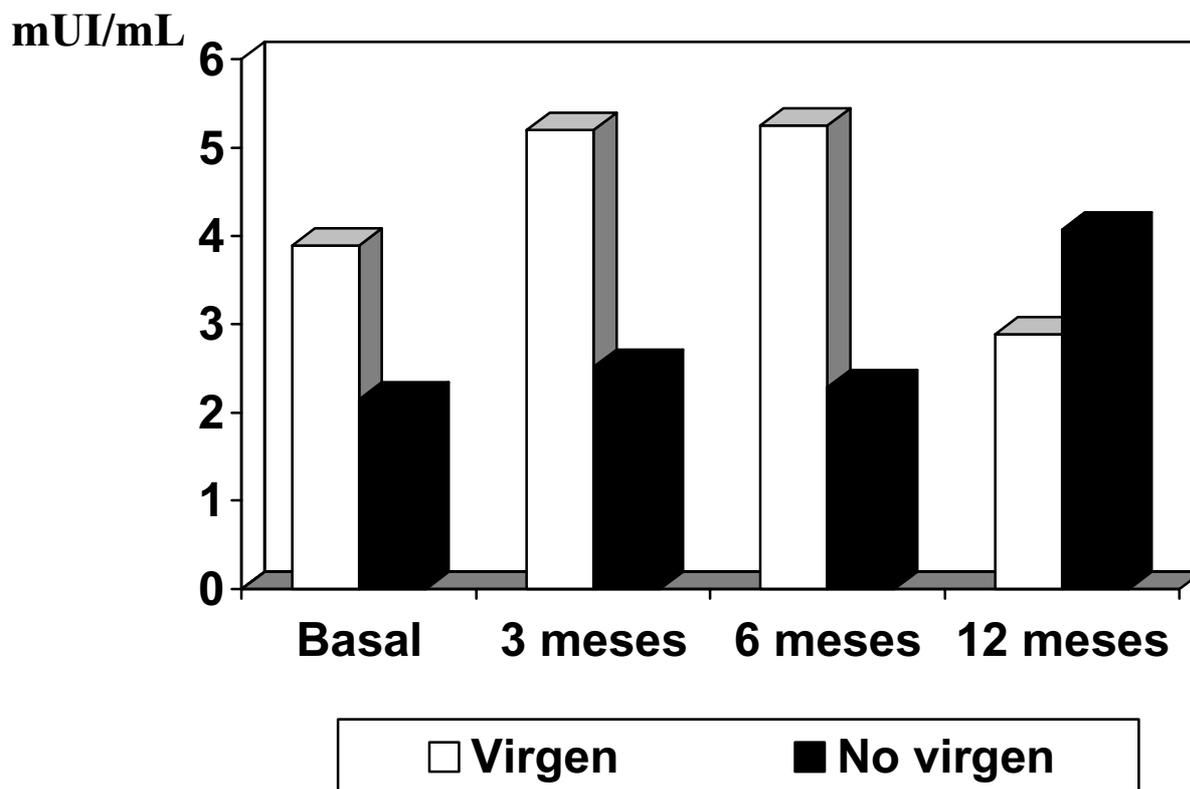
Por otra parte los niveles de **LH** (Figura 8) siguen siendo distintos entre los dos grupos a los 3 ($p=0.015$) y 6 meses ($p=0.018$), siendo mayores en sujetos vírgenes, que en los tratados previamente. Esta diferencia se pierde al año de tratamiento donde los valores de LH en sujetos vírgenes descienden para acercarse a los controles mientras que en los tratados previamente aumentan los valores de LH (Tabla 20).

FIGURA 7



EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE FT₄ ENTRE PACIENTES VÍRGENES O NO DE TRATAMIENTO BASALMENTE Y A LOS 3, 6 Y 12 MESES DE INICIAR TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INTENSIVO.

FIGURA 8



EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE LH ENTRE PACIENTES VÍRGENES O NO DE TRATAMIENTO BASALMENTE Y A LOS 3, 6 Y 12 MESES DE INICIAR TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INTENSIVO.

Tabla 20: VALORES DE LH EN SUJETOS VÍRGENES Y TRATADOS PREVIAMENTE A LOS 3, 6 Y 12 MESES.

	LH _{vírgenes} (mUI/mL)	LH _{tratados} (mUI/mL)	p
Basal	3.89 ± 2.17	2.15 ± 1.00	0.003
3 meses	5.20 ± 3.5	2.52 ± 1.28	0.015
6 meses	5.25 ± 2.72	2.29 ± 1.12	0.018
12 meses	2.89 ± 0.69	4.07 ± 1.35	0.123

Sin embargo los valores de **FSH** que eran distintos basalmente, pierden significación ya desde los 3 meses (p=0.16) manteniéndose igualados a los 6 y 12 meses (Tabla 21).

Aparecen por vez primera diferencias en los niveles de **cortisol** entre los dos grupos a los 3 meses (p=0.043) siendo mayores en pacientes no tratados previamente (206.14 ± 108.60 ng/mL) que tratados (135.80 ± 56.15 ng/mL), diferencia transitoria ya que desaparece a los 6 (177.00 ± 81.42 ng/mL y 127.79 ± 58.82 ng/mL respectivamente, p=0.116) y 12 meses (165.40 ± 44.21 ng/mL y 160.40 ± 90.94 ng/mL respectivamente, p=0.915).

Respecto a los parámetros nutricionales, desaparecen desde los 3 meses las diferencias que existían en los valores de **albúmina** entre los dos grupos. Sin embargo el **cociente cintura-cadera** se mostró menor en pacientes no tratados que en los tratados previamente a los 3 meses

($0.87 \pm 4.085E-02$ y $0.91 \pm 3.672E-02$ respectivamente, $p=0.047$),
diferencia que desaparece a los 6 y 12 meses.

**Tabla 21: VALORES DE FSH EN SUJETOS VÍRGENES Y TRATADOS
PREVIAMENTE A LOS 3, 6 Y 12 MESES.**

	FSH _{vírgenes} (mUI/mL)	FSH _{tratados} (mUI/mL)	p
Basal	6.59 ± 3.65	3.69 ± 2.27	0.004
3 meses	6.16 ± 3.71	4.56 ± 2.25	0.160
6 meses	7.65 ± 6.05	4.61 ± 2.26	0.208
12 meses	6.02 ± 3.15	6.36 ± 3.29	0.875

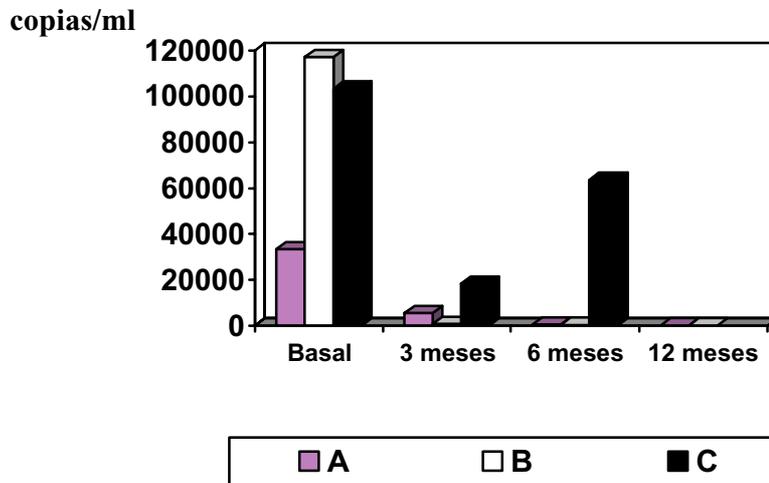
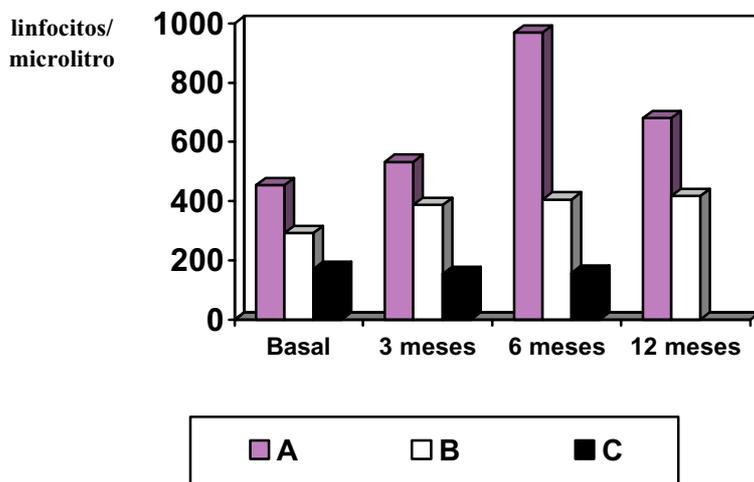
9. COMPARACIONES A LOS 3, 6 Y 12 MESES SEGÚN ESTADIO CLÍNICO EN CATEGORÍAS A-B-C

Respecto a los linfocitos **CD4** siguen existiendo diferencias en los 3 grupos a los tres meses (**A**: 532.36 ± 270.78 , **B**: 387.25 ± 282.86 , **C**: 154.00 ± 186.87 , $p=0.021$), diferencias que desaparecen a los 6 y 12 meses. Por su parte la **carga viral** (Tabla 22) se iguala entre los grupos a los 3 y 12 meses, existiendo diferencias a los 6 meses ($p=0.017$). En la Figura 9 se representa la evolución de los CD4 y carga viral en los 3 grupos.

Tabla 22: VALORES DE LA CARGA VIRAL EN COPIAS/ML, A LOS 3, 6 Y 12 MESES SEGÚN ESTADIO CLÍNICO.

	CV _b (copias/ml)	CV _{3m} (copias/ml)	CV _{6m} (copias/ml)	CV _{12m} (copias/ml)
A	33424.5 ± 40194.4	5522.7 ± 13568.1	390 ± 581.43	92.5 ± 185
B	117050 ± 97908.5	7035.6 ± 17724.5	302.86 ± 523.5	34 ± 76
C	103439 ± 84386	18300 ± 24321.8	63666.7 ± 83428.6	
p	0.005	0.321	0.017	0.839

FIGURA 9



EVOLUCIÓN DE LOS CD4 Y CARGA VIRAL EN LOS ESTADIOS CLÍNICOS, BASALMENTE Y A LOS 3, 6 Y 12 MESES DE INICIAR TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INTENSIVO.

La **prolactina** mostró una tendencia a ser mayor en el estadio C, llegando esta diferencia a ser significativa al año (**A**: 11.19 ± 2.22 ng/ml, **B**: 7.45 ± 3.66 ng/ml, **C**: 24.11 ng/ml, $p=0.006$).

Las hormonas tiroideas no mostraron diferencias a los 3, 6 y 12 meses del tratamiento entre los grupos A-B-C.

Respecto a los esteroides gonadales el **estradiol** fue significativamente distinto entre los tres grupos al año de tratamiento ($p=0.036$) siendo menores sus valores en estadios más avanzados. (**A** 46.27 ± 14.79 pg/mL > **B** 20.98 ± 9.6 pg/mL > **C** 17.30 pg/mL). Por otra parte la **testosterona libre** (Tabla 23) aparece diferente entre los tres grupos a los 3 meses ($p=0.049$), diferencia que desaparece transitoriamente a los 6 meses para reaparecer al año de tratamiento ($p=0.027$).

Tabla 21: VALORES DE TESTOSTERONA LIBRE A LOS 3, 6 Y 12 MESES DE TRATAMIENTO SEGÚN ESTADIO CLÍNICO.

	T libre _b (pg/ml)	T libre _{3m} (pg/ml)	T libre _{6m} (pg/ml)	T libre _{12m} (pg/ml)
A	19.52 ± 8.59	21.59 ± 6.20	20.33 ± 6.72	34.17 ± 4.99
B	16.24 ± 7.72	12.78 ± 8.98	16.44 ± 4.24	15.00 ± 9.82
C	18.29 ± 8.79	19.16 ± 8.80	24.84 ± 12.16	18.5
p	0.598	0.049	0.213	0.027

La proteína transportadora, **SHBG** no mostró diferencias significativas entre los estadios, aunque tiende a ser mayor en estadios

más avanzados (Tabla 24). La **DHEAs** sigue siendo diferente en los tres grupos a los 3 meses (**A**: 2935.07 ± 1590.66 ng/ml, **B**: 1751.12 ± 1044.02 ng/ml, **C**: 1045.43 ± 546.82 ng/ml, $p=0.009$), siendo igualmente menores los valores en estadios más avanzados, esta diferencia desaparece a los 6 y 12 meses (Figura 10).

Tabla 24: VALORES DE SHBG BASALES Y A LOS 3, 6 Y 12 MESES DE TRATAMIENTO, SEGÚN ESTADIO CLÍNICO.

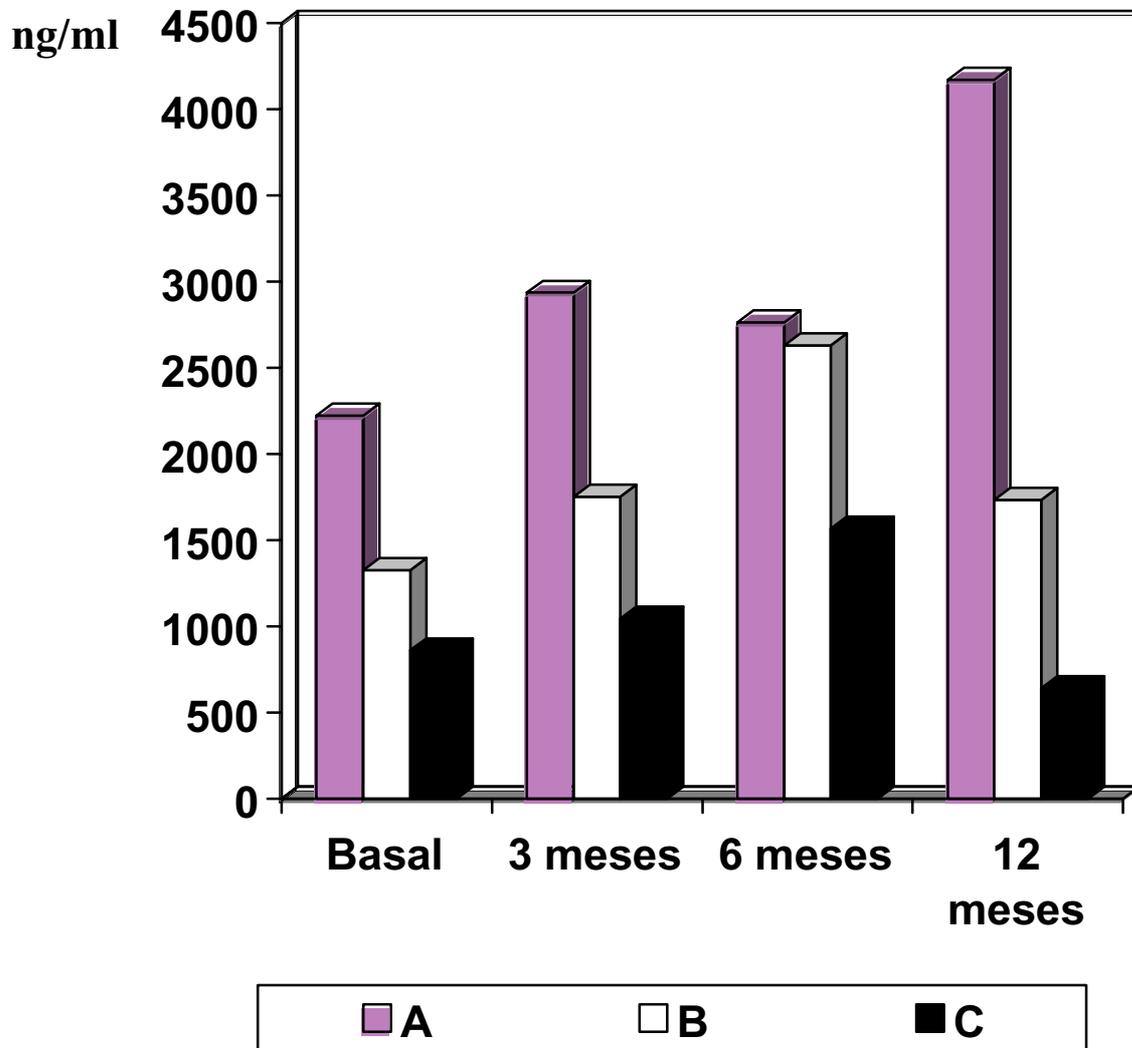
	SHBG _b (nmol/L)	SHBG _{3m} (nmol/L)	SHBG _{6m} (nmol/L)	SHBG _{12m} (nmol/L)
A	57.91 ± 26.58	53.22 ± 21.81	57.83 ± 24.67	47.91 ± 10.88
B	64.21 ± 27.88	63.30 ± 24.51	59.06 ± 22.98	82.19 ± 41.95
C	70.47 ± 25.86	90.38 ± 40.09	75.51 ± 36.91	133.80
p	0.560	0.067	0.497	0.267

Aisladamente aparecen valores significativamente distintos de **17hidroxiprogesterona** a los 3 meses ($p=0.012$) siendo los valores menores en estadios avanzados (**A**: 2.21 ± 0.82 ng/mL > **B**: 1.27 ± 0.48 ng/mL > **C**: 1.57 ± 0.53 ng/mL), esta diferencia desaparece a los 6 y 12 meses.

Respecto a los parámetros nutricionales y medidas antropométricas aparecen diferencias aisladas de la **prealbúmina** a los 6

meses (**A**: 24.65 ± 4.42 mg/dL, **B**: 17.25 ± 5.39 mg/dL, **C**: 25.48 ± 7.27 mg/dL, $p=0.030$) y en la **cadera** al año (**A**: 94.25 ± 2.75 cm, **B**: 97.60 ± 4.77 cm, **C**: 109.00 cm, $p=0.039$) siendo los valores en ambos mayores en estadios más avanzados.

FIGURA 10



EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE DHEAS, SEGÚN ESTADIO CLÍNICO, BASALMENTE Y A LOS 3, 6 Y 12 MESES DE INICIAR TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INTENSIVO.

10. COMPARACIONES A LOS 3, 6 Y 12 MESES SEGÚN NÚMERO DE CD4, ESTADIOS 1-2-3

Los linfocitos **CD4** siguen siendo distintos entre los tres grupos a los 3 meses de tratamiento (**1**: 749.83 ± 233.26 , **2**: 469.08 ± 167.25 , **3**: 97.56 ± 93.66 , $p=0.000$), diferencia que desaparece tendiendo las cifras de CD4 a igualarse entre los grupos a los 6 y 12 meses. Respecto a la **carga viral** ya desde los 3 meses de tratamiento, los valores tienden a igualarse entre los tres grupos no existiendo diferencias a los 3, 6 y 12 meses (Figura 11).

