DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE ALTERACIONES METABÓLICAS Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

(Febrero 2014)

Grupo de expertos del Grupo de estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de sida (GeSIDA)

GEAM
Grupo de Estudio sobre Alteraciones Metabólicas y Comorbilidades

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

GeSIDA
GRUPO DE ESTUDIO DEL SIDA-SEIMC

COMITÉ DE REDACCIÓN

COORDINADORES

Rosa Polo Rodríguez. *Especialista en Medicina Interna. Secretaría Plan Nacional sobre el Sida. Madrid*

María José Galindo Puerto. *Especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Universitario. Valencia*

Esteban Martínez Chamorro*. Especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas Hospital Clinic. Barcelona*

REDACTORES

Carlos Dueñas. *Especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna/Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Burgos*

Carmen Gómez Candela. *Especialista en Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario La Paz de Madrid*

Vicente Estrada. *Especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid*

Noemí GP Villar. *Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de La Paz. Madrid*

Jaime Locutura*. Especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna/Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Burgos*

Ana Mariño. *Especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol.*

Javier Pascua*. Especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas Complejo Hospitalario de Cáceres.*

Rosario Palacios. *Especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.*

Miguel Ángel Von Wichmman*. Especialista en Medicina Interna Unidad de Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario de Donostia. San Sebastian*

REVISORES

Julia Álvarez. *Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá Henares, Madrid*

Victor Asensi. *Especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo*

José Lopez Aldeguer*. Especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario La Fe. Valencia*

***Fernando Lozano**. Especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Valme, Sevilla*

***Eugenia Negredo**. Especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Fundació Lluita contra la Sida. Hospital Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona.*

***Enrique Ortega**. Especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Valencia*

***Enric Pedrol**. Especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Figueres. Gerona.*

***Félix Gutiérrez**. Especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Elche.*

***Jesús Sanz Sanz.** Especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid*

***Al final del documento se expone el conflicto de intereses de los autores.**

Agradecimientos: *El Plan Nacional sobre el sida y la Junta directiva de Gesida agradecen las aportaciones y opiniones de Adrián Curran y a Juan Emilio Losa.*

INDICE:

Abreviaturas utilizadas……6

1. Introducción …… 8

1.1. Objetivos y alcance del documento…… 8

1.2. Metodología…… 8

2. Evaluación clínica……11

3. Estilo de vida saludable……14

4. Alteraciones de la Distribución de la Grasa Corporal…… 21

5. Alteraciones del Metabolismo hidrocarbonado……25

6. Alteraciones del Metabolismo lipídico……31

7. Hipertensión Arterial……41

8. Riesgo cardiovascular……48

9. Disfunción sexual y Alteraciones hormonales……52

9.1. Disfunción sexual……52

9.2. Alteraciones hormonales……56

10. Repercusión hepática de las alteraciones metabólicas……57

Abreviaturas utilizadas

3TC	*Lamivudina*
ABC	*Abacavir*
ARAII	*Antagonistas de receptores de angiotensina II*
ARV	*Antirretrovirales*
ATV/r	*Atazanavir/ritonavir*
CKD/EPI	*Creatinine equation*
CNPT	*Comité Nacional para la prevención del tabaquismo*
CT	*Colesterol total*
ddI	*Didanosina*
DEXA	*Absorciometría radiológica dual*
DM	*Diabetes mellitus*
DM2	*Diabetes mellitus tipo 2*
DRV/r	*Darunavir/ritonavir*
DS	*Disfunción sexual*
d4T	*Estavudina*
ECG	*Electrocardiograma*
ECV	*Enfermedad cardiovascular*
FDA	*Agencia para la administración de alimentos y medicamentos*
EFV	*Efavirenz*
ETV	*Etravirina*
FPV/r	*Fosamprenavir/ritonavir*
FRCV	*Factores de riesgo cardiovascular*
GBA	*Glucemia basal alterada*
GLP-1	*Péptido similar al glucagón tipo 1*
GOT	*Glutámico oxalacética*
GPT	*Glutámico pirúvica*
HbA1c	*Hemoglobina glicosilada*
HDL	*Lipoproteinas de alta densidad*
MDRD	*Modification of diet in renal disease*
HTA	*Hipertensión arterial*
IDPP4	*Inhibidores de la dipeptidil peptidasa*
IECA	*Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina*
IMC	*Indice de masa corporal*
IP	*Inhibidores de la proteasa*
ITIAN	*Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos*
ITINN	*Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos*
LA	*Lipoatrofia*
LDL	*Lipoproteinas de baja densidad*
LPV/r	*Lopinavir/ritonavir*
MAPA	*Monitorización ambulatoria de la presión arterial*
NCEPIII	*National Cholesterol Education Program*
NVP	*Nevirapina*
OMS	*Organización mundial de la salud*
PA	*Presión arterial*

