

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y diabetes mellitus tipo 2

Anna Llenas Martínez¹, María Queralt Lorente Márquez²

Médico de familia. ¹Área Básica de Salud de Tárrega (Lérida). ²Equipo de Atención Primaria de Navàs-Balsareny (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) califica la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como un importante problema de salud pública. A finales de 2016 había aproximadamente 36,7 millones de personas infectadas, y se produjeron 1,8 millones de nuevos diagnósticos, la mayoría en el África subsahariana.

España es uno de los países de Europa occidental con mayor incidencia de VIH. En 2017 se registró una tasa de 7,26/100 000 habitantes de nuevos diagnósticos, y se estima que actualmente viven en nuestro país entre 130 000 y 160 000 personas con VIH¹.

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral (TAR) en los años noventa, el curso y pronóstico de esta infección ha cambiado mucho, ya que ha pasado de ser una infección subaguda de elevada mortalidad a una enfermedad crónica².

No obstante, el estado de inflamación crónico secundario al VIH, la «inmunosenescencia» o deterioro precoz del sistema inmunitario, la presencia de coinfecciones y la exposición prolongada a TAR dan lugar a un aumento de la fragilidad de estos pacientes, a un envejecimiento precoz, a una mayor vulnerabilidad a los factores de riesgo cardiometabólicos y a una disminución de la esperanza de vida de entre 10 y 15 años respecto a la de la población general. La patología crónica es la principal causa de hospitalización y muerte de estos pacientes en nuestro medio^{2,3}.

Por todo ello, hoy en día estas personas requieren un enfoque multidisciplinar e integral de la patología crónica y de los factores de riesgo cardiovascular asociados^{3,4}.

DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL PACIENTE CON VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad mundial con una prevalencia global del 6,6 % según datos de la International

Diabetes Federation (IDF), y del 13,8 % en nuestro país⁵. Es una enfermedad sistémica y un importante factor de riesgo para el desarrollo de patología cardiovascular, tanto en la población general como en la población con VIH.

La alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono en forma de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o DM tipo 2 (DM2) es elevada en esta población, con una incidencia de DM2 hasta cuatro veces mayor que en personas seronegativas, y con una prevalencia que varía de un 2,5 a un 10,5 % según los estudios. También se ha relacionado la exposición acumulada a TAR con el aumento de la incidencia de DM2^{6,7}.

Las alteraciones en el metabolismo de la glucemia constituyen un importante factor de riesgo para el desarrollo de patología cardiovascular. Por este motivo, diferentes sociedades científicas han realizado documentos de consenso sobre el manejo de la DM2 en el paciente con VIH.

Fisiopatología y factores de riesgo

La etiología de la hiperglucemia en el paciente con VIH es multifactorial: intervienen factores relacionados con la propia infección y con su tratamiento, así como factores individuales de cada persona^{8,9}.

Factores clásicos de riesgo de diabetes mellitus

Los factores clásicos de riesgo de DM son los mismos que para la población seronegativa (edad avanzada, sexo masculino, índice de masa corporal elevado, raza, etc.).

Factores relacionados con el virus de la inmunodeficiencia humana

Pese a la disminución de la carga viral con el tratamiento, la infección por el VIH provoca una activación inmunitaria

crónica que da lugar a la secreción continuada de citosinas como el factor de necrosis tumoral α e interleucinas 6 y 1B, que afectan al metabolismo de la glucosa y contribuyen a la resistencia a la insulina^{8,9}.

Algunas proteínas propias del VIH (Tat y Vpr) también aumentan la secreción de citosinas, bloquean la absorción de ácidos grasos libres por los adipocitos y disminuyen la translocación del receptor GLUT-4 (*glucose transporter type 4*), relacionado con el transporte de glucosa al medio intracelular, lo que contribuye al aumento de la resistencia periférica a la insulina. Presentar unos valores más bajos de CD4 también se ha relacionado con una mayor resistencia a la insulina.

Por otro lado, este estado de inflamación crónica altera también la barrera intestinal, haciéndola más permeable al paso de bacterias y modificando la composición de la microbiota. En los últimos años se ha documentado que la composición de la microbiota tiene un peso muy importante en el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucemia y de la obesidad^{8,9}.

Coinfección por el virus de la hepatitis C

La prevalencia de DM2 se eleva de un 2,8 a un 5,8 % en la población con VIH si estos pacientes presentan coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), debido al aumento del factor de necrosis tumoral α intrahepático y a la esteatosis hepática secundaria a la inflamación⁸⁻¹⁰.

Lipodistrofia

Este síndrome se caracteriza por la lipoatrofia de la grasa subcutánea periférica y la acumulación central (abdominal y visceral). La acumulación de grasa visceral activa la secreción de citocinas inflamatorias que contribuyen a la resistencia a la insulina. Hay varios factores relacionados con el riesgo de lipodistrofia, como el sexo, la edad o el índice de masa corporal previa al inicio del tratamiento y el TAR. Dentro de los TAR, los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) y los inhibidores de la proteasa (IP) son los más importantes que se deben tener en cuenta, sobre todo la **estavudina** y la **zidovudina**^{8,11}.