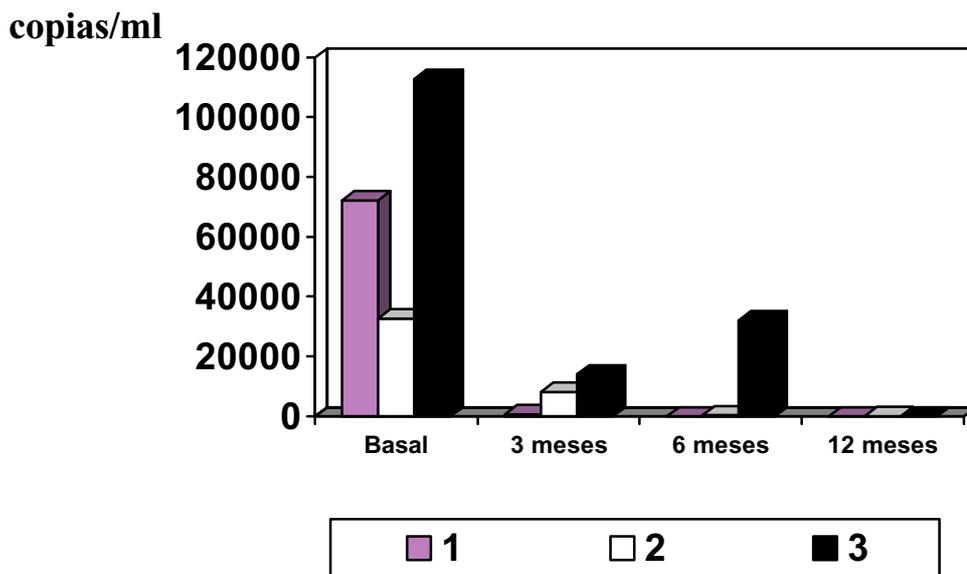
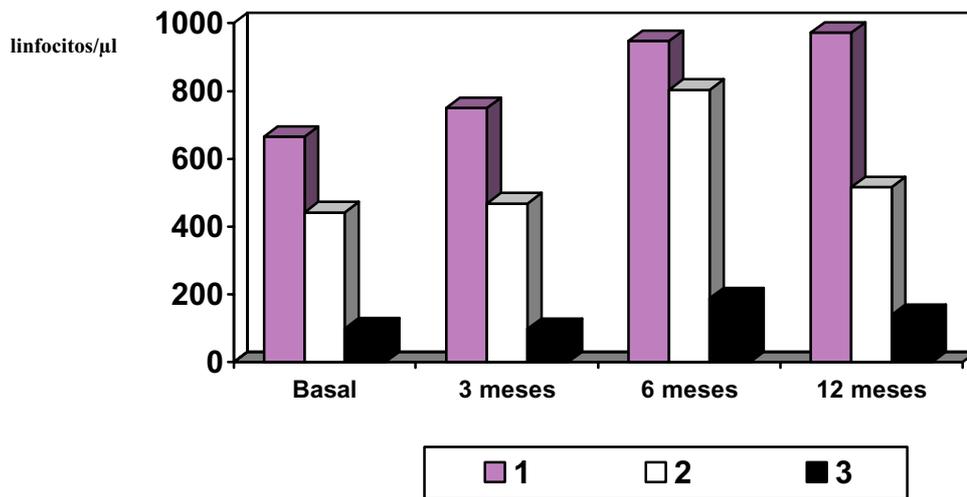
Las hormonas tiroideas que a nivel basal mostraron diferencias en los tres grupos, pierden significación tendiendo a igualarse los valores de éstas ya desde los 3 meses y manteniéndose al año. Respecto a la **DHEAs** y la **testosterona total** ocurre algo similar, desaparecen las diferencias que existían basalmente. La Figura 12, muestra la evolución de los valores de **FT₄**, **DHEAs** y **testosterona total**. Respecto al resto de determinaciones hormonales sólo la **progesterona** mostró diferentes valores entre los grupos, aisladamente a los 3 meses ($p=0.044$) siendo menores los valores en estadios más avanzados (**1** 0.75 ± 0.25 ng/mL >**2** 0.64 ± 0.29 ng/mL >**3** 0.42 ± 0.26 ng/mL).

Por último, en cuanto a los parámetros nutricionales y antropométricos, tan solo la **proteína transportadora del retinol** (Tabla 25), sigue mostrando tendencia a tener valores mayores en estadios más avanzados, siendo esta diferencia significativa solo a los 6 meses ($p=0.004$).

Tabla 25: VALORES DE RBP BASALES Y A LOS 3, 6 Y 12 MESES DE TRATAMIENTO, SEGÚN ESTADIOS 1, 2, Y 3.

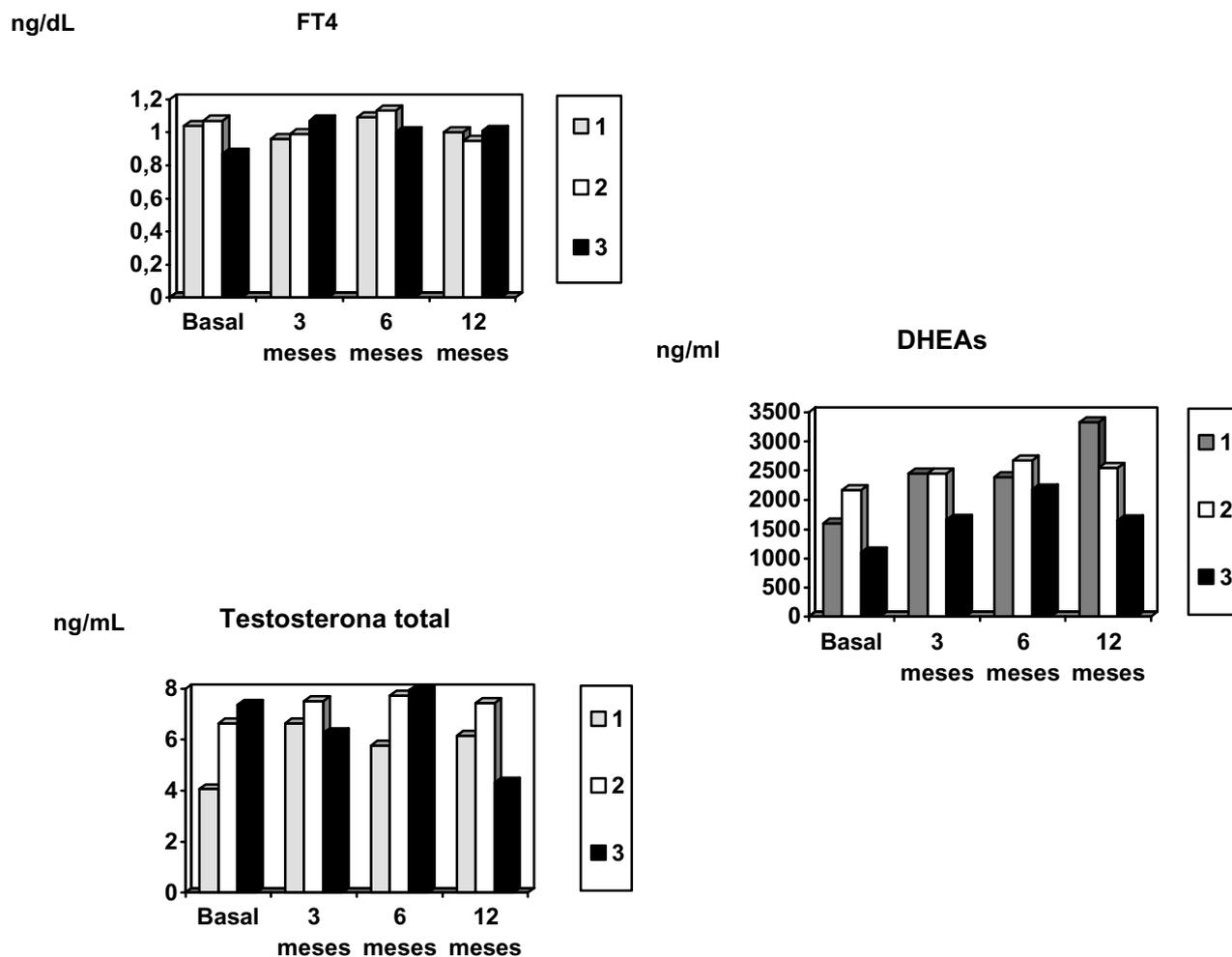
	RBP _b (mg/dL)	RBP _{3m} (mg/dL)	RBP _{6m} (mg/dL)	RBP _{12m} (mg/dL)
1	3.11 ± 1.14	3.36 ± 1.54	2.85 ± 1.29	3.22 ± 1.75
2	3.51 ± 0.78	3.52 ± 1.25	3.50 ± 0.88	4.72 ± 0.11
3	4.32 ± 1.14	4.36 ± 1.09	5.08 ± 1.07	7.14
p	0.030	0.199	0.004	0.198

FIGURA 11



EVOLUCIÓN DE LOS CD4 Y CARGA VIRAL SEGÚN ESTADIOS 1, 2 Y 3, BASALMENTE Y A LOS 3, 6 Y 12 MESES DE INICIAR TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INTENSIVO.

FIGURA 13



EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE FT₄, DHEAS Y TESTOSTERONA TOTAL, SEGÚN ESTADIOS 1, 2 Y 3, BASALMENTE Y A LOS 3, 6 Y 12 MESES DE INICIAR TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INTENSIVO.

11. CORRELACIONES ENTRE VARIABLES A LOS 3, 6 Y 12 MESES

11.1. CORRELACIONES CON LOS PARÁMETROS DE LA ENFERMEDAD

Los CD4 pierden a los 3 meses la correlación existente con las hormonas tiroideas, tan solo de forma puntual a los 6 meses se correlacionan positivamente con los valores de **TSH** ($p=0.030$, $r=0.49$) y de **FSH** ($p=0.002$, $r=0.677$). Al año los CD4 solo se correlacionan con los valores de **DHEAs** ($p=0.025$, $r=0.731$).

Respecto a la carga viral, esta se correlaciona al año de forma negativa con la **FT₄** ($p=0.018$, $r=-0.795$). A los 6 meses encontramos una correlación igualmente negativa entre la carga viral, la **albúmina** y el **peso** ($p= 0.030$, $r=-0.41$; $p=0.025$, $r=-0.42$, respectivamente).

11.2. CORRELACIONES ENTRE DETERMINACIONES HORMONALES

Las hormonas tiroideas, tanto **FT₃** como **FT₄** se correlacionaron a los 3 meses con la **SHBG** ($p=0.001$, $r=-0.687$ y $p=0.000$, $r=-0.723$), la **FT₃** a los 3 meses también se relacionó con los valores de **prolactina** ($p=0.027$, $r=-0.426$). A los 6 meses la **FT₄** se correlacionó negativamente con la **LH** ($p=0.038$, $r= -0.456$). Al año de tratamiento los niveles de **cortisol** ($p=0.020$, $r=-0.715$) y de **LH** ($p=0.035$, $r=-0.666$) se correlacionaron negativamente con la **FT₃** y **TSH** respectivamente.

La prolactina se correlacionó con la **FT₃** como hemos mencionado, a los 3 meses y a los 6 meses mostró correlación con la **FSH** ($p=0.020$, $r=0.491$), **progesterona** ($p=0.021$, $r=0.488$) y **androstendiona** ($p=0.030$, $r=0.462$).

El cortisol se relacionó a los 3 meses con la **progesterona** ($p=0.028$, $r=0.400$), a los 6 meses nuevamente con la **progesterona** ($p=0.000$, $r=0.682$) y también con la **17 hidroxiprogesterona** ($p=0.001$, $r=0.661$), el **11 deoxicortisol** ($p=0.009$, $r=0.609$) y la **androstendiona** ($p=0.045$, $r=0.422$). Al año se correlacionó con los valores de **FT₃**, como hemos ya mencionado.

El andrógeno suprarrenal DHEAs mostró múltiples correlaciones a los 3 meses de tratamiento, que se resumen en la Tabla 26. A los 6 meses solo se correlaciona con la **androstendiona** ($p=0.032$, $r=0.449$) y al año con la **testosterona libre** ($p=0.033$, $r=0.643$) y con el **estradiol** ($p=0.005$, $r=0.776$). La testosterona total se correlaciona a los 3 meses como hemos mencionado, con la **DHEAs** y también lo hace con la **17 hidroxiprogesterona** ($p=0.015$, $r=0.447$) y el **11 deoxicortisol** ($p=0.027$, $r=0.434$). A los 6 meses se correlacionó con la **progesterona** ($p=0.017$, $r=0.486$) y al año solo se relaciona con la **LH** ($p=0.029$, $r=0.759$). Respecto a la proteína transportadora SHBG, mostró correlación a los 3 meses con la **FT₃** como se ha mencionado y a los 6 meses con la **testosterona libre** ($p=0.048$, $r=-0.437$).

Tabla 26: CORRELACIONES A LOS 3 MESES, ENTRE LA DHEAS Y EL RESTO DE PARÁMETROS HORMONALES.

	DHEAs	
	p	r
Estradiol	0.035	0.386
Progesterona	0.016	0.435
Testosterona total	0.001	0.564
Testosterona libre	0.003	0.520
17 hidroxiprogesterona	0.002	0.547
11 deoxicortisol	0.001	0.585

11.3. CORRELACIONES CON PARÁMETROS NUTRICIONALES Y ANTROPOMÉTRICOS

Los parámetros nutricionales mostraron diferentes correlaciones según los meses de tratamiento. La albúmina se correlacionó de forma positiva con la **FT₃** ($p=0.023$, $r=0.445$), con la **DHEAs** ($p=0.014$, $r=0.458$) y con la **17 hidroxiprogesterona** ($p=0.031$, $r=0.408$) a los 3 meses; sin embargo a los 6 meses solo se mantiene la correlación con los niveles de **FT₃** ($p=0.026$, $r=0.510$) y aparece correlación con los valores de **testosterona libre** ($p=0.020$, $r=0.49$). La prealbúmina a los 3 meses se

correlaciona de forma positiva con la **FT₃** ($p=0.007$, $r=0.514$) y **FT₄** ($p=0.000$, $r=0.773$), y de forma negativa con la **SHBG** ($p=0.002$, $r=-0.616$); a los 6 meses solo muestra correlación con la **testosterona libre** ($p=0.011$, $r=0.530$); y por último la prealbúmina es el único parámetro nutricional que muestra alguna correlación al año y es con el **cortisol** ($p=0.046$, $r=0.640$). La transferrina se correlaciona a los 3 meses con la **FT₄** ($p=0.028$, $r=0.415$) y de forma negativa a los 6 meses con la **DHEAs** ($p=0.038$, $r=-0.445$). Por último la proteína transportadora del retinol se correlacionó de forma positiva con la **FT₄** ($p=0.000$, $r=0.726$) y de forma negativa con la **SHBG** ($p=0.029$, $r=-0.466$) a los 3 meses y a los 6 meses de forma positiva, al igual que la albúmina y prealbúmina, con la **testosterona libre** ($p=0.023$, $r=0.483$).

Igualmente los parámetros antropométricos mostraron múltiples correlaciones puntuales en los distintos tiempos medidos. El peso se correlacionó a los 3 meses de forma positiva con la **TSH** ($p=0.049$, $r=0.368$), **progesterona** ($p=0.008$, $r=0.481$), **DHEAs** ($p=0.003$, $r=0.535$) y de forma negativa con la **carga viral** ($p=0.025$, $r=-0.422$); a los 6 meses se mantiene la correlación con la **progesterona** ($p=0.010$, $r=0.540$) y la **DHEAs** ($p=0.049$, $r=0.424$) y se añaden el **cortisol** ($p=0.018$, $r=0.500$) y **11-DOC** ($p=0.000$, $r=0.817$); al año se correlaciona con la **prolactina** ($p=0.046$, $r=0.611$) y de forma negativa con la **LH** ($p=0.041$, $r=-0.622$) y **testosterona total** ($p=0.001$, $r=-0.923$). El agua corporal total y la masa libre de grasa se correlacionaron de forma positiva a los 3 meses con la **FT₃** ($p=0.031$, $r=0.424$ y $p=0.030$, $r=0.425$ respectivamente), a los 6 meses se

correlacionaron con la **testosterona total** ($p=0.001$ $r=0.681$ y $p=0.000$, $r=0.712$ respectivamente) y con la **DHEAs** ($p=0.039$, $r=0.443$ y $p=0.009$, $r=0.544$) y al año con la **TSH** ($p=0.008$, $r=0.775$ y $p=0.008$, $r=0.776$ respectivamente). Mientras que la masa grasa a los 3 meses de tratamiento se correlacionó de forma positiva con la **progesterona** ($p=0.002$, $r=0.553$), la **DHEAs** ($p=0.041$, $r=0.388$) y el **cortisol** ($p=0.033$, $r=0.404$), a los 6 meses se correlacionó nuevamente con el **cortisol** ($p=0.010$, $r=0.536$), además del **11 deoxicortisol** ($p=0.022$, $r=0.551$) y negativamente con la **testosterona total** ($p=0.007$, $r=-0.581$) y al año se correlacionó de forma negativa con el **estradiol** ($p=0.032$, $r=-0.646$) y nuevamente la **testosterona total** ($p=0.003$, $r=-0.893$). El cociente r (talla/muñeca), también mostró algunas correlaciones, a los 3 meses con la **FT₃** ($p=0.012$, $r=0.455$), a los 6 meses de forma negativa con la **prolactina** ($p=0.027$, $r=-0.481$) y con la **SHBG** ($p=0.014$, $r=-0.542$) y al año positivamente con la **androstendiona** ($p=0.016$, $r=-0.702$) y negativamente con el **11 deoxicortisol** ($p=0.044$, $r=-0.679$).

V. DISCUSSION

La introducción de forma masiva en 1997 de una nueva familia de antirretrovirales, los inhibidores de la proteasa¹⁴⁹, ha dado lugar al llamado TAAE¹⁵⁰, convirtiendo la infección VIH, de una enfermedad fatal en un corto periodo de tiempo, en una enfermedad crónica. La que se ha venido a llamar “era TAAE”, supone un antes y un después en la historia de esta enfermedad, produciéndose un descenso global de la morbilidad, mortalidad¹⁵¹, número de casos de SIDA, ingresos hospitalarios y número de infecciones oportunistas.¹⁵²

La situación nutricional de estos pacientes cambia drásticamente, produciéndose un aumento de peso, con la introducción de los inhibidores de la proteasa, aunque la pérdida de peso continúe siendo un problema en estos pacientes¹⁵³. Sin embargo, con el tiempo han aparecido los temidos efectos secundarios, unos controlables como las alteraciones lipídicas y glicídicas⁴⁶, y otros no tanto como la redistribución de la grasa corporal¹⁵⁴. A esto se une la complejidad de las pautas de tratamiento sobre todo al inicio de la “era TAAE”, con un alto número de comprimidos, en horarios estrictos y con amplias interacciones con alimentos y medicaciones, lo que condiciona una mal cumplimiento del mismo. La mala adherencia, llamada “tendón de Aquiles” del tratamiento antirretroviral, además de ser un indicador de la respuesta terapéutica va a limitar los estudios longitudinales con estos pacientes, ya que a los abandonos (21 al cabo del año en nuestro caso) hay que unir un alto porcentaje de pacientes que quedan excluidos al no cumplimentar bien o abandonar el tratamiento (11 pacientes). Probablemente de los 21 pacientes que no volvieron a revisión la mala adherencia al tratamiento

fue el principal motivo para abandonar del seguimiento. Posteriormente al inicio de nuestro estudio la simplificación cada vez mayor de las pautas de tratamiento y la puesta en marcha de programas de seguimiento de adherencia han mejorado esta situación. El bajo número de pacientes que finalizaron el año de seguimiento nos limitó desde el punto de vista estadístico ya que como se ve en los resultados existen diferencias en algunos parámetros que desaparecen a los 12 meses, se pierde “potencia estadística”.