RAL	*Raltegravir*
RCV	*Riesgo cardiovascular*
RMN	*Resonancia magnética nuclear*
RPV	*Rilpivirina*
SEPAR	*Sociedad española de neumología torácica*
SOG	*Sobrecarga oral de glucosa*
TA	*Tensión arterial*
TAD	*Tensión arterial diastólica*
TAR	*Tratamiento antirretroviral*
TAS	*Tensión arterial sistólica*
TDF	*Tenofovir*
TG	*Triglicéridos*
VCM	*Volumen corpuscular medio*
VIH	*Virus de la inmunodeficiencia humana*
VLDL	*Lipoproteina de muy baja densidad*
ZDV	*Zidovudina*

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Objetivos y alcance del documento

La importancia de las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, lipídico, y su repercusión en aparatos y sistemas en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) requiere de un estudio particularizado y una actualización continuada.

El objetivo del presente documento es aportar información práctica desde el punto de vista asistencial, relativo a las principales alteraciones metabólicas que se producen en la infección por el VIH con el fin de proporcionar estrategias de tratamiento adecuadas a cada paciente y servir de herramienta de consulta para todos los profesionales que atienden a pacientes con infección por el VIH y que pueden presentar o presentan alguna de las alteraciones metabólicas recogidas en este documento.

El documento va dirigido a todos aquellos profesionales que trabajan en la práctica clínica en el ámbito del VIH.

Con el fin de evitar y/o minimizar los posibles conflictos de intereses, las personas que forman el panel de expertos han realizado una declaración formal de intereses que se encuentra al final del documento.

1.2. Metodología

Para la elaboración de este documento se constituyó un grupo de expertos compuesto por especialistas en medicina interna, endocrinología y nutrición y pediatría con experiencia en el ámbito del VIH, actuando tres miembros del panel como coordinadores. Cada miembro del panel ha aceptado participar de forma voluntaria y altruista.

Cada redactor realiza una revisión de la evidencia científica (última revisión diciembre de 2013) disponible de cada uno de los aspectos que se incluyen en el documento y, con ella, escribe su capítulo que es discutido y revisado por el revisor asignado. Una vez compilado el documento se remite a todos los miembros del panel para su discusión. Posteriormente, se realiza una reunión de consenso de todo el panel y se somete a la revisión externa exponiéndose durante un periodo de tiempo en la Web de las entidades promotoras para que los profesionales a los que va dirigido y

cualquier persona interesada pueda sugerir matices o cambios decidiendo el panel "a posteriori" su inclusión o no.

Para la valoración de la calidad de la evidencia y la graduación de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations) (Tabla 1)[1].

Para la elaboración de los capítulos se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Medline, Pubmed, UpToDate, Web of Science, Registro Cochrane y MD Consult incluyendo artículos hasta enero de 2014.

Está prevista la actualización del presente documento con carácter bianual siendo cada uno de los autores responsable de realizar su capítulo.

Tabla 1. Fuerza de las recomendaciones y calidad de evidencias según el sistema GRADE[1-5]