Fármacos

Los ITIAN producen toxicidad mitocondrial por la inhibición de la ADN- γ -polimerasa, que daña el tejido hepático, muscular y adiposo y contribuye a la lipoatrofia y a la resis-

tencia a la insulina. El riesgo es más elevado con la **estavudina**, pero también se ha descrito con zidovudina^{8,10,12}.

El efecto de los IP sobre la resistencia a la insulina y la hiperglucemia ya fue descrito en 1998 por la Food and Drug Administration (FDA), que realizó una alerta con indinavir y el desarrollo de DM2. Este grupo farmacológico contribuye a la resistencia a la insulina por la inhibición del transportador GLUT-4, que realiza la entrada de glucosa en la célula en el tejido muscular y adiposo. No todos los IP tienen el mismo efecto sobre el metabolismo de la glucosa, ya que el amprenavir no afecta al GLUT-4, por lo que su efecto es mínimo sobre la sensibilidad periférica a la insulina^{7,8,12}.

Hasta el momento no hay conocimiento de que el resto de familias farmacológicas disponibles aumenten el riesgo de DM en personas con VIH.

Otros factores

Consumo de tóxicos (alcohol, tabaco, cannabis, etc.), psicofármacos, coinfecciones por virus hepatotropos diferentes al VHC (que son más frecuentes en esta población), etc.

Diagnóstico

Las guías actuales de la European AIDS Clinical Society (EACS) y la American Diabetes Association (ADA) recomiendan^{4,13,14}:

- Determinación de la glucosa basal en el momento del diagnóstico del VIH, previo al inicio del TAR, a los tres y seis meses de tratamiento y siempre que haya un cambio farmacológico.
- Determinación anual.
- Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG):
 - Si existen factores de riesgo para DM2: antecedentes familiares de DM2, obesidad, síndrome metabólico o coinfección por el VHC.
 - Cuando hay un resultado de glucemia basal alterado.

A diferencia de las personas seronegativas, la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) no se recomienda como medida de diagnóstico, porque subestima el valor real de glucemia en sangre en estos pacientes como consecuencia de varios factores: un mayor volumen corpuscular medio por el tratamiento con ciertos TAR (**abacavir**, **zidovudina** o **estavudina**), valores bajos en sangre de haptoglobina, niveles bajos de CD4 y el recambio rápido de eritrocitos que disminuye en el tiempo en que la hemoglobina puede ser glucosilada¹⁵.

Los criterios diagnósticos para DM son similares a los de la población general^{4,14}:

- Glucemia basal: ≥ 126 mg/dl en dos determinaciones.
- HbA_{1c}: $\geq 6,5$ %.
- TTOG con glucemia a las 2 horas superior a 199 mg/dl.

Las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) plantean utilizar un punto de corte de HbA_{1c} del 5,8 % por su mayor sensibilidad y especificidad⁴, aunque esto no ha sido aprobado por el resto de sociedades.

La detección de las complicaciones se hace con el seguimiento de albuminuria y fondo de ojo anualmente.

Objetivos de control

El objetivo de control metabólico es similar al de la población general. Se recomienda una HbA_{1c} inferior o igual al 7 %, individualizando según edad, esperanza de vida, comorbilidades y riesgo de hipoglucemias.

Idealmente, la glucemia preprandial debe ser inferior a 130 mg/dl (7,2 mmol/l) y la posprandial debe ser inferior a 180 mg/dl (10 mmol/l)^{4,13}.

Tratamiento

El tratamiento no difiere del de las personas seronegativas, salvo en algunas consideraciones que se deben tener en cuenta.

El primer paso es la educación diabetológica y los cambios en los hábitos de vida.

Si tras esto no se consigue un buen control metabólico, el tratamiento de primera línea, salvo contraindicaciones, es la **metformina**, fármaco del grupo de las biguanidas que mejora la resistencia periférica a la insulina. Es un medicamento seguro, pero en el paciente con VIH puede empeorar la lipotrofia por la pérdida de peso; aumenta el riesgo de acidosis láctica en combinación con fármacos de la familia ITIAN (en particular, zidovudina, didanosina y estavudina); se debe ajustar la dosis de metformina si se administra junto con dolutegravir, ya que aumenta sus niveles plasmáticos; y existe riesgo de toxicidad renal en la administración conjunta con tenofovir^{3,4,14}.

Como segundo escalón terapéutico existen varias opciones igualmente válidas:

- La **pioglitazona** (tiazolidinediona) es un buen fármaco en casos de lipotrofia, dado que aumenta el

depósito de grasa periférica. No obstante, se debe tener en cuenta el mayor riesgo de fractura osteoporótica, el cáncer de vejiga y el riesgo de descompensación de insuficiencia cardíaca.

- Las **sulfonilureas** no se consideran fármacos de elección, ya que el mecanismo principal de la DM2 en el VIH es la resistencia periférica a la insulina. Se reservan para pacientes no obesos con hiperglucemia grave. Se debe tener precaución cuando se administran conjuntamente con inductores o inhibidores del citocromo P450 2C9 como ritonavir (inductor) o efavirenz (inhibidor).