Por otra parte la infección VIH puede afectar a cualquier órgano ó sistema, incluido el endocrino. Se han implicado en mayor ó menor medida todos los ejes hormonales, sin embargo como estas anomalías de forma global se corrigen ó no tras TAAE ó como interaccionan con los cambios nutricionales y antropométricos derivados del propio tratamiento, han sido poco analizados.

Podría plantearse, desde un punto de vista teórico, que en individuos no tratados, determinadas alteraciones hormonales parcialmente ligadas al estrés y al estado nutricional en los ejes suprarrenal, gonadal y tiroideo, deberían ser diferentes según el estadio evolutivo de la enfermedad. Así mismo cabría esperar que dichas alteraciones tendieran a corregirse tras tratamiento. Por otra parte la aparición de cambios antropométricos derivados del propio tratamiento, podrían influir en la recuperación de dichos ejes hormonales.

1. SOBRE LOS MÉTODOS

1.1 SOBRE LA SELECCIÓN DE PACIENTES

Hemos seleccionado pacientes con infección confirmada por VIH en cualquier estadio, ya que es importante determinar como el estado inmunitario y virológico, pueden relacionarse con las posibles alteraciones que se encuentren. Por ello los hemos separado en estadios 1-2-3 y A-B-C y hemos realizado comparaciones con cada uno de los grupos.

Todos los pacientes estaban estables y seguían revisiones ambulatorias, no se incluyeron pacientes ingresados o con infecciones o neoplasias activas ya que estas complicaciones añaden un estrés, que puede modificar el resultado de las determinaciones, tanto hormonales como nutricionales. Del mismo modo tampoco se incluyeron pacientes que tuvieran enfermedad endocrina conocida o tratamiento hormonal previo.

El hecho de incluir pacientes con biterapia previa se debe fundamentalmente a tres factores; por una parte la introducción del TAAE supone un hecho histórico y la cohorte de pacientes en biterapia es irrepetible, ya que desde 1997 no existen pacientes en biterapia y nos pareció interesante comprobar los cambios que produjo en ellos la simple asociación de un tercer fármaco. Segundo, trabajando solo con pacientes naïve, es decir vírgenes de tratamiento, el número estudiado de pacientes habría sido mucho más reducido. Y tercero, comparar las diferencias

encontradas entre los que pasaron de dos a tres fármacos frente a los que iniciaron directamente tratamiento con tres fármacos.

1.2. SOBRE LA SELECCIÓN DE CONTROLES

Hemos seleccionado como sujetos control individuos sanos en los que, con objeto de poder compararlos, se había descartado previamente enfermedad endocrina ó ingesta de fármacos. Así mismo se eligieron de forma pareada por edad e IMC para añadir igualdad a los grupos.

1.3. SOBRE LA SELECCIÓN DE EJES HORMONALES

En mayor ó menor medida se han implicado todos los ejes hormonales en la infección por VIH, siendo los ejes tiroideo, suprarrenal y gonadal los más estudiados. Por ello hemos seleccionado las determinaciones hormonales basales más comúnmente realizadas para detectar anomalías en dichos ejes. Para aumentar el valor de los resultados, se realizaron todas ellas a primera hora de la mañana y a los 20 minutos de canalizar la vía venosa periférica, ya que es conocida la variabilidad circadiana y la pulsatilidad en la secreción hormonal. Así mismo en algunos casos se acompañó de la determinación de la hormona trófica correspondiente.

La prolactina se determinó a los 20 minutos de canalización de la vía venosa, para evitar el aumento de dicha hormona que puede aparecer secundariamente al estrés que supone la propia venopunción.

Respecto al eje tiroideo; se han determinado la TSH basal, que es la determinación básica en el diagnóstico de trastornos primarios de la función tiroidea. Simultáneamente se determinó la hormona correspondiente FT₄ y FT₃ para evaluar situaciones de falta de relación entre los valores de FT₄ y FT₃, como ocurre en el síndrome del eutiroido enfermo, así como descartar potenciales variaciones de causa hipotalámica ó hipofisária.

Respecto a los ejes suprarrenal y gonadal; se han seleccionado las determinaciones hormonales disponibles más representativas y de mayor rendimiento en la práctica clínica, Figura 14. El cortisol es la determinación más importante en sangre de hormonas corticosuprarrenales, aunque su determinación aislada tiene limitaciones, por lo que añadimos su hormona trófica la ACTH para objetivar situaciones de hipo o hiperfunción, primarias ó secundarias. Por otra parte la determinación de DHEAs supone un índice útil de secreción androgénica suprarrenal, ya que es secretada por las gónadas en mínima cantidad. La determinación de DHEAs junto con el cortisol nos va a permitir comprobar posibles alteraciones en la relación cortisol/DHEAs, índice que como hemos mencionado con anterioridad se le atribuye valor pronóstico¹²⁸. Respecto a la progesterona, 17 hidroxiprogesterona, androstendiona y 11 deoxicortisol, son precursores intermedios que nos pueden aportar información sobre la desviación de la esteroidogénesis en estos pacientes. La determinación simultánea de testosterona, estradiol, LH y FSH, va a permitir valorar si las posibles alteraciones gonadales que se encuentren son primarias ó secundarias. Del mismo modo la

determinación de la proteína transportadora SHBG, nos servirá para valorar el nivel de hormona biológicamente activa y explicar las diferencias entre testosterona libre y total.

1.4. SOBRE LA VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

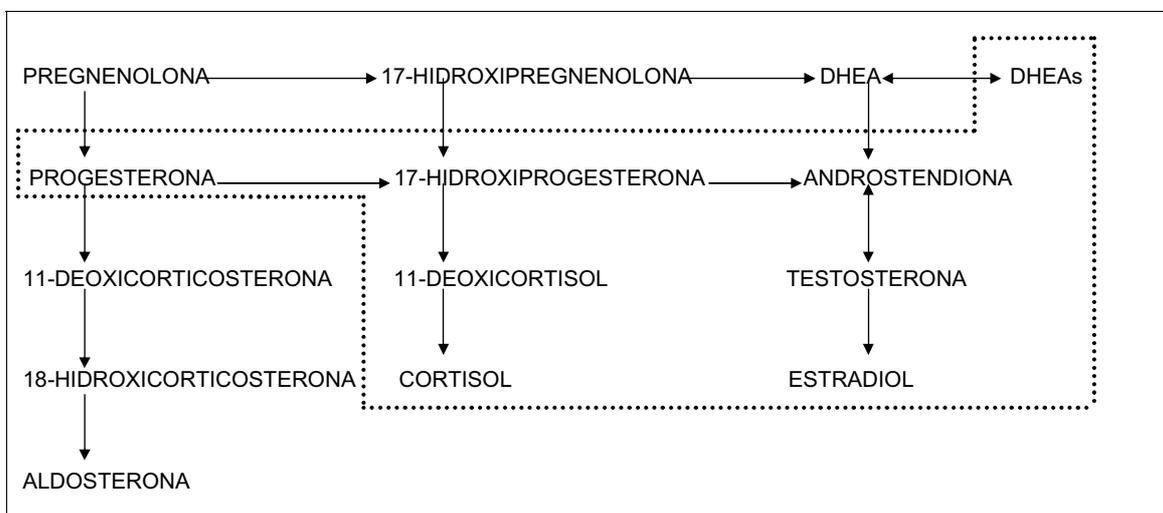
Dentro de la gran variedad de parámetros bioquímicos¹⁵⁵ que pueden ayudar a evaluar el estado nutricional de un paciente, hemos seleccionado el análisis de cuatro proteínas (albúmina, prealbúmina, transferrina y RBP).

Son proteínas viscerales séricas¹⁵⁶ y por tanto, fácilmente medibles. No obstante hay situaciones no nutricionales en las que pueden disminuir sus niveles, como ocurre en situaciones de estrés (shock séptico, neoplasias...), por aumento de la permeabilidad vascular¹⁵⁷ ó en caso de enfermedades “pierde proteínas”, como la enteropatía pierde proteínas¹⁵⁸ ó en la insuficiencia renal¹⁵⁹ ó por alteración en su síntesis¹⁶⁰ como ocurre en las hepatopatías. De forma contraria, en otras situaciones pueden aparecer niveles elevados como ocurre en estados de deshidratación, en los cuales la hemoconcentración da lugar a niveles falsamente elevados de albúmina.

El incluir estas cuatro proteínas, con distinta vida media, ofrece una valoración en distintos tiempos de los cambios en el estado nutricional del paciente. La albúmina, es uno de los parámetros nutricionales más utilizado, tiene una vida media de 14-18 días y por tanto valora cambios en el estado nutricional a largo plazo. La transferrina es de vida media

algo más corta entre 8 y 10 días, su mayor limitación son los estados de ferropenia, donde tiene escaso valor. Las de vida media más corta son la prealbúmina¹⁶¹ (2 días) muy sensible para detectar cambios agudos ó iniciales de malnutrición y la RBP muy similar a la anterior pero de vida media aún más corta (12 horas). De esta forma podemos cubrir un espacio de tiempo que nos permita evitar interferencias con situaciones agudas puntuales, como infecciones intercurrentes.

FIGURA 14



En línea discontinua, las determinaciones hormonales realizadas.

1.5. SOBRE LA VALORACIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

Existen distintas técnicas para realizar esta valoración. La antropometría clásica es la más sencilla, tiene la ventaja de ser rápida e inocua pero influye la subjetividad de quien la realiza y las características del paciente. La densitometría radiológica de doble energía (DEXA)⁹⁰ permite cuantificar la grasa corporal total y regional además de la masa libre de grasa, pero en sujetos muy delgados o muy obesos pierde exactitud ya que no valora los tejidos blandos por encima del hueso, además de ser una técnica cara y poco accesible. La tomografía axial y la resonancia magnética¹⁶² son igualmente técnicas caras, van a confirmar el aumento de la grasa visceral y valoran bien el tejido graso subcutáneo. Por su parte la impedanciometría bioeléctrica es una técnica precisa que evita la variabilidad del observador, inocua y barata, aunque existe un cierto margen de error al asumir una relación constante entre el agua corporal total y la masa libre de grasa, algo que no es así sobre todo en enfermos críticos¹⁶³, en el obeso mórbido¹⁶⁴ y en las alteraciones en la distribución de la grasa.

Es difícil definir cual es la técnica más adecuada para medir los cambios en la composición corporal, en pacientes VIH. Estudios previos¹⁶⁵⁻¹⁶⁸ sobre pacientes con infección por VIH han comparado la impedanciometría con otros métodos de valoración sobre la composición corporal, incluso en estudio longitudinal¹⁶⁹ se ha comparado con la DEXA siendo ambas equiparables. También se ha postulado sobre su papel

predicador de supervivencia en estos pacientes¹⁷⁰. No obstante la impedanciometría ha sido ampliamente usada y validada en pacientes VIH en la “era pre-TAAE”¹⁷¹⁻¹⁷², no siendo capaz de calcular la composición corporal regional y por tanto pierde validez al hablar de los síndromes de redistribución grasa¹⁷³⁻¹⁷⁴. Por este motivo hemos añadido al análisis de composición corporal la medición de los índices cintura-cadera-muñeca, considerados indicativos de lipodistrofia¹⁷⁵. En general se recomiendan la antropometría clásica junto a la DEXA y TAC/RNM, para detectar síndromes de redistribución grasa. Siendo la impedanciometría bioeléctrica especialmente útil en la valoración global de la composición corporal, la monitorización de la pérdida de peso y en determinar la eficacia de intervenciones nutricionales¹⁷⁶⁻¹⁷⁸.

Por lo tanto, la combinación de parámetros antropométricos clásicos junto a la medición de la composición corporal total parece ofrecer de una forma rápida, inocua y barata una buena aproximación de la composición corporal.

2. SOBRE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA Y VIROLÓGICA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

En primer lugar vamos a analizar la evolución de los CD4 y la carga viral tras el tratamiento, ya que estos son indicativos de la eficacia o no del mismo y de la evolución de la enfermedad. Esto constituye el paso previo a analizar si los cambios hormonales que encontremos están relacionados o no a un tratamiento eficaz que esté restaurando el sistema inmune del individuo.

Respecto a la carga viral, esta disminuye desde los 3 meses de tratamiento, señal de respuesta efectiva al tratamiento antirretroviral sin embargo dicha disminución no llega en todos los individuos a niveles indetectables como sería lo ideal, de manera que de los 23 pacientes que evaluamos a los 6 meses 13 (56.52%) de ellos mostraron carga viral indetectable. Probablemente esto se deba a problemas de adherencia y resistencias que no hemos analizado en nuestro estudio, ya que no teníamos disponibles en aquel momento tests de resistencia.

Los linfocitos CD4 mostraron una tendencia a aumentar frente la basal a los 3, 6 y 12 meses, aunque sin significación estadística. Como ya es sabido, la respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral con frecuencia es discordante con la respuesta virológica¹⁷⁹ sobretodo en los primeros 6 meses de tratamiento.

Al comparar los individuos divididos por estadios (1-2-3 ó A-B-C) las diferencias que existían en los valores de CD4 basal, desaparecen a partir de los 6 meses. Sin embargo las diferencias que existían en la

carga viral desaparecen más precozmente, a partir de los 3 meses. Es decir, los grupos tienden a igualarse primero virológicamente y después inmunológicamente. Esto indica, como hemos dicho, que la respuesta virológica es más rápida que la respuesta inmunológica. Observamos que a los 6 meses hay un repunte en la carga viral, que pertenece a individuos en estadio C, los más inmunodeprimidos, e identifica a un grupo de pacientes que dejan de responder al tratamiento, porque no lo cumplen bien o por desarrollo de resistencias.

3. SOBRE EL EJE TIROIDEO

Uno de los primeros sistemas hormonales en los que se detectaron anomalías en pacientes VIH, fue el eje tiroideo. Nosotros demostramos niveles menores de FT₄ en pacientes, respecto a controles.

Generalmente en pacientes asintomáticos y con peso estable, la función tiroidea suele ser normal. En 1990 Merenich et al¹⁰⁴, encuentran valores en general normales de hormonas tiroideas en un estudio sobre 40 pacientes VIH asintomáticos, pero detectan diferencias respecto al grupo control, encontrando en un 8% datos de hipotiroidismo subclínico, datos ausentes en nuestros pacientes. Encuentran así mismo niveles menores de T₃ en pacientes respecto a controles sanos y lo interpretan como un descenso en la conversión periférica de T₄ a T₃ ó lo que es lo mismo el llamado síndrome del eutiroido enfermo. El síndrome del eutiroido enfermo¹⁸⁰⁻¹⁸³ es la alteración tiroidea más frecuentemente encontrada en las “enfermedades no tiroideas” y supone un ascenso de rT₃ junto a valores menores de T₃ y ocasionalmente de T₄, causado por una alteración de la 5 deiodinasa encargada de la conversión periférica de T₄ a T₃ y generalmente relacionado con la magnitud de la enfermedad. Sin embargo en pacientes VIH los valores de rT₃ tienden a descender, desconociéndose el mecanismo y las implicaciones de este hecho.¹¹²

Al ser una enfermedad grave crónica, cabría esperar que incluso en pacientes asintomáticos existieran valores menores de T₃, como hemos comentado ocurre en otras “enfermedades no tiroideas”. El descenso de T₃ en estos pacientes puede ser un mecanismo protector que frenaría el

catabolismo proteico y el gasto energético en situaciones de estrés. Sin embargo en pacientes VIH la T_3 baja menos de lo esperado al compararlos con otros pacientes gravemente enfermos, esto se ha atribuido a la existencia de mayores niveles de la hormona transportadora TBG¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ ó por una producción extratiroidea de T_3 menos inhibida de lo esperado (una desregulación de la 5 deiodinasa I, mediada por citoquinas¹¹⁵), lo que supondría una inadaptación que contribuiría a la caquexia de estos individuos¹⁸⁷ sobretodo con pérdidas de proteínas del compartimiento muscular.

Raffi et al¹¹³ en 1991 evaluando de forma prospectiva 98 pacientes VIH en diferentes estadios encuentra en un 16% alteraciones compatibles con el síndrome del eutiroideo enfermo, de los cuales un 6.1% correspondían a descensos de FT_4 , todos ellos mostraron una respuesta normal de TSH al estímulo con TRH. Estas alteraciones se correlacionaron con el valor de CD4 y el peso.

Por otra parte, se ha postulado que los niveles de T_4 pueden tener valor predictivo de mortalidad, tanto en pacientes críticos¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ como en el VIH¹⁹¹. En el estudio de Tang y Kaptein¹⁹¹ con 80 pacientes VIH, aquellos que fallecieron tenían valores menores de T_4 , T_3 , FT_3 y albúmina. De forma similar, Lo Presti et al¹¹², realizado en pacientes hospitalizados por neumonía por *P carinii*, aquellos que murieron tenían valores inferiores de T_3 al ingreso.

La TBG típicamente se encuentra elevada en pacientes VIH, mayor cuanto más avanzada está la enfermedad. Su significación es desconocida y no se relaciona con cambios generalizados en la síntesis

proteica, como ocurre en las hepatitis agudas, con el consumo de opiáceos ó en la respuesta inflamatoria sistémica. Conocer este hecho es importante ya que puede implicar valores elevados de T_3 y T_4 totales, con descensos en la fracción de hormona libre^{78,115}.

Respecto a la hormona trófica, mientras Raffi¹¹³ encuentra una respuesta normal de TSH al estímulo con TRH, otros encuentran una mayor concentración media en 24 horas de TSH y una respuesta aumentada a la TRH en pacientes VIH¹¹¹. Nosotros no hemos encontrado diferencias en los valores de TSH de pacientes VIH respecto a controles sanos.

De manera global, la mayoría de los estudios que evalúan la función tiroidea en pacientes VIH estables, asintomáticos y sin pérdida de peso, no encuentran alteraciones de la función tiroidea. Sin embargo, con la progresión de la enfermedad, son más los estudios que demuestran una tendencia de los valores de FT_3 y FT_4 , a disminuir.^{104,111,191-193}

En nuestro caso, los valores de FT_3 , FT_4 y TSH no se modificaron a los 3, 6 y 12 meses de iniciar tratamiento. Sin embargo al dividir a los pacientes entre vírgenes y no vírgenes de tratamiento y por estadios A-B-C y 1-2-3, los valores de TSH, FT_3 y FT_4 tienden a ser más bajos cuando la enfermedad está más avanzada, siendo esta diferencia estadísticamente significativa solo en el caso de los estadios 1-2-3. Descienden tanto las hormonas periféricas como la TSH apuntando a una alteración hipotálamo-hipofisaria. A los 3 meses de tratamiento esta tendencia desaparece, los subgrupos de pacientes se igualan precozmente.

Encontramos basalmente, una correlación positiva entre los niveles de FT₃, FT₄ y TSH con los niveles de CD4 y negativa entre la carga viral y la TSH. Hemos visto anteriormente que el tratamiento antirretroviral fue más efectivo en la supresión de la carga viral que en aumentar el número de CD4; también hemos observado en nuestros pacientes que los CD4 tienden a igualarse entre los grupos, aunque globalmente respecto las cifras basales no cambian, de la misma forma que ocurre con la FT₃ y la FT₄. Parece así, que el perfil tiroideo podría estar relacionado con la restauración del sistema inmune que conseguimos tras el tratamiento antirretroviral. En este sentido sabemos que el timo está sometido a un control neuroendocrino¹⁹⁴, de tal manera que se ha observado que ratas tratadas con T₃ mostraron un timo con mayor peso, celularidad y valores mayores de CD4 y CD8. Existen pocos estudios^{113,195-196} que encuentren dicha correlación positiva entre los valores de hormonas tiroideas y los CD4. Estos apuntan hacia una relación funcional entre el sistema inmune y el eje tiroideo a través de citoquinas, especialmente la IL-2 como principal inductora de la activación de células T. La infusión de IL-2 produce aumentos transitorios de TSH, T₄ y CD4.