Fuerza de recomendación y calidad de evidencia	***Claridad de balance entre efectos deseables e indeseables***	***Calidad Metodológica de Apoyo a la Evidencia (ejemplos)***	***Implicaciones***
Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia	*Los efectos deseables superan claramente a los indeseables, o viceversa*	*Evidencia consistente, procedente de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) bien realizados, o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales sin sesgos.*	*La recomendación puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias. Es improbable que nueva investigación cambie nuestra confianza en la estimación del efecto*
Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia	*Los efectos deseables superan claramente a los indeseables, o viceversa*	*Evidencia procedente de ECAs con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, problemas metodológicos, indirectos o imprecisos), o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales sin sesgos.*	*La recomendación puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias. Nuevas investigaciones (si se realizan) podrían modificar de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto, y podrían cambiar la estimación.*
Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia	*Los efectos deseables superan claramente a los indeseables, o viceversa*	*Evidencia para, al menos, un evento crítico, procedente de estudios observacionales, ECAs con problemas serios o evidencia indirecta.*	*La recomendación podría cambiar cuando se disponga de evidencia de mayor calidad. Es probable que nuevas investigaciones (si se realizan) modifiquen de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto, y es probable que cambien la estimación.*
Recomendación fuerte, Muy baja calidad de evidencia (aplicable muy raramente)	*Los efectos deseables superan claramente a los indeseables, o viceversa*	*Evidencia para, al menos, un evento crítico, procedente de observaciones clínicas no sistematizadas o evidencia muy indirecta*	*La recomendación podría cambiar cuando se disponga de evidencia de mayor calidad; cualquier estimación del efecto sobre, al menos, un evento crítico es incierta.*

Recomendación débil, *alta calidad de evidencia*	*Los efectos deseables son similares a los indeseables*	*Evidencia consistente, procedente de ECAs bien realizados, o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales sin sesgos.*	*La mejor actitud puede variar dependiendo de las circunstancias del paciente o los valores sociales. Es improbable que nueva investigación cambie nuestra confianza en el efecto estimado.*
Recomendación débil, *moderada calidad de evidencia*	*Los efectos deseables son similares a los indeseables*	*Evidencia procedente de ECAs con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, problemas metodológicos, indirectos o imprecisos), o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales sin sesgos.*	*Es probable que abordajes alternativos puedan ser mejores para determinados pacientes en algunas circunstancias. Es probable que nuevas investigaciones (si se realizan) modifiquen de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto, y que cambien la estimación.*
Recomendación débil, *baja calidad de evidencia*	*Incertidumbre en la estimación de los efectos deseables, daños y consecuencias negativas; Los efectos deseables, daños y consecuencias negativas pueden estar equilibrados.*	*Evidencia para, al menos, un evento crítico, procedente de estudios observacionales, ECAs con problemas serios o evidencia indirecta.*	*Otras alternativas podrían ser igualmente razonables. Es probable que nuevas investigaciones (si se realizan) modifiquen de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto, y es probable que cambien la estimación.*
Recomendación débil, *Muy baja calidad de evidencia*	*Mayor incertidumbre en la estimación de los efectos deseables, daños y consecuencias negativas; Los efectos deseables, daños y consecuencias negativas pueden o no estar equilibrados*	*Evidencia para al menos un evento crítico, procedente de observaciones clínicas no sistematizadas o evidencia muy indirecta*	*Otras alternativas podrían ser igualmente razonables. Cualquier estimación del efecto, al menos para un evento crítico, es muy incierta.*

Referencias

1. *Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al., Going from evidence to recommendations. BMJ. 2008; 336:1049-51.*
2. *Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al., GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008; 336: 924-6.*
3. *Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al., Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. BMJ. 2008; 337:744.*
4. *Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al., Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008; 336:1170-3.G. Guyatt; AD Oxman; E A Akl; R Kunz; G Vist, J Brozek et al. GRADE guidelines: Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. Journal of clinical epidemiology 64 (2011) 383-394*

2. EVALUACION CLINICA.

En la tabla 2 se recogen las recomendaciones de evaluación clínica de un paciente en cuanto a alteraciones metabólicas e infección VIH deben ser las siguientes[1-3]:

1º VISITA	*ANUALMENTE*	*BIENALMENTE*
a. Hª clínica completa, con especial incidencia en antecedentes familiares de diabetes, cardiopatía isquémica e HTA, así como posibles diagnósticos previos de HTA, diabetes o enfermedad vascular o coronaria, y estilo de vida del paciente ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia)***	*Valoración del estilo de vida* ***(Recomendación fuerte, baja calidad de la evidencia***	*ECG y estimación de riesgo cardiovascular* ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia)***
b. Si el paciente ya estaba tomando TAR: Historia de TAR, nadir de CD4 y duración de regímenes previos ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia).***	*Exploración física completa* ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia),*** *con especial énfasis en toma de tensión arterial, índice de masa corporal, circunferencia de cintura evaluación clínica de lipodistrofia.*	
c. Exploración física completa ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia),*** *con especial énfasis en toma de tensión arterial, *índice de masa corporal, circunferencia de cintura evaluación clínica de lipodistrofia**.	*Estudio hematológico y bioquímico general; Triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL; glucemia, sistemático de orina y cociente urinario proteína/creatinina, estimación de filtrado glomerular (MDRD)/ CKD/EPI* ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia),***	
*d. Estudio hematológico y bioquímico general; Triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL; glucemia basal, sistemático de orina, y cociente urinario proteína/creatinina, estimación de filtrado glomerular (MDRD)/ CKD/EPI ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia),***		
*e. ECG; estimación de riesgo cardiovascular**** ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia),***		