El resto de grupos farmacológicos se ha estudiado poco en el paciente con VIH. Las incretinas (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, los análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2) son una opción interesante, dadas las pocas interacciones con el TAR, la disminución de peso y los resultados positivos en mortalidad cardiovascular, pero sin evidencia aún en la literatura en el paciente con VIH¹⁶.

Finalmente, si no es posible el control con combinaciones de hipoglucemiantes orales, si la hiperglucemia es grave (HbA_{1c} superior al 9 %) o bien se trata de una DM tipo 1, se recomienda la insulino terapia con las mismas pautas que en la población sin VIH^{3,4}.

Cabe recordar que el paciente con VIH y DM2 requiere un abordaje multifactorial de los diferentes factores de riesgo cardiovascular asociados (presión arterial, dislipemia, función renal), educación en los hábitos de vida y abandono del hábito tabáquico.

CONCLUSIONES

- La DM es hasta cuatro veces más frecuente entre la población con infección por VIH y TAR.
- El mecanismo patogénico es multifactorial y el TAR es uno de los principales factores etiológicos que se deben tener en cuenta.
- Se recomienda determinar una glucemia basal en el momento del diagnóstico de la infección, al inicio de TAR, en cada cambio de tratamiento y cada 6-12 meses una vez estabilizado el tratamiento.
- El TTOG se debería hacer a todas las personas con VIH y factores de riesgo para DM2, así como en aquellos casos con glucemia basal alterada.

- La HbA_{1c} no sirve como medida de cribado en los pacientes con VIH, ya que subestima los valores de glucemia en plasma.
- El objetivo de control metabólico es el mismo que para la población general, teniendo en cuenta la edad y las comorbilidades asociadas.
- El algoritmo terapéutico es el mismo que en la población seronegativa. La metformina es la primera opción farmacológica excepto en pacientes con lipoatrofia marcada, riesgo de acidosis láctica o enfermedad renal.
- Tras la metformina puede utilizarse cualquier otro grupo farmacológico en función de las características del paciente.
- La insulina se reserva para pacientes con DM2, hiperglucemia grave o mal control metabólico pese a un tratamiento oral óptimo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España 2017. Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH. Registro nacional de casos de SIDA. Madrid: Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación-Centro Nacional de Epidemiología-ISCIII; 2018. Disponible en: URL: http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf. Último acceso: 17 de julio de 2019.
2. Hodes RJ, Sierra F, Austad SN, Epel E, Neigh GN, Erlandson KM, et al. Disease drivers of aging. *Ann NY Acad Sci* 2016;1386:45-68.
3. Rodríguez RP, Puerto MJG, Dueñas C, Candela CG, Estrada V, Villar NGP, et al. Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33:40.e1-40.e16.
4. European AIDS Clinical Society (EACS). Guía clínica. Versión 9 de octubre de 2017. European AIDS Clinical Society Soc; 2017. Disponible en: <https://www.eacsociety.org/files/guidelines-9.0-spanish.pdf>. Último acceso: 11 de julio de 2019.
5. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
6. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:105-14.
7. Avari P, Devendra S. Human immunodeficiency virus and type 2 diabetes. *London J Prim Care (Abingdon)* 2017;9:38-42.
8. Hulgán T. Factors associated with insulin resistance in adults with hiv receiving contemporary antiretroviral therapy: a brief update. *Curr HIV/AIDS Rep* 2018;15:223-32.
9. Pedro MN, Rocha GZ, Guadagnini D, Santos A, Magro DO, Assalin HB, et al. Insulin resistance in HIV-patients: causes and consequences. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:1-10.
10. Araujo S, Bañón S, Machuca I, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Casado JL. Prevalence of insulin resistance and risk of diabetes mellitus in HIV-infected patients receiving current antiretroviral drugs. *Eur J Endocrinol* 2014;171:545-54.
11. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Mesquita J, Matos MJ, Madureira AJ, et al. Lipodystrophy defined by Fat Mass Ratio in HIV-infected patients is associated with a high prevalence of glucose disturbances and insulin resistance. *BMC Infect Dis* 2012;12:1-10.
12. Fleischman A, Johnsen S, Systrom DM, Hrovat M, Farrar CT, Frontera W, et al. Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:1666-73.
13. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S4-128. Disponible en: care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1. Último acceso: 25 de julio de 2019.
14. Monroe AK, Glesby MJ, Brown TT. Diagnosing and managing diabetes in HIV-infected patients: Current concepts. *Clin Infect Dis* 2015;60:453-62.
15. Slama L, Palella FJ, Abraham AG, Li X, Vigouroux C, Pialoux G, et al. Inaccuracy of haemoglobin A1c among HIV-infected men: effects of CD4 cell count, antiretroviral therapies and haematological parameters. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3360-7.
16. Han JH, Gordon K, Womack JA, Gibert CL, Leaf DA, Rimland D, et al. Comparative effectiveness of diabetic oral medications among HIV-infected and HIV-uninfected veterans. *Diabetes Care* 2017;40:218-25.