También encontramos correlación negativa entre la SHBG y la FT₃ y FT₄ a los 3 meses de tratamiento, este hecho podría estar ligado a un aumento en otras hormonas transportadoras como la TBG que no hemos medido y que podría descender en respuesta al tratamiento.

Es bien conocida la existencia de una relación entre el estado nutricional y la función tiroidea¹⁹⁷⁻²⁰¹. Este hecho fue por primera vez descrito en pacientes VIH por Raffi et al¹¹³, quienes encontraron relación

entre los niveles bajos de T_3 con el IMC. En nuestro estudio ambos grupos mostraron diferencias en los parámetros nutricionales, siendo la albúmina, prealbúmina y RBP menores en pacientes; además demostramos que existe en la valoración basal una relación entre los niveles de albúmina y prealbúmina con los valores de FT_4 . En este sentido, Ricart-Engel et al¹¹⁷ describieron en 1996 la estrecha relación existente entre los parámetros nutricionales y antropométricos con la función tiroidea, encontrando una correlación entre los valores de FT_3 , la albúmina y la circunferencia muscular del brazo. Nosotros encontramos resultados similares, básicamente los niveles de FT_4 mostraron una correlación positiva con la albúmina y a los 3 meses de tratamiento con la prealbúmina, transferrina y proteína transportadora del retinol. La FT_3 por su parte, se correlacionó a los 3 meses con la albúmina, prealbúmina, agua corporal total y masa libre de grasa (indicadores de masa muscular). Sabemos que la hipoalbuminemia está relacionada¹¹⁶ con un menor transporte de T_4 a tejidos productores de T_3 como el hígado, dando lugar a valores plasmáticos menores de T_3 , pero la hipoalbuminemia no solo se relaciona con un menor transporte de T_4 , sino que también puede estar en relación con una menor producción de T_4 ó con un aumento en los niveles de TBG que deje menos fracción de hormona libre. Quizás sea un intento, en pacientes peor nutridos, de compensar el mecanismo inadaptable que mantiene unos niveles “inadecuadamente normales” de FT_3 , mediante un mecanismo protector que intentara frenar el aumento del catabolismo proteico muscular que provoca la falta de una disminución de la

conversión periférica de T₄ a T₃ que cabría encontrar en una situación de estrés como es la infección por VIH.

Respecto a los parámetros antropométricos, el peso se relacionó puntualmente con la TSH a los 3 meses. El agua corporal total y la masa libre de grasa, como hemos mencionado, se relacionaron de forma positiva con la FT₃ a los 3 meses y la TSH al año.

En la llamada “era TAAE”, son cada vez más los estudios que evalúan función tiroidea. Desde el año 2000 se describe una mayor incidencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes bajo TAAE. Grappin et al²⁰² encuentra entre 212 pacientes bajo TAAE un 8.5% de hipotiroidismo subclínico, 1.9% con anticuerpos antiperoxidasa positivos, atribuyen este hallazgo a que el TAAE podría interferir la síntesis o el catabolismo de las hormonas tiroideas. En 2002, Calza et al²⁰³ en 49 pacientes bajo TAAE, 35 de ellos vírgenes de tratamiento previamente, encuentra un 12.2% de hipotiroidismo subclínico, todos ellos tomaban estavudina y ninguno de los casos fue en pacientes naïve. Por otra parte en 2003 Beltran S¹⁹⁵, en 350 pacientes VIH observa que pacientes con hipotiroidismo (16%, subclínico 6.8%) eran mayores, con más años de evolución de la enfermedad, menores valores de CD4 y asociado con infección concomitante por VHC y estar bajo TAAE. Sin embargo al realizar un estudio multivariable los dos parámetros que se relacionaron con el hipotiroidismo subclínico fueron el recuento de CD4 y el consumo de estavudina. En España, el estudio de Collazos¹⁹⁶, no encuentra sin embargo relación con los antirretrovirales y si entre los linfocitos CD4 con los valores de FT₄. Nosotros encontramos al igual que ellos valores

menores de FT₄ en pacientes respecto a controles y en correlación con los linfocitos CD4, pero ninguno de nuestros pacientes tenía hipotiroidismo subclínico.

En resumen, existe un decremento en todos los valores hormonales tiroideos conforme va progresando la infección por el VIH, fundamentalmente de FT₄. Decremento que rápidamente tiende a corregirse tras tratamiento y está íntimamente relacionado con la restauración del sistema inmune celular (los linfocitos CD4) y el estatus nutricional del paciente (medido por la albúmina), lo que sugiere bien un mecanismo de defensa de nuestro organismo en pacientes peor nutridos (disminución de la “actividad metabólica general”) o, más improbable, una afectación hipotalámica o hipofisaria directa o indirecta por el VIH.

4. SOBRE LA PROLACTINA

En las últimas décadas, está cobrando mayor importancia el papel inmunomodulador de esta hormona²⁰⁴⁻²⁰⁶ en la respuesta inmune humoral y celular, tanto en humanos como en animales²⁰⁷⁻²¹⁰. Los linfocitos humanos muestran receptores para la PRL¹⁰⁰ y en estudios con animales se ha comprobado existe respuesta linfocitaria al estímulo con PRL¹⁰¹. Es por tanto esperable que en pacientes VIH pudieran encontrarse anomalías en esta hormona. La mayoría de los estudios realizados hasta ahora muestran resultados dispares, quizás por las diferencias a la hora de seleccionar los pacientes, de tal manera que unos no encuentran diferencias¹⁰²⁻¹⁰⁴ y otros sí¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Se ha apuntado que por una parte la propia infección podría alterar la respuesta de la PRL a la alteración linfocitaria que produce el VIH, en ese caso cabrían esperar valores normales o bajos de PRL, o bien que la alteración inmune causada por el VIH aumentara los valores de PRL a través de un “feedback” negativo¹⁰². Sin embargo los verdaderos mecanismos por los cuales encontramos en unos pacientes valores elevados de PRL y en otros no, no están del todo aclarados.

Chernow et al¹⁰² estudia los valores de PRL en 68 individuos divididos en 5 categorías (15 VIH con SIDA, 12 con complejo relacionado con el SIDA/ 10 VIH asintomáticos/ 21 heterosexuales VIH negativos y 10 homosexuales VIH negativos) sin encontrar diferencias entre ellos, no obstante apunta que, sin test de provocación, no puede determinarse si la PRL normal es reflejo de una falta de respuesta de la hipófisis o de una

alteración de la regulación hipotálamo-hipofisaria mediada por el propio VIH.

Montero et al^{107,211} por su parte sí que encuentran valores altos de PRL en pacientes VIH, pero claramente relacionados con aquellos que tenían una infección oportunista. Contrariamente, Collazos et al²¹² en pacientes estables encuentran valores de PRL elevados en el 21.4%, sin relación con el tratamiento antirretroviral, pero sí en correlación positiva con los linfocitos CD4.

La síntesis de PRL no está limitada a la hipófisis, se conocen una amplia variedad de órganos, como distintas líneas celulares de origen linfocitario, capaces de sintetizar moléculas idénticas a la PRL²¹³⁻²¹⁴. Fisiológicamente la síntesis de PRL a nivel hipofisario, está controlada por un mecanismo inhibitorio ejercido por la dopamina, sin embargo no se ha podido determinar cuales son los mecanismos reguladores de esta síntesis a nivel exocrino. Parra et al¹⁰⁸ en el 2001 y más adelante Cabrera et al²¹⁵ en 2003, miden no solo PRL inmunorreactiva, sino también la bioactiva, producida en cultivos celulares de monocitos de sangre periférica de los pacientes VIH, encontrando un aumento de prolactina bioactiva basal (no de la inmunorreactiva) correlacionada negativamente con los CD4 y una menor respuesta de ambas (PRL inmuno y bioactiva) tras la administración de metoclopramida (antagonista dopaminérgico), sinónimo de un menor tono dopaminérgico hipotalámico en estos pacientes. En pacientes VIH observan que hay una pérdida de la correlación entre PRL inmunorreactiva y bioactiva, que sí existe en sujetos sanos. Finalmente concluyen que pacientes VIH tienen un menor

tono dopaminérgico, el propio VIH produce cambios en la actividad biológica e inmunorreactiva de la PRL.

Otros como Ram et al²¹⁶, encuentran valores similares de PRL total y menores de PRL libre. Apuntan el posible papel confusor de la macroprolactina (unida a IgG y de escasa actividad biológica) en la medición de PRL total.

Nosotros no hemos encontrado ninguna diferencia en los niveles de prolactina respecto a controles, aunque hay que señalar que Parra et al¹⁰⁸ incluyen solo pacientes estables pero todos ellos en estadios avanzados C2 y C3, mientras nosotros hemos incluido pacientes en todos los estadios y hemos medido la prolactina inmunorreactiva, no la biológicamente activa. No encontramos correlación con los CD4 ni con la carga viral, luego tampoco encontramos diferencias al dividir a los enfermos según número de CD4 en estadios 1, 2 y 3. Sin embargo al separarlos según estadio clínico (A-B-C), la prolactina mostró una tendencia a ser mayor en el estadio más avanzado (C), como los pacientes del estudio de Parra et al¹⁰⁸, llegando esta diferencia a ser significativa al año de tratamiento. Por ello al estar analizando pacientes ambulatorios estables, no debe extrañar que no encontráramos diferencias, y que sea tan solo en pacientes en estadio C, es decir aquellos que por definición han tenido alguna enfermedad oportunista o neoplasia definitoria de SIDA, en los que encontremos valores mayores.

La prolactina no se modificó respecto a los valores basales a los 3, 6 y 12 meses de iniciar el tratamiento. De forma puntual, a los tres meses los niveles de prolactina se correlacionaron negativamente con los de FT₃.

En este sentido, sabemos que situaciones de hipotiroidismo, a través de la estimulación de la TRH se relacionan con aumento en la producción de prolactina²¹⁷⁻²¹⁸. Y a los 6 meses encontramos correlación positiva con la progesterona, androstendiona y FSH, lo cual es sorprendente ya que cabría esperar lo contrario dado que en estados de hiperprolactinemia se produce un hipogonadismo hipogonadotropo mediado por la inhibición de la GnRH.

Respecto a los parámetros antropométricos, hallamos una correlación negativa con el cociente talla/muñeca a los 6 meses y positiva con el peso a los 12 meses. Este hecho podría estar influenciado por la ganancia de peso ligada al efecto del propio tratamiento antirretroviral. Así mismo, se han descrito casos de hiperprolactinemia atribuidos al uso de inhibidores de la proteasa²¹⁹⁻²²⁰, ligados o no al desarrollo de lipodistrofia. Por otra parte la simple ganancia de peso tras el tratamiento, unido como veremos más adelante a una tendencia a aumentar los niveles de estradiol, también puede influir en esta relación encontrada entre parámetros antropométricos y niveles de prolactina. Es bien conocido que el hiperestrogenismo, como el que se produce en el embarazo, aumenta los niveles de PRL.

En resumen, los niveles de prolactina inmunorreactiva no mostraron diferencias respecto a controles, cambios significativos en los pacientes tras tratamiento, ni una fuerte correlación con el resto de parámetros medidos, aunque pacientes en estadios más avanzados tienen tendencia a tener valores mayores de prolactina. La prolactina podría por tanto ser un marcador tardío de enfermedad avanzada.

5. SOBRE LOS ESTEROIDES SUPRARRENALES

La insuficiencia suprarrenal primaria es una complicación bien conocida de la infección por VIH que afecta principalmente a pacientes severamente inmunodeprimidos²²¹.

Multitud de estudios han sido diseñados para evaluar la función suprarrenal en estos pacientes, siendo la interpretación de los resultados obtenidos compleja dada la variedad de factores que pueden influir, como el estrés, infecciones oportunistas y fármacos²²². Muchos pacientes con infección por VIH presentan a lo largo de la evolución de su enfermedad, síntomas y alteraciones analíticas sugerentes de insuficiencia suprarrenal. Lo primero que hay que tener en cuenta es que se trata de pacientes con una enfermedad crónica y este hecho, por si mismo, se asocia a mayores valores de cortisol, en la llamada respuesta hormonal adaptativa al estrés²²³. En dicha respuesta la esteroidogénesis se desvía de la producción de 17-deoxiesteroides y DHEA a la producción de cortisol.

Mientras unos no encuentran diferencias en los valores de cortisol basal^{103,113,129}, la mayoría si que describen un aumento en los valores de cortisol basal en pacientes VIH frente a controles sanos^{126,130,224-228}. Este aumento de cortisol puede deberse a distintas causas²²⁹; por una parte, como hemos comentado, puede aparecer en el contexto de la respuesta hormonal al estrés en la cual determinados neuropéptidos estimularían la CRH; por otro lado algunas citokinas que aumentan durante la infección VIH, sobretodo la IL-1, pueden estimular la producción de CRH y ACTH; y

por último Norbiato et al¹²⁴ en 1992 demuestran un aumento en el número de receptores para los glucocorticoides con una baja afinidad por la dexametasona, sinónimo de una resistencia periférica a los glucocorticoides aumentada.

Respecto a la ACTH ocurre algo similar existiendo estudios que hallan niveles normales¹³⁰ o elevados^{103,126} de dicha hormona. Lo que si parece demostrado, incluso en estadios precoces¹²³ de la infección, es la existencia de una baja reserva suprarrenal demostrada por una repuesta alterada del cortisol al test de ACTH a dosis normal (250µg) o con dosis bajas (1µg)²³⁰, aumentando la sensibilidad del test. En ocasiones mantienen una respuesta adecuada a dicho test pudiéndose demostrar un baja reserva suprarrenal mediante estimulación con CRH²³¹⁻²³².

En este sentido, Raffi et al¹¹³ encuentran, pese a valores normales de cortisol basal y ACTH, una respuesta disminuida de cortisol al estímulo con ACTH en un 7% de los pacientes estudiados. Merenich et al¹⁰⁴, en otro estudio con 40 pacientes VIH asintomáticos, encuentran valores normales, pero menores que en controles, de cortisol basal y tras estímulo con ACTH. La insuficiencia suprarrenal por tanto, puede ser de muy difícil diagnóstico en estos pacientes²³³, Piédrola et al¹²², encuentran en un estudio de 74 pacientes VIH, en un periodo de 5 años, que el 22% reunían criterios de insuficiencia suprarrenal, generalmente se trataba de pacientes con enfermedad avanzada (CD4<50) y con infecciones oportunistas. Sugieren que cuando no puedan realizarse tests funcionales, el hallazgo de un cortisol basal menor de 275nmol/L (10µg/dL) es indicativo de insuficiencia suprarrenal en estos pacientes.

Los precursores de la esteroidogénesis y los andrógenos suprarrenales se encuentran por lo general disminuidos, como muestra de la desviación en la esteroidogénesis que se produce en estos pacientes. Membreno et al describen una disminución en la producción de 17-deoxicorticosteroides (corticoesterona, deoxicorticosterona y 18hidroxicorticosterona) antes y tras estímulo con ACTH. Por otra parte múltiples estudios encuentran valores disminuidos de DHEAs en pacientes VIH^{129,224,234-235}.

Dentro de las sustancias que pueden alterar la esteroidogénesis merecen especial mención los opiáceos, dado su amplio consumo en estos enfermos. En este sentido algunos estudios²³⁶ demuestran que el 72% de adictos a opiáceos tiene una respuesta alterada al test de ACTH, incluidos aquellos que consumen metadona (14,3%), y atribuyen dichos resultados a que la heroína alteraría la neurotransmisión que regula la producción de CRH.

Nosotros no hallamos diferencias en los valores basales de cortisol y ACTH respecto a controles, ni tan siquiera al dividir a los pacientes según estadio, pero si que encontramos valores menores de DHEAs en pacientes frente a controles sanos, reflejo ya de una desviación de la esteroidogénesis.

Dentro del grupo pacientes los valores de DHEAS fueron menores en estadios clínicos más avanzados y menores cifras de CD4, no existiendo diferencias entre sujetos que habían sido tratados previamente o no. Los valores de DHEAS al inicio del estudio se correlacionan con los años desde el diagnóstico de la infección por VIH.

Tanto el cortisol²³⁷, como la DHEAS^{128,224,238-239}, en estudios previos mostraron correlación con los CD4. En nuestro estudio los valores de DHEAS fueron significativamente más bajos en pacientes con menores CD4, aunque en el análisis de correlación solo hubo indicios de significación.

Respecto a los precursores de la esteroidogénesis analizados, encontramos valores normales en todo momento de 17 hidroxiprogesterona y 11DOC, aunque basalmente se correlacionaron con la cifra de CD4, esta diferencia no fue significativa al separar a los pacientes por estadios. A lo largo de estudio mostraron correlaciones puntuales con el cortisol y DHEAS.

Por tanto, el dato más importante encontrado en otros estudios y en el nuestro propio es la alteración de la relación entre valores de cortisol y DHEAS. Diversos estudios atribuyen a los valores de DHEAS²³⁴⁻²³⁵ y al cociente cortisol/DHEAS²⁴⁰, valor predictor de progresión de la enfermedad. Esta relación se ha postulado tiene un papel inmunomodulador²⁴¹⁻²⁴², de tal manera que provocarían un cambio en la producción de citocinas, favoreciendo la respuesta inmune humoral ó TH2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) en lugar de la celular ó TH1 (Interferon- γ , IL-1, IL-2, IL-12). El aumento de cortisol provoca un descenso de interferon- γ y IL-2 y favorece la producción de IL-4 que a su vez estimula la apoptosis. La DHEAS por el contrario parece que mejora la función inmune, antagonizando los efectos del cortisol.

Tras tratamiento, a los 3 meses, el cortisol aparece significativamente mayor en pacientes vírgenes de tratamiento respecto a

los que habían recibido biterapia previa, diferencia puntual que desaparece a los 6 y 12 meses de seguimiento. Los valores de DHEAS aumentan significativamente a los 3 meses y 6 meses, mostrando correlación positiva con el resto de esteroides sexuales (estradiol, testosterona total y libre y androstendiona), indicando una normalización precoz de la esteroidogénesis tras tratamiento.

Por último, tras la introducción de los inhibidores de la proteasa al TAAE, se han descrito los llamados síndromes de redistribución grasa, fenotípicamente muy parecidos al síndrome de Cushing, llamados por algunos “pseudo-Cushing”²⁴³. Algunos estudios han tratado de averiguar si existe relación entre estos síndromes y la función suprarrenal, debido a este parecido y a que el metabolismo lipídico y la masa grasa están en parte regulados por los glucocorticoides y andrógenos que influyen de manera distinta sobre las diferentes lipasas²⁴⁴. Los glucocorticoides estimulan la lipoproteinlipasa y movilizan ácidos grasos libres (aumentan la lipólisis), la DHEA actúa también sobre la lipoproteinlipasa y sobre la resistencia insulínica contribuyendo a la lipogénesis periférica.