f. En casos seleccionados puede ser recomendable medir el índice tobillo- brazo o el grosor íntima-media carotídeo para detectar aterosclerosis subclínica ***(Recomendación débil, alta calidad de la evidencia***		
g. En casos seleccionados puede ser recomendable medir las concentraciones plasmáticas de PCR y/o dímero D para detectar un estado hiperinflamatorio y/o procoagulante mantenido ***(Recomendación débil, moderada calidad de la evidencia).***		

**Con el objetivo de conocer la composición corporal sería conveniente realizar una DEXA en los casos en los que se disponga del mismo. Si no es posible se realizará: Índice de masa corporal, circunferencia de cintura y evaluación morfológica de lipodistrofia.*

*** En general en todos los pacientes pero especialmente en aquellos en los se se prevea utilizar un fármaco con potencial efecto nefrotóxico*

****Siguiendo los sistemas que cada profesional o centro estimen oportunos (escalas de Framingham, Score u otras.*

HTA (Hipertensión arterial). TAR (Tratamiento antirretroviral). ECG (electrocardiograma). HDL (Lipoproteinas de alta densidad). LDL (lipoproteínas de baja densidad). Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Creatinine equation (CKD/EPI)

Referencias

1. *Von Wichmann MA, Locutura J, Blanco JR, Riera M, Suárez-Lozano I, Saura RM, et-al, Grupo de Estudio del Sida (GESIDA). Indicadores de calidad asistencial de GESIDA para la atención de personas infectadas por el VIH/sida. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28(Supl 5):1-88.*
2. *European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. Disponible en: http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guid2/index.html?ml=1.*
3. *Documento de consenso de Gesida/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana . Enero de 2014. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docConsensoTARGesidaPNSAdultos_enero2014.pdf*

3. ESTILO DE VIDA SALUDABLE

Se debe basar en tres aspectos fundamentales, una alimentación saludable, erradicar el hábito del tabaco y realización de ejercicio de forma regular.

Existe evidencia científica sobre la importancia de la modificación de los hábitos de vida en la prevención de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y en la promoción de la salud en pacientes con el VIH. La modificación de los hábitos alimentarios, el sedentarismo y la exposición al tabaco son algunos estilos de vida que influyen sobre los factores de riesgo[1-4].

Los objetivos dependerán del riesgo cardiovascular de cada individuo tomados a partir de una valoración completa del paciente con VIH (Tabla 3).

Tabla 3. Parámetros para evaluar el riesgo cardiovascular del paciente con VIH

Valoración del Paciente con VIH	***Parámetros Clave a Evaluar***
Historia Clínica del Paciente	*Edad, Sexo. Antecedentes familiares de ECV. Tabaquismo y otras drogas*
Valoración Sanitaria	*Tensión Arterial*
Valoración Antropométrica	*Peso, Talla e Índice de Masa Corporal (IMC). Circunferencia de Cintura. Composición corporal. Distribución de la grasa corporal*
Valoración Dietética	*Recordatorio de 24h*. Frecuencia del Consumo de Alimentos. Patrón del Consumo de Alimentos*
Valoración de Actividad Física	*Tipo de ejercicio, tiempo e intensidad.*
Valoración Bioquímica	*Glucosa en ayunas y Hemoglobina Glicosilada (si glucosa basal alterada). Perfil Lipídico en Sangre: Colesterol total, LDL-Colesterol, HDL-Colesterol y ratio CT/HDL-Col. Función renal.*

**Recordatorio 24 horas: Registro de todos los alimentos consumidos el día inmediato anterior*

3.1. Alimentación Saludable

La modificación en la dieta es recomendada para hacer frente a un perfil lipídico alterado que predisponga a la ECV en pacientes con VIH. Las pautas de alimentación saludable deben tener como objetivo suministrar los nutrientes para mantener los procesos metabólicos, mantener un peso adecuado y favorecer el buen estado de salud del paciente.