En este sentido Christeff et al⁹¹ en 1999 evalúan la función suprarrenal en pacientes VIH bajo tratamiento antirretroviral, con y sin lipodistrofia, y encuentran valores mayores de cortisol en pacientes respecto a controles sanos, pero no encuentran diferencias entre pacientes con y sin lipodistrofia. Sin embargo, los valores de DHEAS fueron menores en pacientes con lipodistrofia, y apuntan que el descenso en la grasa periférica y el aumento de grasa central de estos pacientes se deba al desbalance entre lipólisis y lipogénesis, causado por el efecto del

cortisol alto y DHEAS baja sobre el citocromo P450. Unos años más tarde, en 2002²⁴⁵, describen además como el empeoramiento de la lipodistrofia se asocia a la dislipemia, mayores descensos de DHEA y aumento del índice cortisol/DHEA.

Renard et al⁹² encuentran una correlación positiva entre la grasa visceral medida por tomografía axial computarizada con el cortisol libre urinario y sugieren que en pacientes con lipodistrofia la alteración del metabolismo adiposo se debe a una respuesta hormonal al estrés inadecuadamente mantenida en la fase de recuperación de la enfermedad, unido a un aumento en la sensibilidad a los glucocorticoides.

Yanovski et al⁹³, también estudiando las diferencias en la esteroidogénesis entre pacientes con y sin lipodistrofia, encuentran en pacientes con lipodistrofia, valores mayores de ACTH basal y estimulada tras CRH, así como de 17 hidroxisteroides urinarios y valores menores de cortisol libre urinario. Estos autores, por el contrario, creen que uno o varios de los antirretrovirales empleados en el tratamiento alteran el metabolismo del cortisol. En esta misma línea, Collazos et al²⁴⁶ en el 2003, encuentran en pacientes con lipodistrofia menores valores de cortisol. Sin embargo, aquellos pacientes que recibieron TAAE mostraron cifras mayores de cortisol no atribuible a la progresión de la enfermedad ni al estrés, por lo que también apuntan hacia un efecto directo de alguno de los antirretrovirales sobre el metabolismo esteroideo.

Nosotros respecto a los parámetros nutricionales, encontramos correlación basal entre la prealbúmina y la DHEA; y tras tratamiento correlaciones puntuales entre la albúmina, prealbúmina y transferrina con

la DHEAS, cortisol y 17 hidroxiprogesterona. Y respecto a los parámetros antropométricos, la DHEAS se relacionó a los 3 y 6 meses con el peso y la masa grasa. El cortisol se relacionó a los 3 meses también con la masa grasa y a los 6 meses con la masa grasa y el peso. El 11 DOC se relacionó a los 6 meses con el peso y al año con el cociente talla/muñeca. En resumen, parece clara la relación entre determinados parámetros nutricionales y antropométricos, sobre todo los que valoran el compartimiento graso, con los esteroides suprarrenales. Similares a nuestros datos son los aportados por Christeff et al²⁴⁷, al evaluar la relación entre parámetros nutricionales y antropométricos en pacientes VIH divididos según la pérdida de peso, que encuentran correlación positiva entre la pérdida de peso y el índice cortisol/DHEA, y entre el IMC y la DHEA, siendo la correlación negativa entre la pérdida de peso con la DHEA y la testosterona y entre el cociente cortisol/DHEA con el IMC, la masa grasa y la masa libre de grasa. Es decir pacientes peor nutridos tienen menores valores de DHEA y mayor cociente cortisol/DHEA. Para Christeff, la DHEA y el índice cortisol/DHEA están muy relacionados con la malnutrición, el catabolismo proteico y la lipólisis.

En resumen la alteración funcional suprarrenal encontrada en nuestros pacientes VIH corresponde a la respuesta esperada en una situación de estrés crónico, con algunas peculiaridades. En pacientes asintomáticos encontramos valores normales de cortisol basal y de ACTH, no así de DHEAS que están disminuidos, pudiendo ser un marcador precoz de disfunción suprarrenal y de deterioro inmunológico y nutricional en estos pacientes. Esta alteración se corrige precozmente tras la

instauración de tratamiento antirretroviral, por lo que además de factor predictor de progresión de la enfermedad, podría ser un indicador precoz de eficacia del tratamiento; quedaría por demostrar si en pacientes en los que los valores de DHEAS no se elevan son pacientes que van a desarrollar lipodistrofia.

6. SOBRE LOS ESTEROIDES GONADALES

Junto con el síndrome del eutiroideo enfermo, la otra alteración endocrina más frecuente hallada por Raffi et al¹¹³ en pacientes VIH, fue la hipotestosteronemia en un 29% de los pacientes estudiados, acompañado de valores normales de LH y elevados de FSH. Al igual que con el resto de ejes ya comentados, los valores de esteroides gonadales que encontremos en pacientes VIH van a estar influenciados por el estrés, la malnutrición y por diferentes fármacos, incluidos los opiáceos.

Son numerosos los estudios^{103,224,226,248-250} que encuentran la hipotestosteronemia como un trastorno frecuente en estos pacientes, incluso se ha llegado a sugerir que la alteración del eje gonadal sea la más sensible y temprana, encontrándose en estadios precoces^{104,226} y mas aún si se trata de pacientes con el llamado "wasting syndrome"²⁵¹⁻²⁵³, o con ginecomastia²⁵⁴.

Respecto a las gonadotropinas los estudios muestran resultados dispares. Dobs et al¹⁰³ en 1988, analizando datos de 70 pacientes encuentran hipogonádicos a un 6% de pacientes asintomáticos, un 44% de aquellos con complejo relacionado con el SIDA y un 50% de pacientes con SIDA (un 67% manifestaban disminución de la libido y un 33 % impotencia), de ellos un 75% tenían valores de gonadotropinas bajas o inadecuadamente normales, reflejo de una alteración del eje a nivel hipotálamo-hipofisario.

Por otra parte, Croxon et al¹⁰⁵ en 1989 estudiando 59 pacientes VIH, encuentran valores menores de testosterona total en pacientes con

enfermedad avanzada, asociado en este caso, a un aumento de LH y FSH, siendo los valores de SHBG similares en todos. En la misma línea, Brockmeyer et al²⁵³, encuentran también en 13 de los 31 pacientes VIH estudiados alteraciones sugestivas de hipogonadismo hipergonadotropo.

En situaciones de estrés, como es una enfermedad crónica²⁵⁵⁻²⁵⁸ o la desnutrición²⁵⁹⁻²⁶⁰, existe una situación de hipogonadismo secundario o hipogonadotropo. Además de estos mecanismos, en pacientes VIH también se han implicado otros como es el uso de determinados fármacos^{248,261} como el acetato de megestrol y el propio VIH²⁶². En el caso del hipogonadismo hipergonadotropo, además de la desnutrición¹³⁸, se le ha atribuido al deterioro en la función de las células de Leydig producido por citocinas que inhiben la esteroidogénesis. In vitro, la IL-1 a bajas dosis aumenta la esteroidogénesis pero a altas dosis inhibe la unión de la LH a las células de Leydig, bloqueando así la esteroidogénesis¹³⁷. Las diferencias entre los resultados hallados por Dobs y los hallados por Croxon se han atribuido a las diferencias entre la población seleccionada; mientras Croxon solo estudia población homosexual, Dobs incluye a consumidores de opiáceos, siendo estos últimos causantes de hipogonadismo hipogonadotrópico. Muchos estudios²³⁶ han demostrado que tanto la heroína como la metadona disminuyen los valores de testosterona y gonadotropinas, de forma dosis dependiente²⁶³ y reversible tras la administración de antagonistas de los opiáceos¹³⁵.

Nosotros no encontramos diferencias respecto a los controles en los valores de testosterona y estradiol. Sin embargo los valores de gonadotropinas (LH, FSH), fueron significativamente mayores en

pacientes respecto a controles y en pacientes vírgenes de tratamiento respecto a aquellos que habían recibido biterapia previamente. Estos datos encontrados en nuestros pacientes muestran la existencia de un hipogonadismo leve subclínico en pacientes VIH, compensado gracias a un aumento de gonadotropinas hipofisarias.

Respecto a la hormona transportadora SHBG, encontramos valores mayores en pacientes respecto a controles. Tras tratamiento, a los 3, 6 y 12 meses la SHBG siguió mostrando una tendencia a aumentar, sobre todo en pacientes en estadio más avanzado. La mayoría de los estudios previos encuentran valores normales de SHBG¹⁰³⁻¹⁰⁵; sin embargo otros como en nuestro caso encuentran valores más elevados^{139,228}. Por ejemplo, Martin et al¹³⁹ encuentran un aumento en la producción de SHBG hasta en un 46% de pacientes con la evolución de la enfermedad. Es por ello que el indicador más fiable de hipogonadismo en estos pacientes es la testosterona libre, ya que el aumento de hormona transportadora se traduce en un aumento de los valores de testosterona total²⁶⁴.

Mientras muchos estudios encuentra un descenso de testosterona con la progresión de la enfermedad^{103,105,113,224}, al dividir a los pacientes según número de CD4, nosotros encontramos que la testosterona total aumentó conforme baja el recuento de CD4, no encontrándose diferencias en los valores de testosterona libre. Esto puede explicarse por el aumento de SHBG que aparece en pacientes respecto a controles. En esta línea encontramos correlación negativa entre los valores de CD4 y la testosterona total. Sin embargo, otros estudios encuentran datos

discordantes, mostrando una correlación positiva entre testosterona y linfocitos CD4^{103,113,150,224}.

Tras la instauración de tratamiento, los valores de FSH no mostraron diferencias a los 3, 6 y 12 meses respecto a las cifras basales, mientras que los de LH fueron mayores a los 3 y 6 meses. Respecto a la diferencia entre pacientes vírgenes y no vírgenes de tratamiento, la LH siguió mostrándose mayor en pacientes vírgenes, a los 3 y 6 meses de tratamiento. El estradiol y la SHBG tendieron a aumentar, aunque sin alcanzar significación estadística. Parece pues que el hipogonadismo hipergonadotropo no es una alteración que se corrija tempranamente tras tratamiento, bien por un mecanismo desadaptativo o influenciado por las alteraciones en la composición corporal que, como veremos más adelante, provoca el tratamiento antirretroviral por si mismo. Esto explicaría por qué incluso en la llamada "Era TAAE" el hipogonadismo sigue siendo un problema prevalente²⁶⁴⁻²⁶⁷. En este sentido Rietschel et al²⁶⁶, encuentran hipogonádicos a un 21% de los pacientes VIH bajo tratamiento antirretroviral estudiados, sin mostrar relación con los CD4 y el peso. Entre los pacientes que reciben TAAE, siguen siendo frecuentes los síntomas de disfunción sexual; por ejemplo en el estudio de Collazos et al²⁶⁸ manifestaron síntomas de disfunción sexual el 27.1% de pacientes tratados y el 38% de no tratados. Este hecho no se ha podido relacionar con las cifras de esteroides gonadales y si parece en relación con el uso de determinados antirretrovirales²⁶⁹, sobretudo indinavir y nevirapina. El TAAE se relaciona con aumentos en los valores de testosterona y

estradiol²⁷⁰⁻²⁷¹, dado que parece existir cierto grado de inhibición del metabolismo de la testosterona por parte de algunos antirretrovirales²⁷².

A los 3, 6 y 12 meses de iniciar el tratamiento encontramos por una parte, correlaciones negativas puntuales entre la SHBG y LH con la FT₃, FT₄ y TSH. En este sentido, es conocido que un estado de T₃ baja se relaciona con una inhibición en la secreción de testosterona²⁷³. Schurmeyer²⁷⁴ en 100 pacientes VIH, encontró relación entre el hipogonadismo hipergonadotropo que presentaban y los valores de T₃. Por otra parte Raffi et al¹¹³ también encontraron en sus pacientes relación entre los valores de testosterona y la FT₃, por lo que el hipogonadismo puede estar favorecido por la inhibición de la secreción de testosterona que se produce en un estado de T₃ baja. Y por otra parte, encontramos correlaciones positivas con el resto de esteroides sexuales tanto gonadales como suprarrenales, sinónimo de una recuperación en la respuesta hormonal al estrés que desvía la esteriodogénesis hacia la vía del cortisol.

Respecto a los parámetros nutricionales y antropométricos, el hipogonadismo en pacientes VIH se ha relacionado fundamentalmente con el peso y la pérdida de masa magra^{103,113,251,275-276}. De ahí la importancia de tratar esta alteración, ya que la pérdida de masa magra se ha asociado a mayor mortalidad en pacientes VIH^{59,277-278}. El tratamiento androgénico en estos pacientes no solo mejora el peso y la masa magra sino también la calidad de vida y la función sexual²⁷⁹⁻²⁸². El tratamiento androgénico sustitutivo ha demostrado beneficios en la ganancia de masa magra a largo plazo^{77,283}.

Basalmente nosotros encontramos correlación entre la albúmina, prealbúmina y RBP con los valores de testosterona libre y correlación negativa entre albúmina y prealbúmina con los de LH. De manera que pacientes peor nutridos mostraron valores menores de testosterona libre y mayores de LH, o lo que es lo mismo los pacientes peor nutridos presentaban valores de hipogonadismo hipergonadotropo. Esta correlación entre la testosterona libre y albúmina, prealbúmina y RBP se mantuvo a los 6 meses de tratamiento. A los 3 meses también apareció correlación, esta vez negativa, entre prealbúmina y RBP con la SHBG.

Respecto a los parámetros antropométricos, basalmente el agua corporal total y la masa libre de grasa se correlacionaron de forma negativa con la FSH, LH y SHBG. Además los pacientes con hipogonadismo subclínico no solo eran los peor nutridos, sino también los que menos masa libre de grasa mostraron. A los 6 meses de tratamiento la testosterona total se relacionó con el agua corporal total y la masa libre de grasa, y negativamente con la masa grasa. Estos datos apoyan la relación existente entre la malnutrición y el hipogonadismo hipergonadotropo y la estrecha relación entre los andrógenos gonadales con la masa magra y muscular.

En resumen, encontramos en nuestros pacientes la existencia de un hipogonadismo hipergonadotropo subclínico, indicativo de alteración funcional primaria del eje hipotálamo-hipofisis-gónadas, más frecuente en estadios más avanzados de la infección por VIH. Asimismo esta alteración se relaciona con la encontrada en el eje tiroideo, pero fundamentalmente se relaciona con parámetros nutricionales y antropométricos que nos

muestran que pacientes peor nutridos y con menor componente de masa libre de grasa son los que mayor alteración en este eje muestran. Finalmente tras instauración de TAAE, existe una tendencia a que persista esta situación de hipogonadismo hipergonadotropo y que podría ser debida; a un mecanismo desadaptativo; a la malnutrición por las correlaciones encontradas tras tratamiento con los parámetros nutricionales; o estar influenciado por la alteraciones que se producen en la composición corporal tras tratamiento.

7. SOBRE LOS PARÁMETROS NUTRICIONALES Y ANTROPOMÉTRICOS

La prevalencia de malnutrición entre enfermos con infección por VIH varía según los estudios entre un 36% y un 88%^{284,285}, en la era previa a la instauración de TAAE. Siendo la magnitud de este problema mayor en países más desfavorecidos y a la vez más devastados por la epidemia de VIH²⁸⁶. La pérdida de peso fue uno de los primeros síntomas reconocidos en asociación con la evolución de la infección por VIH hacia el SIDA. El término “wasting syndrome” o síndrome consuntivo, se usó para describir la pérdida de peso, caquexia, desnutrición proteico calórica y síntomas asociados en la fase avanzada de la enfermedad. Este síndrome consuntivo se define en ausencia de otra enfermedad distinta a la infección por VIH, como la pérdida de más del 10% del peso basal.⁵⁵ Otras definiciones de malnutrición utilizadas en pacientes VIH son, la pérdida de peso superior al 5% del peso basal en un mes; un índice de masa corporal inferior a 19, un peso actual menor al 90% del basal, un ángulo de fase alfa (medido por impedanciometría bioeléctrica) menor de 5.3° y un cociente agua intracelular/ agua extracelular menor de 0.83¹⁶⁸. La pérdida de peso en estos pacientes tiene particularidades que le diferencian de la pérdida que se produce por ayuno en pacientes no VIH; en estos últimos la pérdida es mayor a expensas del compartimiento graso, sin embargo en pacientes VIH esta pérdida de peso es mayor a expensas del compartimiento libre de grasa, sobre todo de la masa muscular, indicando una alteración metabólica^{59,287}. Incluso en pacientes

asintomáticos aparecen cambios en la masa celular corporal que desciende mientras aumenta el agua extracelular²⁸⁸, cambios que aumentan con la progresión de la infección²⁸⁷. Este hecho tiene, como veremos más adelante, importantes implicaciones pronósticas e incide en la morbimortalidad.

Las causas de pérdida de peso pueden ser varias²⁸⁹: las infecciones oportunistas son la causa más importante de pérdida de peso en estos enfermos⁶³, el propio VIH incluso en pacientes asintomáticos provoca un aumento del gasto energético basal⁶², la baja ingesta calórica, la malabsorción intestinal y el aumento en la producción de citoquinas; a esto se le suman diferentes alteraciones hormonales que ya hemos ido comentando y que favorecen la pérdida de peso en estos pacientes (de ellas la más importante es la hipotestosteronemia¹⁰³).

Como hemos comentado existe, incluso en pacientes asintomáticos y con linfocitos CD4 normales, un aumento del gasto energético basal⁶¹, al que se sumará un mayor incremento de este con la progresión de la enfermedad y la concurrencia de infecciones oportunistas. De esta manera, las necesidades energéticas estarán aumentadas aproximadamente en un 11% en sujetos asintomáticos, un 25% en sintomáticos y un 29% en aquellos con infección oportunista²⁹⁰. Por ejemplo, un paciente con infección activa pierde una media de 5% del peso en 28 días, la ingesta calórica suele estar disminuida en un 36% mientras mantiene un aumento del gasto energético basal del 26%; por el contrario en sujetos no VIH un descenso del aporte calórico lleva usualmente consigo un descenso en el gasto energético basal²⁹⁰. Existe

una alteración metabólica por la cual no son capaces de compensar una baja ingesta con un descenso en el gasto energético, a lo cual se une el aumento de hormonas catabólicas (valores inadecuadamente normales de T₃) y un descenso de hormonas anabólicas (hipotestosteronemia). Pacientes con pérdidas de peso mayores del 5%, muestran con mayor frecuencia aumentos de gasto energético basal, pacientes que eran normometabólicos previamente a la pérdida de peso, luego este aumento del gasto energético probablemente represente una inadaptación a la malnutrición²⁸⁴.

Nuestros pacientes mostraron unos valores de albúmina, prealbúmina y RBP normales, pero menores que los sujetos control, así como valores menores que controles de agua corporal total y masa grasa. En pacientes que habían recibido biterapia previa, la albúmina fue mayor que en aquellos “vírgenes” de tratamiento. Esto implica que aunque nuestros pacientes están asintomáticos y bien nutridos, ya existe en ellos probablemente una alteración metabólica que los predispone a la malnutrición y a alteraciones en la composición corporal.

La pérdida de peso y de masa celular corporal se han relacionado en múltiples estudios con la mortalidad^{59,60,292-296}, la progresión a SIDA²⁹⁶⁻²⁹⁸, el descenso de masa muscular²⁹⁹ y el deterioro del estado funcional del individuo³⁰⁰.

Respecto a la mortalidad, Kotler et al⁵⁹ describen una relación lineal entre la pérdida de peso, a expensas de un descenso de la masa celular corporal y la supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada. Suttman et al²⁹² estudian 100 pacientes VIH, 63% malnutridos y 21% con

“wasting”, de los cuales existía un descenso de la masa celular corporal en el 32% e hipoalbuminemia en el 14%; además, aquellos con masa celular corporal mayor del 30% y albúmina mayor de 30 gr/L mostraron mayor supervivencia. Chlebowski²⁹³ encuentra una correlación positiva entre el peso previo al ingreso y la mortalidad durante el mismo. Para Guenter et al⁶⁰ el riesgo de muerte fue 8.3 veces mayor entre aquellos con un peso menor del 90% del basal; mientras que Tiebaut et al²⁹⁴ cifra este riesgo en 2.5 veces mayor entre aquellos con pérdidas de peso mayores del 10%. Palennicek et al²⁹⁵, en pacientes que pierden más de 4.5 Kg en 3-6 meses, hallan una supervivencia disminuida. Wheeler et al²⁹⁶, en uno de los mayores estudios de mortalidad con 2382 participantes, encuentran un riesgo relativo de muerte del 1.26 en pacientes que perdían menos del 5% del peso basal, y del 2.22 en aquellos que perdían entre el 5 y 10%, en un periodo de 4 meses. Ott et al¹⁷⁰ describen el ángulo de fase alfa (que es un valor reflejo de la integridad de las membranas celulares), medido por impedanciometría bioeléctrica, como el mejor factor predictivo de supervivencia de entre 12 parámetros de supervivencia analizados, de tal forma que un ángulo más alto se relaciona con mayor supervivencia. Otros estudios relacionan este ángulo alfa con la somatomedina C y la ingesta proteica³⁰¹. La hipoalbuminemia también se ha relacionado con la supervivencia^{59,60,292,293,302}, de manera que un tratamiento nutricional precoz lograría aumentar la calidad de vida y enlentecer el curso de la enfermedad³⁰³⁻³⁰⁴.

Parámetros antropométricos también han sido relacionados con la progresión de la enfermedad, como el índice de masa corporal y la pérdida mayor del 10% del peso basal que se relacionan con diagnóstico de SIDA²⁹⁷⁻²⁹⁸. En el estudio mencionado de Wheeler²⁹⁶, la pérdida de 5-10% del peso se relacionó con la aparición de infecciones oportunistas, de forma independiente al número de CD4, si recibían terapia o profilaxis infecciosa.

En nuestro estudio al dividir a los pacientes en estadios no encontramos diferencias en los valores nutricionales y antropométricos, tan solo encontramos paradójicamente un aumento de RBP en pacientes en estadios más avanzados. Sin embargo, los años desde el diagnóstico si que se correlacionaron de forma negativa con el IMC y el agua corporal total, de manera que la pérdida de peso parece más en relación con los años de exposición a la infección que al estado inmunitario. Hallamos correlación negativa entre el valor de CD4 y la RBP, así como entre la carga viral y la masa grasa y grasa corporal total. En pacientes asintomáticos, parece confirmarse que la pérdida de peso está más en relación con la alteración metabólica que provoca el propio virus, que con el deterioro inmunológico al que da lugar.

En esta línea, Batterham et al³⁰⁵ analizando datos de 122 pacientes VIH (40% con lipodistrofia y 40% con pérdida de peso), de los que 82% tomaban TAAE, encuentran que solo la carga viral se asoció a la pérdida de peso. No obstante son muchos los estudios que si hallan una clara relación entre los linfocitos CD4 y la pérdida de peso^{57,306-307}. De Luis et al⁵⁷ analiza 119 pacientes con parámetros nutricionales normales y

encuentran, no obstante, valores de transferrina menores en estadios más avanzados, una pérdida del compartimiento proteico muscular y una correlación positiva entre las proteínas totales y los CD4. Recientemente Shimura et al³⁰⁸, demuestran modestas mejorías de la composición corporal en pacientes bajo TAAE, siendo estas mayores en pacientes más inmunodeprimidos basalmente y en aquellos vírgenes de tratamiento. Esta mejoría se correlacionó con la supresión de la carga viral.

Tras la instauración del TAAE, y sobretodo tras el amplio uso de los inhibidores de la proteasa³⁰⁹, la incidencia de malnutrición y pérdida de peso entre pacientes VIH ha disminuido, pero no hay que olvidar que sigue siendo un problema a pesar de este³¹⁰. Wanke et al³¹¹ evalúan 466 pacientes VIH y encuentran una prevalencia de “wasting” de 33.5%, de la que el 50% tomaban TAAE en el momento del diagnóstico de “wasting”. Schwenk et al¹⁶⁸ comparan mediciones antropométricas por impedanciometría bioeléctrica, realizadas en 1996 y 1997, en pacientes VIH tras la instauración del TAAE y encuentran que éste protege de la malnutrición; así la impedanciometría mostró un patrón de mejoría con un mayor ángulo de fase alfa, aumento de agua corporal total, agua intra y extracelular y descenso de masa grasa, pero no fue capaz de detectar la redistribución grasa.

En nuestros pacientes tan solo la RBP tendió a aumentar tras tratamiento y siguió mostrándose mayor en estadios más avanzados. Las diferencias existentes en los valores de albúmina entre pacientes vírgenes y no vírgenes de tratamiento desaparecen desde los 3 meses de su inicio, posiblemente por efecto beneficioso del tratamiento. La carga viral

mantuvo correlación negativa con la albúmina y el peso a los 6 meses de tratamiento, luego en enfermos tratados mientras mantengan cargas virales elevadas persiste un riesgo de desnutrición. No encontramos diferencias en los parámetros antropométricos medidos, probablemente porque partimos de una cohorte de pacientes que basalmente no mostraron criterios de malnutrición.

Las relaciones entre parámetros nutricionales y antropométricos con los diferentes ejes hormonales se han ido comentando en apartados anteriores de esta discusión, destacando la relación entre el eje tiroideo y el hipogonadismo con la pérdida de peso y la del cociente cortisol/DHEA con la masa grasa.

En resumen, el propio VIH parece provocar una alteración metabólica por la cual los pacientes incluso asintomáticos muestran una tendencia mayor hacia la malnutrición y la pérdida de peso, problema que persiste incluso en la “era TAAE”. Sin embargo tras el advenimiento del TAAE se ha prestado poca atención a este hecho, centrándose más la atención en el control inmunológico, la prevención de infecciones oportunistas y el desarrollo de anomalías en la redistribución grasa, con las alteraciones metabólicas que asocia. Es necesario incluir de forma rutinaria un análisis básico nutricional y antropométrico ya que la instauración precoz de un soporte nutricional adecuado puede tener importantes implicaciones sobre la morbi-mortalidad³¹²⁻³¹³.

VI. CONCLUSIONES

1. Los enfermos varones con infección asintomática por VIH sin TAAE, comparados con grupo control, mostraron:

1.1. Valores menores de FT₄, DHEAs, y mayores de gonadotrofinas y SHBG.

1.2. Valores normales, pero menores que individuos control, de albúmina, prealbúmina, RBP.

1.3. Las mediciones de agua corporal total y masa grasa, fueron menores que en controles, aunque no de forma significativa.

2. Según el estadio de la enfermedad por VIH ó según el paciente ha recibido biterapia previa, observamos que:

2.1. La DHEAs es el parámetro que mayores diferencias muestra siendo sus valores menores en estadios más avanzados. Otras determinaciones que mostraron diferencias en función del estadio fueron la FT₃, FT₄ y TSH que disminuyen en estadios más avanzados y la testosterona total y RBP que aumentan en estadios más avanzados.

2.2. Pacientes que no habían recibido biterapia mostraron valores mayores de gonadotropinas y menores de albúmina.

3. Al evaluar la relación entre los parámetros de evolución de la infección por VIH con las determinaciones hormonales, nutricionales y antropométricas, encontramos que:

3.1. Existe correlación positiva entre los linfocitos CD4 y las hormonas tiroideas (FT₃, FT₄ y TSH), así como con algunos precursores

de la esteroidogénesis (17OH progesterona y 11 DOC). Con los valores de testosterona total y RBP la correlación encontrada es negativa.

3.2. Respecto a la carga viral, muestra una correlación negativa con la TSH y la progesterona así como con la masa grasa y la grasa corporal total.

3.3. Los años desde el diagnóstico de la infección por VIH se relacionaron de forma negativa con la FT₃ y FT₄, DHEAs, 11-DOC, IMC y agua corporal total.

4. Tras la introducción del TAAE y seguimiento de los pacientes durante un año:

4.1. Los valores de hormonas tiroideas no se modificaron tras TAAE, sin embargo si que desaparecen las diferencias entre sujetos en distintos estadios.

4.2. El parámetro que más precozmente tiende a corregirse tras TAAE es la DHEAs que aumenta significativamente desde los 3 meses de comienzo del TAAE.

4.3. Hay una tendencia a que se mantenga un estado de hipogonadismo hipergonadotropo pese al TAAE, con valores persistentemente elevados de LH, hallazgo que encontramos ligado a alteraciones nutricionales (correlación positiva entre albúmina, prealbúmina y RBP con la testosterona libre) y en la composición corporal (correlación positiva de la testosterona total con el agua corporal total y masa libre de grasa y negativa con la masa grasa).

4.4. Los parámetros nutricionales no mostraron diferencias significativas tras tratamiento. Paradójicamente encontramos una tendencia al aumento en los valores de RBP tras tratamiento, sobretodo en estadios más avanzados.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Temin H. Origin and general nature of retroviruses. In: JA Levy, ed. The Retroviridae. N York and London, Plenum Press 1992, 1-18.
- 2.- Desrosiers R. A finger on the missing link. Nature 1990;348:288-9.
- 3.- Norieau F. HIV transmission from monkey to man. Lancet 1987;i:1498-9.
- 4.- Karpas A. Origin and spread of AIDS. Nature 1990;348:578.
- 5.- Barrè-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science 1983;225:63-6.
- 6.- Popovic M, Sarngadharan M, Read E et al. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science 1984;225:497-500.
- 7.- Poli G, Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 1993;17:S224-S229.
- 8.- Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrin J, Ho D. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1995;332:201-8.
- 9.- Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, Graziosi C, Cohen OJ, Demarest JF. Studies in subjects with long-term non-progressive human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1995;332:209-17.
- 10.- Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Race, sex, drug use and progression of human immunodeficiency virus disease. N Engl J Med 1995;333:751-6.
- 11.- Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White M, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 1996;272:1167-9.

- 12.- Buira E, Gatell JM, Miro JM et al. Influence of treatment with zidovudine (ZDV) on the long-term survival of AIDS patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:737-42.
- 13.- Fischl MA, Richman DD, Grieco MH et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:185-91.
- 14.- Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science*. 1997; 278:1291-95.
- 15.- Muoton Y, Alfandari S, Valette M et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. *Federation National des Centres de Lutte contre le SIDA. AIDS* 1997;11:F101-F105.
- 16.- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents. Comisión sobre Prácticas Clínicas para el Tratamiento de la Infección por VIH perteneciente al Departamento de Salud y Servicios Humanos de estados Unidos (DHHS) y la Fundación Henry J. Kaiser Family. Feb 2002.
- 17.- Staszewski S, Miller V, Sabin C et al. Determinants of sustainable CD4 lymphocyte count increases in response to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:951-6.
- 18.- Miller V, Staszewski S, Sabin C et al. CD4 lymphocyte count as a predictor of the duration of highly active antiretroviral therapy-induced

suppression of human immunodeficiency virus load. *J Infect Dis* 1999;180:530-3.

19.- Autran B, Carcelain G, Li TS et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997;277:112-6.

20.- Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ et al. Biphasic Kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998;4:208-14.

21.- John M, French M. Exacerbation of the inflammatory response to *Mycobacterium tuberculosis* after antiretroviral therapy. *Med J Aust* 1998;169:473-4.

22.- Jacobson MA, Zegans M, Paven PR et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997;349:1443-5.

23.- Canzano JC, Reed JB, Morse LS. Vitreomacular traction syndrome following highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis. *Retina* 1998;18:443-7.

24.- Carr A, Cooper DA. Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV infected patient on protease inhibitor. *Lancet* 1997;349:995-6.

25.- John M, Flexman J, French M. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease?. *AIDS* 1998;12:2289-93.

- 26.- French MA, Lenzo N, John M et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000;1:107-15.
- 27.- Jubault V, Penfornis A, Schillo F et al. Sequential occurrence of thyroid autoantibodies and Graves' disease after immune restoration in severely immunocompromised human immunodeficiency virus-1-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4254-7.
- 28.- Fleury S, de Boer RJ, Rizzardi GP et al. Limited CD4+ T cell renewal in early HIV-1 infection: effect of highly active antiretroviral therapy. *Nat Med* 1998;4:794-801.
- 29.- Hellerstein M, Hanley MB, Cesar D et al. Directly measured kinetics of circulating T lymphocytes in normal and HIV-1-infected humans. *Nat Med* 1999;5:83-9.
- 30.- Hazenberg MD, Otto SA, Cohen Stuart JW et al. Increased cell division but not thymic dysfunction rapidly affects the T-cell receptor excision circle content of the naive T cell population in HIV-1 infection. *Nat Med* 2000;6:1036-42.
- 31.- Paterson DL, Swindells S, Mohr J et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
- 32.- Rodriguez-Rosado R, Jimenez-Nacher J, Soriano V, Anton P, Gonzalez-Lahoz J. Virological failure and adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *AIDS* 1998;12:1112.

- 33.- López-Suarez A, Fernández-Gutierrez del Alamo C, Pérez-Guzman E, Girón-Gonzalez JA. Adherence to the antiretroviral treatment in asymptomatic HIV-infected patients. *AIDS* 1998;12:685-6.
- 34.- Tuldra A, Ferrer MJ, Fumaz C et al. Monitoring adherence to HIV-therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:1376-7.
- 35.- Metha S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997;11:1665-70.
- 36.- Gordillo V, del Amo J, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1763-9.
- 37.- Boers B, Moravia A, Hirshel B. A cohort study of drug users compliance with zidovudine treatment. *Arch Intern Med* 1994;154:1121-7.
- 38.- 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.
- 39.- Dube M. Metabolic complications of antiretroviral therapies. *AIDS Clin Care* 1998;10:41-48.
- 40.- Vinegarwala F, Krause F, Musher D. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:947.
- 41.- Eastone J, Decker C. New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann Intern Med* 1997;127:948.
- 42.- Mulligan K, Grunfeld C, Tai W et al. Hyperlipidaemia 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.

- 43.- Beherns G, Dejam A, Schmidt H et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999;13:F63-F70.
- 44.- Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:2050-6.
- 45.- Hadigan C, Corcoran C, Stanley 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.* 2000; 85:35-41.
- 46.- Carr A, Samaras A, Thorisdottir A, Kauffman 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; 353:2093-99.
- 47.- Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK et al. Circulating interferon- α levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med.* 1991; 90:154-162.
- 48.- Hellerstein MK, Grunfeld C, Wu K, Christiansen M, Kaempfer S, Kletke C, Shackleton CH. Increased *de novo* hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:559-65.
- 49.- 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.

- 50.- Zangerle R, Sancletti M, Gallati RG, Wachter H Fuchs D. Decreased plasma concentrations of HDL cholesterol in HIV-infected individuals are associated with immune activation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1994; 7:1149-56.
- 51.- Periard D, Telenti A, Sudre P et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation* 1999;100:700-5.
- 52.- Maggi P, Serio G, Epifani G et al. Premature lesions of the caroid vessels in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000;14:123-8.
- 53.- Depairon M, Chessex S, Sudre P et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001;15:329-34.
- 54.- Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C et al. Metabolic Abnormalities and Cardiovascular Disease Risk Factors in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection and Lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001;32:130-9.
- 55.- 1993 Revised classification system of HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41:RR-17.
- 56.- Nahlen BL, Chu SY, Nwanyanwu OC, Berkelman RL, Martínez SA, Rullan JV. HIV wasting syndrome in the United States. *AIDS* 1993;7:183.
- 57.- de Luis DA, Bachiller P, Izaola O, Eiros Bouza JM, Aller R. Nutritional status in HIV infected patients. *An Med Int* 2001;18:619-23.

- 58.- 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.
- 59.- Kotler DP, Tierney AR, Francisco A, Wang J, Pierson JrRN. The magnitude of body cell mass depletion determines the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr.* 1989; 50:444-7.
- 60.- Guenter P, Muurahainen N, Simons G. Relationships among nutritional status, disease progression and survival in HIV infection. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1993;6:1130.
- 61.- Hommes MJT, Romijn JA, Ender 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.* 1991; 54:311-5.
- 62.- 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.* 1992; 55:455-60.
- 63.- 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; 58:417-24.
- 64.- Melchior JC, Niyongabo T, Henzel D. Malnutrition and wasting, immunodepression, and chronic inflammation as independent predictors of survival in HIV-infected patients. *Nutrition* 1999;15:865-9.

- 65.- Wilson IB, Roubenoff R, Knox TA et al. Relation of lean body mass to health-related quality of life in persons with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:137-46.
- 66.- Carbonnel F, Beaugerie L, Abou Rached A et al. Macronutrient intake and malabsorption in HIV infection a comparison with other malabsorptive states. *Gut* 1997;41:805-10.
- 67.- Knox T, Spiegelman D, Skinner S et al. Diarrhea and abnormalities of gastrointestinal function in a cohort of men and women with HIV infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3482-9.
- 68.- Bica I, Mc Govern B, Stone D et al. Increasing mortality due to end-stage liver diseases in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-7.
- 69.- Crawford DH, Shepherd RW, Halliday JW et al. Body composition in nonalcoholic cirrhosis: the effects of disease etiology and severity on nutritional compartments. *Gastroenterol* 1994;106:1611-7.
- 70.- Berger B, Ollenschlager G, Schrappe M et al. Nutrition behavior of malnourished HIV-infected patients and intensified oral nutritional intervention. *Nutrition* 1993;9:43-4.
- 71.- Dowling S, Mulcahy F, Gibney M. Nutrition in the management of HIV antibody positive patients: a longitudinal study of dietetic out-patient advice. *Eur J Clin Nutr* 1990;44:823-9.
- 72.- 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;13:231-9.

- 73.- Bhasin S, Storer T, Javanbakht M. Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *J Am Med Assoc* 2000;283:763-70.
- 74.- Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ et al. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother* 1993;27:827-31.
- 75.- Von Roenn J, Armstrong D, Kotler D. Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Int Med* 1994;121:393-9.
- 76.- Oster M, Enders S, Samuels S. Megestrol acetate in patients with AIDS and cachexia. *Ann Int Med* 1994;121:400-8.
- 77.- Grinspoon S, Corcoran C, Askari H et al. Effects of Androgen Administration in Men with the AIDS Wasting Syndrome. *Ann Intern Med*. 1998; 129:18-26.
- 78.- Sellmeyer D.E., Grunfeld C. Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endocrine Reviews*. 1996;17:518-532.
- 79.- Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351:867-70.
- 80.- Hengel RL, Watts NB, Lennox JL. Bening symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. *Lancet*. 1997; 350:1596.
- 81.- Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankan R, Feuerstein Y, Fallon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998;351:871-5.
- 82.- Herry I, Bernard L, De Truchis P, Peronne C. Hypertrophy of the breasts in a patient treated with indinavir. *Clin Infect Dis* 1997;25:937-8.

- 83.- Martinez E, Gatell JM. Síndrome de lipodistrofia en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. *Endocrinol.* 1999; 46:269-74.
- 84.- Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS.* 1999; 13:1659-67.
- 85.- Chêne G, Angelini E, Cotte L et al. Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002;34:649-57.
- 86.- Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000;14:37-49.
- 87.- Savès M, Raffi F, Capeau J et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002;34:1396-405.
- 88.- Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet.* 1998; 352:1881-3.
- 89.- Bujalska IJ, Kumar K, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet.* 1997;349:1210-3.
- 90.- Gervasoni C, Ridolfo A, Trifiro G et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:465-71.

- 91.- Christeff N, Melchior JC, 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 dyslipidaemia and steroid hormone alterations. *AIDS*. 1999; 13:2251-60.
- 92.- Renard E, Fabre J, Paris F, Reynes J, Bringer J. Syndrome of body fat redistribution in HIV-infected patients: relationships to cortisol and catecholamines. *Clin Endocrinol* 1999;51:223-30.
- 93.- Yanovski JA, Miller KD, Kino TF et al. Endocrine and metabolic evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients with evidence of protease inhibitor-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 199; 84:1925-31.
- 94.- Millgan SA, Katz MS, Craven PC, Strandberg DA, Russell IJ, Becker RA. Toxoplasmosis presenting as panhypopituitarism in patient with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med*. 1984;77:760-764.
- 95.- Sano T, Kovacs K, Scheithauer BW, Rosenblum MK, Petito CK, Greco CM. Pituitary pathology in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 1989;113:1066-1070.
- 96.- Mulligan K, Grunfeld C, Hellerstein M, Neese RA, Schambelan M. Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated with human immune deficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:956-962.
- 97.- Heijligenberg R, Saverwein HP, Brabant G et al. Circadian growth hormone secretion in asymptomatic human immune deficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4028.

- 98.- Shambelan M, Sellmeyer DE, Grunfeld C. Endocrinologic Manifestations of HIV infection. IN: Sande MA, Volerding PA. The medical management of AIDS. Ed 6th. 1999. Philadelphia, p. 285-296.
- 99.- Velkeniers B, Dogusan Z, Naessens F, Hooghe R, Hooghe-Peters EL. Prolactin, growth hormone and the immune system in human. Cell Mol Life Sci 1998; 54:1102-8.
- 100.- Russell DH, Matrisian L, Kibler R et al. Prolactin receptors on human lymphocytes and their modulation by ciclosporine. Biochem Biophys Res Commun 1984; 121:899.
- 101.- Hiestand PC, Mekler P, Nordmann R et al. Prolactin as a modulator of lymphocyte responsiveness provides a possible mechanism of action for cyclosporine. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83:2599.
- 102.- Chernow B, Schooley RT, Dracup K, Napolitano LM, Stanford GG, Klibansky A. Serum prolactin concentrations in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Crit Care Med 1990; 18:440-1.
- 103.- Dobs AS, Dompsey MA, Ladenson PW, Polk BF. Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. Am J Med. 1988;84:611-616.
- 104.-Merenich J.A., Mc Dermott M.T., Asp A.A., Harrison S.M., Kidd G.S. Evidence of endocrine involvement early in the course of human immunodeficiency virus infection. J Clin Endocrinol and Metabol. 1990; 70:566-571.
- 105.- Croxon TS, Chapman WE, Miller LK et al. Changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in human immunodeficiency virus infected homosexual men. J Clin Endocrinol Metab. 1989;68:317.

- 106.- Graef AS, González SS, Baca VR et al. High serum prolactin levels in asymptomatic HIV-infected patients and in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72: 390.
- 107.- Montero A, Bottaso OA, Luraghi MR, Giovannoni AG, Sen L. Association between high serum prolactin levels and concomitant infections in HIV-infected patients. *Hum Immunol* 2001;62:191-6.
- 108.- Parra A, Ramírez-Peredo J, Larrea F, Cabrera V, Coutiño B, Torres I et al. Decreased dopaminergic tone and increased basal bioactive prolactin in men with human immunodeficiency virus infection. *Clin Endocrinol* 2001; 54:731-8.
- 109.- Basilio-De-Oliveira CA. Infectious and neoplastic disorders of the thyroid in AIDS patients: an autopsy study. *Braz J Infect Dis.* 2000;4:67-75.
- 110.- Guttler R, Singer PA. Pneumocystis carinii thyroiditis. Report of three cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1993;153:393-396.
- 111.- Hommes MJT, Romijn JA et al. Hypothyroid-like regulation of the pituitary-thyroid axis in stable human immunodeficiency virus infection. *Metabolism* 1993; 42:556-561.
- 112.- Lo Presti JS, Fried JC, Spencer CA, Nicoloff JT. Unique alterations of thyroid hormone indices in the acquired immune deficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1989;110:970-975.
- 113.- Raffi F, Brisseau J-M, Planchon B, Rémi J-P, Barrier J H, Grolleau J-Y. Endocrine function in 98 HIV infected patients: a prospective study. *AIDS* 1991;5:729-733.
- 114.- Heufelder AE, Hofbauer L. Human immunodeficiency virus infection and the thyroid gland. *Eur J Endocrinol* 1996;134:669-674.

- 115.- Danoff A. Endocrinologic complications of HIV infection. *Med Clin North Am* 1996;80:1453-69.
- 116.- Lim CF, Docter R, Visser TJ, Krenning EP, Bernard B, Van Toor H, de Jong M, Hennemann G. Inhibition of thyroxine transport into cultured rat hepatocytes y serum of nonuremic critically ill patients: effects of bilirrubin and non-esterified fatty acids. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1165-72.
- 117.- Ricart-Engel W, Fernández-Real JM, González-Huix F, del Poz M, Mascaró J, García-Bragado F. The relation between thyroid function and nutritional status in HIV-infected patients. *Clin Endocrinol* 1996;44:53-58.
- 118.- Gardner DF, Kaplan MM, Stanley CA, Utiger RD. Effect of tri-iodothyronine replacement on the metabolic and pitiutary responses to starvation. *N Engl J Med* 1979; 300:579-584.
- 119.- Sato K, Satho T, Shizume K et al. Inhibition of ¹²⁵I organification and thyroid hormone release by interleukin-1, tumor necrosis actor-alpha and interferon gamma in human thyrocytes in suspension culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1735-1743.
- 120.- Hofbauer L.C., Heufelder A.E. Endocrine implications of humanimmunodeficiency virus infection. *MEDICINE*. 1996; 75:262-278.
- 121.- Macher AM, Reichert CM, Strauss SE et al. Death in the AIDS patient: role of cytomegalovirus. *N Engl J Med* 1983;309:1454.
- 122.- Piédrola G, Casado JL, López E, Moreno A, Pérez-Elías MJ, García Robles R. Clinical features of adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Endocrinol*. 1996;45:97-101.

123.- Freda PU, Bilezikian JP. The Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis in HIV Disease. *The AIDS reader 1999* :43-50.

124.- Norbiato G, Bevilacqua M, Vago T et al. Cortisol resistance in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:608-63.

125.- Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science* 1987;38:522-524.

126.- Verges B, Chavanet P, Desgres J, Vaillant G, Waldner A, Brun JM, Putelat R. Adrenal function in HIV infected patients. *Acta Endocrinol* 1989;121:633-637.

127.- Hashemi FB, Huges T, Smith EM. Human immunodeficiency virus induction of corticotropin in lymphoid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4373-4381.

128.- Wisniewski TL, Hilton CW, Merse EV Svec F. The relationship of serum DHEAS and cortisol levels to measures of immune function in human immunodeficiency virus related illness. *Am J Med Sci* 1993;305:79-83

129.- Findling JW, Buggy BP, Gilson IH, Brummitt CF, Bernstein BM, Raff H. Longitudinal evaluation of adrenocortical function in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1091-1096.

130.- 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.

- 131.- Tennant F, Shannon JA, Nork JG, Sagherian A, Berman M. Abnormal adrenal gland metabolism in opioid addicts: implications for clinical treatment. *J Psychoactive Drugs* 1991;23:135-49.
- 132.- Swerdlew NR, Koob GF. Separate neural substrates of the locomoteractivity properties of amphetamine, heroine, caffeine and corticotropin releasing factor in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1985;23:303-7.
- 133.- De Paepa ME, Waxman M. Testicular atrophy in AIDS: a study of 57 autopsy cases. *Hum Pathol* 1989;20:210.
- 134.- Nuovo GJ, Becker J, Simsir A, Margiotta M, Khalife G, Shevchuk M. HIV-1 nucleic acids localize to the spermatogonia and their progeny. A study by polymerase chain reaction in situ hybridization. *Am J Pathol* 1994; 144:1142-1148.
- 135.- Mendelson JH, Ellingboe J, Kuehnle JC, Mello NK. Heroin and naltrexone effects on pituitary-gonadal hormones in man: interaction of steroid feedback effects, tolerance and supersensitivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;214:503-6.
- 136.- Wahlstrom JT, Tang A, Cofrancesco J, Shah NJ, Dobs AS. Gonadal hormone levels in injection drug users. *Drug Alcohol Depend* 2000;60:311-3.
- 137.- Calkins JH, Sigel MM, Nankin HR, Li T. Interleukin-1 inhibits Leydig cell steriogenesis in primary culture. *Endocrinology* 1998;13:1605-1610.
- 138.- Smith S, Chhetri MK, Johanson AJ, Radfar N, Migeon CJ. The pituitary-gonadal axis in men with protein-calorie malnutrition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41:60-69.

- 139.- Martin ME, Benassayag C, Amiel C, Canton P, Nuñez EA. Alterations in the concentrations and binding properties of sex steroid binding protein and corticosteroid-binding globulin in HIV + patients. *J Endocrinol Invest* 1992;15:597-603.
- 140.- 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.
- 141.- Breton I, Cuerda MC, Cambor M, García P. Técnicas de composición corporal en el estudio de la obesidad. En: Moreno B, Monereo S, Alvarez J. *Obesidad. La epidemia del siglo XXI*. Internacional de Ediciones y Publicaciones S.A. 1999:169-190.
- 142.- Van der Kooy K, Leener R, Deurenberg P et al. Changes in fat free mass in obese subjects after weight loss: a comparison of body composition measures. *Int J Obesity* 1992; 16:675-684.
- 143.- Anónimo. Teoría del funcionamiento. Manual de operación IMAGE1996. Ref 962258.
- 144.- Rodríguez-Torres A, Reacciones antígeno-anticuerpo. En: Pumarola A, Rodríguez-Torres A, García-Rodríguez A, Piédrola-Angulo G. *Microbiología y Parasitología Médica*. Masson-Salvat. 2ª edición 1992. Barcelona:267-80.
- 145.- García F, Soriano A, Miró JM. Marcadores sexológicos e inmunológicos de la infección por VIH. En: Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. *Manual del SIDA*. IDEPSA. 3ª edición 1999. Madrid: 254-68.
- 146.- Compton J. Nucleic acid sequence-based amplification. *Nature* 1991; 350: 91-92.

- 147.- Kwoh DY, Davis GR, Whitfield KM, Chappelle HL, Di Michele LJ, Gingeras TR. Transcription-based amplification system and detection of amplified human immunodeficiency virus type 1 with a bead-based sandwich hybridization format. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86:1173-1177.
- 148.- Ruiz L, Paredes R, Clotet B. Carga viral: utilidad clínica y pronóstica para el seguimiento del paciente VIH+. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J. *Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento*. MASSON. 6ª edición 2000. Barcelona: 175-88.
- 149.- Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998;338:1281-92.
- 150.- Hammer S, Squires K, Hughes M et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clin Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997;337:725-33.
- 151.- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
- 152.- Katzenstein DA. Antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection in 1997. *West J Med* 1997;166:319-325.
- 153.- Shevitz AH, Knox TA. Nutrition in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2001;23:1769-1775.
- 154.- Wanke CA. Epidemiological and clinical aspect of the metabolic complication of HIV infection: the fat redistribution syndrome. *AIDS* 1999;13:1287-93.

- 155.- Burritt MF, Anderson CF. Laboratory assesment of nutritional status. Hum Pathol 1984;15:130-3.
- 156.- Gassull MA, Cabré, Vilar L, Alastrue A, Montserrat A. Protein-Energy Malnutrition: An Integral approach and simple new classification. Hum Nutrit Clin Nutr. 1984;38:419-431.
- 157.- Fleck A, Hawker F, Wallace PI, Raines G, Trotteres J, Ledingham IM, Calman KC. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. Lancet 1985; 1:781-784.
- 158.- Weizman Z, Binsztok M, Fraser D, Deckelbaum RJ, Granot E. Intestinal protein loss in acute and persistent diarrhea of early childhood. J Clin Gastroenterol 2002;34:427-9.
- 159.- Frey S, Mir AR, Lucas M. Viscerl protein status and caloric intake in exercising versus nonexercising individuals with end-stage renal disease. J Ren Nutr 1999;9:71-7.
- 160.- De Feo P, Lucidi P. Liver protein syntesis in physiology and in disease states. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002;5:43-5.
- 161.- Beck FK, Rosenthal TC. Prealbumin: a marker for nutritional evaluation. Am Fam Physician 2002;65:1575-8.
- 162.- Engelson E, Kotler D, Tan Y et al. Fat distribution in HIV-infected patients reporting truncal enlargement quantified by whole-body magnetic resonance imaging. Am J Clin Nutr 1999;69:1162-9.
- 163.- Schroeder D, Christie PM, Hill GL. Bioelectrical impedance analysis for body composition: clinical evaluation in general surgical patients. J Parenter Enteral Nutr 1990;14:129-133.

164.- Deuremberg P. Limitations of the bioelectrical impedance method for the assessment of body fat in severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1996;64 (suppl):449s-452s.

165.- Johnston S. Comparison of three methods for measuring body fat composition in HIV patients taking protease inhibitors. Third International Conference on Nutrition and HIV Infection: Pathophysiology and Management. Cannes 1999.

166.- Miralles C. Measurement of fat mass in HIV patients: comparison between anthropometry and bioelectric impedance. Third International Conference on Nutrition and HIV Infection: Pathophysiology and Management. Cannes 1999.

167.- Niyongabo T, Melchior JC, Henzel D, Bouchaud O, Larouze B. Comparison of methods for assessing nutritional status in HIV- infected adults. *Nutrition* 1999;15:740-3.

168.- Schwenk A, Beisenherz A, Kremer G, Diehl V, Salzberger B, Fätkenheuer G. Bioelectrical impedance analysis in HIV-infected patients treated with triple antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr* 1999;70:867-873.

169.- Paton NI, Macallan DC, Jebb SA, Noble C, Baldwin C, Pazianas M, Griffin GE. Longitudinal changes in body composition measured with a variety of methods in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;14:119-27.

170.- Ott M, Fischer H, Polat H, Helm EB, Frenz M, Caspary WF, Lembcke B. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;9:20-5.

- 171.- Sluys TE, van der Ende ME, Swart GR, van den Berg JW, Wilson JH. Body composition in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a validation study of bioelectric impedance analysis. *J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:404-6.
- 172.- 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(suppl):489S-97S.
- 173.- Schwenk A, Breuer P, Kremer G, Ward L. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy syndrome: bioelectrical impedance analysis, anthropometry and clinical scores. *Clin Nutr* 2001;20:243-9.
- 174.- Shevitz AH, Knox TA. Nutrition in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:1769-75.
- 175.- Gerrior J, Kantaros J, Coakley E, Albrecht M, Wanke C. The fat redistribution syndrome in patients infected with HIV: measurements of body shape abnormalities. *J Am Diet Assoc* 2001;101:1175-80.
- 176.- Schwenk A. Methods of assessing body shape and composition in HIV-associated lipodystrophy. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:9-16.
- 177.- Currier J, Carpenter C, Daar E, Kotler D, Wanke C. Identifying and managing morphologic complications of HIV and HAART. *AIDS Read* 2002;12:114-9,124-5.
- 178.- Knox TA, Zafonte-Sanders M, Fields-Gardner C, Moen K, Johansen D, Paton N. Assessment of Nutritional Status, Body Composition, and Human Immunodeficiency Virus- Associated Morphologic Changes. *Clin Infect Dis* 2003;36 (Suppl 2): S63-8.

- 179.- Grabar S, Le Moing V, Goujard C et al. Clinical outcome of patients with HIV-infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Int Med.* 2000;133:401-410.
- 180.- Wartofsky L, Burman KD. Alteration in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocrine Reviews.* 1982;3:164-217.
- 181.- Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocrine Reviews.* 1984;5:151-184.
- 182.- Tibaldi JM, Surk MI. Effects of nonthyroidal illness on thyroid function. *Med Clin North Am.* 1985;69:899-911.
- 183.- Normura S, Pittman CS, Chambers JB et al. Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyroxine in patients with cirrosis. *J Clin Invest.* 1975;56:643-652.
- 184.- O'Connors CB, Sanvito M, De Cherney S. Falling CD4 counts in HIV infection: relationship to thyroid hormone and thyroid hormone binding globuline (TBG): a review and new findings. *Endocrinologist.* 1995;5:371-376.
- 185.- Lambert M, Zech F, De Nayer P, Jaimez J, Vandecarm B. Elevation of serum thyroxine-binding globulin (but not of cortisol-binding globulin and sex hormone-binding globulin) associated with the progression of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med.* 1990;89:748-751.
- 186.- Bourdoux PP, Dewitt SA, Servais GM, Clumeck N, Bonnyns MA. Biochemical thyroid profile in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Thyroid.* 1991;1/2:147-149.

- 187.- Lo Presti, Coodley GO, Loveless MO, Nelson HD, Coodley MK. Endocrine function in the HIV wasting syndrome. *J Acq Immune Defic Syndr.* 1994;7:46-51.
- 188.- Hamblin PS, Dyer SA, Mohr VS et al. Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62:717-722.
- 189.- Slag MF, Morley JE, Elson MK, Crowson TW, Nuttall FQ, Shafer RB. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA.* 1981;245:43-45.
- 190.- Kaptein EM, Weiner JM, Robinson WJ et al. Relationship of altered thyroid hormone indices to survival in nonthyroidal illnesses. *Clin Endocrinol* 1982;16:565.
- 191.- Tang WW, Kaptein EM. Thyroid hormone levels in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related complex. *West J Med.* 1989;151:627-631.
- 192.- Feldt-Rasmussen V, Sestoft L, Berg H. Thyroid function test in patients with acquired immunodeficiency syndrome and healthy HIV-1 positive out-patients. *Eur J Clin Invest.* 1991;21:59-63.
- 193.- Olivieri A, Sorcini M, Battisti P et al. Thyroid hypofunction related with the progression of human immunodeficiency virus infection. *J Clin Invest.* 1993;16:407-413.
- 194.- Villa-Verde DM, de Mello-Coelho V, Farias-de-Oliveira DA, Dardnne M, Savino W. Pleiotropic influence of triiodothyronine on thymus physiology. *Endocrinology* 1993; 133:867-75.

- 195.- Beltran S, Lescure FX, Desailoud R et al. Increased prevalence of hypothyroidism among human immunodeficiency virus-infected patients: a need for screening. *Clin Infect Dis* 2003;37:579-83.
- 196.- Collazos J, Ibarra S, Mayo J. Thyroid hormones in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: evidence of an interrelation between the thyroid axis and the immune system. *AIDS* 2003;17:763-5.
- 197.- Spaulding SW, Chopral J, Sherwin RS, Lyall SS. Effect of caloric restriction and dietary composition on serum T3 and reverse T3 in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42:197-200.
- 198.- Viser TJ, Lambert SWJ, Wilson JHP, Docter R, Henneman G. Serum thyroid hormone concentrations during prolonged reduction of dietary intake. *Metabolism.* 1978;27:405-409.
- 199.- Balsam A, Ingbar SH. The influence of fasting, diabetes, and several pharmacological agents on the pathways of thyroxine metabolism in rat liver. *J Clin Invest.* 1978;62:415-424.
- 200.- De Jong M, Docter R, van der Hoek HJ, Vos RA, Krenning EP, Henneman G. Transport of T3 into the perfused rat liver and subsequent metabolism are inhibited by fasting. *Endocrinology.* 1992;131:463-470.
- 201.- Hintze G, Braverman LE, Ingbar SH. The effect of surgical stress on the in vitro metabolism of thyroxine by the rat liver, kidney and brain. *Endocrinology.* 1992;128:146-152.
- 202.- Grappin M, Piroth L, Verges B et al. Increased prevalence of subclinical hypothyroidism in HIV patients treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:1070-2.

- 203.- Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:361-3.
- 204.- Reber PM. Prolactin and immunomodulation. *Am J Med.* 1993;95:637-644.
- 205.- Ben-Jonathan N. Dopamine: a prolactin-inhibiting hormone. *Endocrine Reviews.* 1985;6:564-589.
- 206.- Matera L. Action of pituitary and lymphocyte prolactin. *Neuroimmunomodulation.* 1997;4:171-180.
- 207.- Mc Murray RW, Allen SH, Baun AL, Rodriguez F, Walkier SE. Longstanding hyperprolactinemia associated with systemic lupus erythematosus; possible hormonal stimulation of an autoimmune disease. *J Rheumatol.* 1994;21:843-850.
- 208.- Murphy WJ, Ruit, Longo DL. Effects of growth hormone and prolactin immune development and function. *Life Sciences.* 1995;57:1-14.
- 209.- Matera L. Endocrine, paracrine and autocrine actions of prolactin on immune cells. *Life Sciences.* 1996;59:599-614.
- 210.- Clevenger CV, Freier DO, Kline JB. Prolactin receptor signal transduction in cells of the immune system. *J Endocrinol.* 1998;157:187-197.
- 211.- Montero A, Giovannoni AG, Son L. Hyperprolactinemia is a frequent finding in HIV infection but not correlate with viral burden. *Medicina (B Aires).* 2000;60:427-430.

- 212.- Collazos J, Ibarra S, Martinez E, Mayo J. FERUM prolactin concentrations in patients infected with human immunodeficiency virus. HIV Clin Trials 2002;3:133-8.
- 213.- Ben –Jonathan H, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions and clinical aspect. Endocr Rev 1996;17:639-69.
- 214.- Goffin V, Nadine B, Philippe T, Kelly DA. Prolactin: the new biology of an old hormone. Annu Rev Physiol 2002;64:47-67.
- 215.- Cabrera VM, Sarracent J. Actividad biológica e inmunológica de la prolactina en varones infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. Endocrinol Nutr 2003;50:121-7.
- 216.- Ram S, Acharya S, Fernando JJR, Anderson NR, Gama R. Serum prolactin in human immunodeficiency virus infection. Clin Lab 2004; 50:617-620.
- 217.- Honbo KS, Van Herle AJ, Kellett KA. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. Am J Med. 1978;64:782.
- 218.- Snyder PJ, Jacobs LS, Utiger RD, Daughaday WH. Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to thyrotropin releasing hormone. J Clin Invest. 1973;52:2324.
- 219.- Hutchinson J, Murphy M, Harries R, Skinner CJ. Galactorrhoea and hyperprolactinaemia associated with protease-inhibitors. Lancet. 2000;356:1003-1004.
- 220.- Orlando G, Brunetti L, Vacca M. Ritonavir and saquinavir directly stimulate anterior pituitary prolactin secretion in vitro. In J Immunophatol Pharmacol 2002;15:65-8.

- 221.- Huang YW, Chang CC, Sun HY, Chen MY, Hung CC, Chang SC. Primary adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of four cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:250-253.
- 222.- Mayo J; Collazos J, Martínez E, Ibarra S. Adrenal Function in the human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Int Med*. 2002;162:1095-1098.
- 223.- Parker LN, Levin ER, Lifrak ET. Evidence for adrenocortical adaptation to severe illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:947.
- 224.- 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.
- 225.- Biglino A, Limone P, Forno B et al. Altered adrenocorticotropin and cortisol response to corticotropin-releasing hormone in HIV-1 infection. *Eur J Endocrinol*. 1995;133:173-179.
- 226.- Christeff N, Gharakhanian S, Thobie N et al. Evidence for changes in adrenal and testicular steroids during HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5:841-846.
- 227.- Hilton CW, Harrington PT, Prasad C et al. Adrenal insufficiency in the acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J*. 1988;81:493-495.
- 228.- Laudat A, Blum L, Guechot J et al. Changes in systemic gonadal and adrenal steroids in asymptomatic human immunodeficiency virus-

infected men: relationship with the CD4 cell counts. *Eur J Endocrinol.* 1995;133:418-424.

229.- Girnspon SK, Bilezikian JP. HIV disease and the endocrine system. *N Engl J Med.* 1992;327:1360-1365.

230.- Marik IE, Kimingo K, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in critically ill patients with human immunodeficiency virus. *Crit Care Med* 2002 ;30 :1267-73.

231.- Azar ST, Melby JC. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in non-AIDS patients with advanced HIV infection. *Am J Med Sci* 1993 ;305 :321-5.

232.- Freda PU, Papadopoulos AD, Wardlaw SL et al. Spectrum of adrenal dysfunction in patients with acquired immunodeficiency syndrome : evaluation of adrenal and pituitary reserve with ACTH and corticotropin releasing hormone testing. *Trends Endocrinol Metab* 1997 ;8 :173-180.

233.- Eledrisi MS, Verghese AC. Adrenal insufficiency in HIV infection: a review and recommendations. *Am J Med Sci.* 2001;321:137-144.

234.- Jacobson MA, Fusaro RE, Galmarini M, Lang W. Decreased serum dehydroepiandrosterone is associated with a increased progression of human immunodeficiency virus infection in men with CD4 cell counts of 200-499. *J Infect Dis.* 1991;164:864-868.

235.- Mulder JW, Frissen PH, Krijnen P et al. Dehydroepiandrosterone as a predictor for progression to AIDS in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected men. *J Infect Dis.* 1992;165:413-418.

- 236.- Cooper OB, Brown TT, Dobs AS. Opiate drug use: a potential contributor to the endocrine and metabolic complications in human immunodeficiency virus disease. *Clin Infect Dis* 2003;37 (suppl 2): S132-6.
- 237.- Christeff N, Gherbi N, Mammes O et al. Serum cortisol and DHEA concentrations. *Psychoneuroendocrinology*. 1997;22 (Suppl 1):11-18.
- 238.- De la Torre B, Von Krogh G, Svensson M, Holmberg V. Blood cortisol and dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) levels and CD4 T cell counts in HIV infection. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15:87-90.
- 239.- Malone JL, Oldfield EC, Wagner KF et al. Abnormalities of morning serum cortisol levels and circadian rhythms of CD4 lymphocytes counts in human immunodeficiency virus type 1-infected adult patients. *J Infect Dis*. 1992;165:185-187.
- 240.- Clerici M, Bevilacqua M, Vago T, Villa ML, Shearer GM, Norbiato G. An immunoendocrinological hypothesis of HIV infection. *Lancet*. 1994;343:1552-1553.
- 241.- Clerici M, Trabattoni D, Piconi S et al. A possible role for the cortisol/anticortisols imbalance in the progression of human immunodeficiency virus. *Psychoneuroendocrinology*. 1997;22 (Suppl 1):27-31.
- 242.- Chen CC, Parker CR Jr. Adrenal androgens and the immune system. *Semin Reprod Med* 2004;22:369-377.
- 243.- Miller KK, Daly PA, Sentochnik D et al. Pseudo-Cushing's syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 1998;27:68-72.

- 244.- Nunez EA, Christeff N. Steroid hormones, cytokines, lipids and metabolic disturbances in HIV infection. In: The endocrinology and metabolism of HIV infection. Norbiato G, editor. London: Baillière Tindall;1994:803-24.
- 245.- Christeff N, de Truchis P, Melchior JC, Perrone C, Gougeon ML. Longitudinal evolution of HIV-1-associated lipodystrophy is correlated to serum cortisol:DHEA ratio and IFN- α . Eur J Clin Invest 2002;32:775-84.
- 246.- Collazos J, Mayo J, Martínez E, Ibarra S. Serum cortisol in HIV-infected patients with and without highly active antirretroviral therapy. AIDS 2003;17:123-6.
- 247.- Christeff N, Melchior JC, Mammes O, Gherbi N, Dalle MT, Nunez EA. Correlation between increased cortisol:DHEA ratio and malnutrition in HIV-positive men. Nutrition 1999;15:534-9.
- 248.- Wagner G, Rabkin JG, Rabkin R. Illness stage, concurrent medications, and other correlates of low testosterone in men with HIV illness. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1995;8:204-207.
- 249.- Lefrere JJ, Laplanche JL, Vittecoq D, Villett JM, Fiet J, Modai J, Creux C. Hypogonadism in AIDS. AIDS. 1988;2:135-136.
- 250.-Newshan G, Taylor B, Gold R. Sexual function in ambulatory men with HIV/AIDS. Int J STD AIDS. 1998;672-6.
- 251.- Arver SA, Sinha-Hikim J, Beall G et al. Serum dihydrotestosterone and testosterone levels in human immunodeficiency virus-infected men with and without weight loss. J Androl. 1999;20:611.

- 252.- Dobs AS, Few WL, Blackman MR et al. Serum hormones in men with human immunodeficiency virus-associated wasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4108.
- 253.- Brockmeyer NH, Kreuter A, Bader A, Seemann U, Reimann G. Prevalence of endocrine dysfunction in HIV-infected men. *Horm Res.* 2000;54:294-295.
- 254.- Biglia A, Blanco JL, Martínez E et al. Gynecomastia among HIV-infected patients is associated with hypogonadism: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2004;39:1514-1519.
- 255.- Poretsky L, Can S, Zumoff B. Testicular dysfunction in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism.* 1995;44:946-953.
- 256.- Woole PD, Hamill RW, Mc Donald IV, Lee E, Kelly M. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:444-450.
- 257.- Goussis O, Pardridge WM, Jull HL. Critical illness and low testosterone: effects of human serum on testosterone transport into rat brain and liver. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:710-714.
- 258.- Morley JE, Melmed S. Gonadal dysfunction in systemic disorders. *Metabolism.* 1979;28:1051-1073.
- 259.- Veldhuis JD, Iranmanesh A, Evans WS, Lizalalde G, Thorner MO, Vance ML. Amplitude suppression of the pulsatile mode of immunoradiometric luteinizing hormone release in fasting-induced hypoandrogenemia in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:587-593.

- 260.- Cameron JL, Weltzin TE, Mc Conaha C, Helmreich DL, Kaye WH. Slowing of pulsatile luteinizing hormone secretion in men after forty-eight hours fasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:35-41.
- 261.- Engelson ES, Pi-Sunyer FX, Kotler DP. Effect of megestrol acetate therapy on body composition and circulating testosterone concentration in patients with AIDS. *AIDS.* 1995;9:1107-1108.
- 262.- Ferreiro J, Vinters HV. Pathology of the pituitary gland in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Pathology.* 1988;20:211-215.
- 263.- Mendelson JH,, Meyer RE, Ellingboe J, Mirin SM, Mc Dougle M. Effects of heroin and methadone on plasma cortisol and testosterone. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;195:296-302.
- 264.- Mylonakis E, Koutkia P, Grinspoon S. Diagnosis and treatment of androgen deficiency in human immunodeficiency virus-infected men and women. *Clin Infect Dis.* 2001;3:857-864.
- 265.- Bhasin S, Singh A, Javanbakht M. Neuroendocrine abnormalities associated with HIV infection. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001 ;30 :749-64.
- 266.- Rietschel P, Corcoran C, Stanley T et al. Prevalence of hypogonadism among men with weight loss related to human immunodeficiency virus infection who were receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infc Dis.* 2000;31:1240-1244.
- 267.- Highleyman L. HIV nd hormones. *Beta* 2004;16:34-44.

- 268.- Collazos J, Martínez E, Mayo J, Ibarra S. Sexual dysfunction in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acq Immune Defic Syndr* 2002;31:322-6.
- 269.- Collazos J, Mayo J, Martínez E, Ibarra S. Association between sexual disturbances and sexual hormones with specific antiretroviral drugs. *AIDS* 2002;16:1294-5.
- 270.- Collazos J, Martínez E, Mayo J, Ibarra S. Sexual hormones in HIV-infected patients: the influence of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:934-7.
- 271.- Lamba H, Goldmeier D, Mackie NE, Scullard G. Antiretroviral therapy is associated with sexual dysfunction and with increased serum oestradiol levels in men. *Int J STD AIDS* 2004;15:234-237.
- 272.- Inaba T, Fischer NE, Riddick DS, Stewart DJ, Hidaka T. HIV protease inhibitors saquinavir, indinavir and ritonavir: inhibition of CYP3A4-mediated metabolism of testosterone and benzoxazinorifamycin, KRM-1648, in human liver microsomes. *Toxicol Lett* 1997;93:215-9.
- 273.- Bruni JG, Marshall S, Dibbet JA, Meites J. Effects of hyper and hypothyroidism on serum LH and FSH levels in intact and gonadectomized male and female rats. *Endocrinology*.1965;90:63-69.
- 274.- Schurmeyer TH, Muller V, von zur Muhlen A, Schmidt RE. Endocrine testicular function in HIV-infected uotpatients. *Eur J Med Res*. 1997;2:275-281.
- 275.- Codley GO, Loveless MO, Nelson HD, Coodley MK. Endocrine function in the HIV wasting syndrome. *J Acq Immune Defic Syndr* 1994;7:46-51.

- 276.- 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.
- 277.- Suttman U, Ockenga J, Selberg O, Hoogestraat L, Deicher H, Muller 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.
- 278.- Linden CP, Allen S, Serufilira A et al. Predictors of mortality among HIV-infected women in Kigali, Rwanda. *Ann Intern Med.* 1992;116:320.
- 279.- Wagner GL, Rabkin JG, Rabkin R. Testosterone as a treatment for fatigue in HIV men. *Gen Hosp Psychiatry.* 1998;20:209-213.
- 280.- Grinspoon S, Corcoran C, Stanley T et al. Effects of hypogonadism and testosterone administration on depression indices in HIV-infected men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:60-65.
- 281.- Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin R. A double-blind, placebo controlled trial of testosterone therapy for HIV-positive men with hypogonadal symptoms. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:141-147.
- 282.- Dobs AS. Androgen therapy in AIDS wasting. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998;12:379-390.
- 283.- Grinspoon S, Corcoran C, Anderson E, Hubbard J, Stanley T, Basgoz N, Klibanski A. Sustained anabolic effects of long-term androgen administration in men with AIDS wasting. *Clin Infect Dis.* 1999;28:634-636.
- 284.- Malcom JA, Sutherland DC. HIV and nutrition. *The Lancet* 1991;338:760.

- 285.- O`Sullivan P, Linke RA, Dalton S. Evaluation of body weight and nutritional status among AIDS patients. *Brief Communications* 1985;85:148-9.
- 286.- Anabwani G, Navario P. Nutrition and HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: an overview. *Nutrition* 2005;21:96-99.
- 287.- Kotler DP, Wang J, Pierson RN. Body composition studies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr* 1985;42: 1255-65.
- 288.- 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;57:15-9.
- 289.- Salomon J, De Truchis P, Melchior JC. Nutrition and HIV infection. *Br J Nutr* 2002;87 (Suppl 1):S111-S119.
- 290.- Grunfeld C, Feinglod KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:329-37.
- 291.- Süttman U, Ockenga J, Hoogestraat L et al. Resting energy expenditure and weight loss in human immunodeficiency virus-infected patients. *Metabolism* 1993;42:1173-9.
- 292.- Süttman U, Ockenga J, Selberg O, Hoogestraat L, Deicher H, Muller M. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995;8:239-46.

- 293.- Chlebowski R, Grosvenor M, Bernhard N, Morales L, Bulcavage L. Nutritional status, gastrointestinal dysfunction, and survival in patients with AIDS. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1288-93.
- 294.- Thiebaut R, Malvy D, Marimoutou C, Davis F. Anthropometric indices as predictors of survival in AIDS adults. Aquitaine Cohort, France, 1985-1997. Groupe d-epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA). *Eur J Epidemiol* 2000;16:633-9.
- 295.- Palenicek J, Graham N, He Y et al. Weight loss prior to clinical AIDS as a predictor of survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995;10:366-73.
- 296.- Wheeler D, Gibert C, Launer C et al. Weight loss as a predictor of survival and disease progression in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998;18: 80-5.
- 297.- Graham NMH, Munoz A, Bacellar H et al. Clinical factors associated with weight loss related to infection with human immunodeficiency virus type 1 in the multicenter AIDS cohort study. *Am J Epidemiol* 1993;137:439-46.
- 298.- 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, 1985-97. In: abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-july 3, 1998; Geneva. Abstract 42342.
- 299.- Yarasheski K, Zachwieja J, Gischler J et al. Increased plasma Gln and Leu R(a) and inappropriately low muscle protein synthesis rate in AIDS wasting. *Am J Physiol* 1998;275:E577-E83.
- 300.- Grinspoon S, Corcoran C, Rosenthal D et al. Quantitative assessment of cross-sectional muscle area, functional status and muscle

strenght in men with the AIDS wasting syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 201-6.

301.- De Luis DA, Aller R, Bachiller P, Gonzalez M, Martin J, Izaola O. Influence of hormonal status and oral intake on phase angle in HIV-infected men. *Nutrition* 2004;20:731-734.

302.- Keusch GT, Thea DM. Malnutrition in AIDS. *Med Clin North Am* 1993;77:795-814.

303.- Thommessen M, Rundberget J. Nutritional counseling to patients with HIV infection. Can nutritional intervention prevent, expose o relieve symtoms in HIV-positive persons? *Tidsskr Nor Laegeforen* 1993;113:324-6.

304.- McKinley MJ, Goodman J, Lesser ML, Salbe AD. Improved body weigth status as a result of nutrition in adult, HIV positive outpatients. *Am Diet assoc* 1994;94:1014-7.

305.- Batterman MJ, Garsia R, Greenop P. Prevalence and predictors of HIV-associated wieght loss in the era of highly active antiretroviral therapy. *In J STD AIDS* 2002;13:744-7.

306.- 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;17:411-18.

307.- Lyles RH, Tang AM, Smit E et al. Virologic, immunologic, and immune activation markers as predictors of HIV-associated weight loss prior to AIDS. *AIDS* 1999;22:394.

- 308.- Shikuma CM, Zackin R, Sattler F et al. Changes in weight and lean body mass during highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1223-1230.
- 309.- Echeverria PS, Jonnalagadda SS, Hopkins BL, Rosenbloom CA. Perception of quality of life of persons with HIV/AIDS and maintenance of nutritional parameters while on protease inhibitors. *AIDS Patient Care STDs* 1999;13:427-33.
- 310.- Shevitz AH, Knox TA. Nutrition in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:1769-75.
- 311.- Wanke CA, Silva M, Knox T et al. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;31:803-5.
- 312.- Knox TA, Zafonte-Sanders M, Fields-Gardner C, Moen K, Johansen D, Paton N. Assessment of nutritional status, body composition, and human immunodeficiency virus-associated morphologic changes. *Clin Infect Dis* 2003;36 (suppl 2):S63-S68.
- 313.- Fields-Gadner C, Fergusson P; American Dietetic Association; Dietitians of Canada. Nutrition intervention in the care of persons with human immunodeficiency virus infection: position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada. *Can J Diet Pract Res* 2004;65:132-135.