La alimentación del paciente con VIH debe tener las siguientes características básicas de toda alimentación saludable:

- *Variada. Incluir la mayor diversidad de alimentos posible a fin de mejorar la calidad nutricional de la dieta y alcanzar los requerimientos nutricionales.*
- *Equilibrada. Proporciones adecuadas y adaptada a las necesidades nutricionales de cada paciente. Debe mantener el equilibrio entre las cantidades de cada uno de los nutrientes con respecto a la ingesta energética total (hidratos de carbono del 55-60%, lípidos del 25-30% y 12-15% de proteínas de alto valor biológico). La cantidad de fibra debe oscilar entre 25-30 g/día.*

La dieta mediterránea aporta vitaminas y minerales con gran capacidad antioxidante, ácidos grasos omega-3, fitoquímicos y fitosteroles. Sus componentes modulan los niveles de lipoproteínas lo que mejora la función endotelial y la vasodilatación[5]. Recientemente se ha publicado el efecto beneficioso sobre la mortalidad cardiovascular en pacientes con riesgo elevado con el uso de una dieta mediterránea, rica en aceite de oliva extra virgen y frutos secos[6]

El paciente con infección por el VIH precisa de apoyo nutricional, bien en situaciones de pérdida de peso secundarias a desnutrición, o bien para modificar a través de la dieta las alteraciones metabólicas y de composición corporal.

La práctica de un estilo de vida saludable en la población con VIH, que incluya ejercicio físico regular adaptado a sus condiciones de salud, el abandono de consumo de sustancias tóxicas y unos hábitos de alimentación saludable, pueden conseguir mejorar la calidad de vida del paciente y reducir el riesgo cardiovascular (RCV).

3.2. Tabaquismo

El consumo de tabaco es uno de los principales factores de riesgo individual relacionado con la enfermedad y con riesgo de mortalidad e incluso el consumo pasivo aumenta el riesgo de ECV, respiratoria y neoplásica. El consumo de tabaco incrementa en un 70% el riesgo de morir prematuramente por enfermedades derivadas y es directamente proporcional al tiempo que se lleva fumando, la cantidad de cigarrillos que se fuman a diario, la profundidad de la inhalación y el contenido en nicotina y alquitrán. La nicotina posee una enorme capacidad adictiva, genera síntomas cognitivos, exacerba la actividad adrenérgica, con elevación de la tasa metabólica basal, estimula la secreción de sustancias como la dopamina y la serotonina que actúan en el centro regulador del apetito disminuyendo la ingesta y,

favorece la peroxidación lipídica en el tejido adiposo[7]. Todos estos mecanismos se asocian a la pérdida de peso. La ganancia de peso media al dejar de fumar es de 5-6 Kg atribuible a la falta de nicotina.

De acuerdo con la American Heart Association, el tabaquismo es por sí mismo el mayor factor de riesgo cardiovascular modificable que contribuye a la morbimortalidad prematura[8]. No debemos olvidar que alrededor del 60-80% de los pacientes VIH+ fuman[9].

Riesgos adicionales en las mujeres:

- *La probabilidad de padecer un infarto se multiplica por 10 en mujeres que fuman y utilizan anticonceptivos orales.*
- *Entre las fumadoras, la menopausia se adelanta una media de entre 2 y 3 años con respecto a las mujeres que nunca han fumado.*
- *Aumenta el riesgo de sufrir osteoporosis.*

Una adecuada intervención terapéutica, conductual y/o farmacológica, implica diagnosticar de forma individual y conocer las circunstancias de la conducta adictiva, los estímulos a los que se asocia, los beneficios, a corto y a largo plazo, que aporta o los déficits que cubre, los obstáculos que se oponen al cambio y los recursos disponibles, para que los pacientes sean capaces de afrontar con un mínimo de garantía el éxito del tratamiento[8,10].

Existen diversos métodos aprobados de ayuda en la deshabituación tabáquica que van desde el consejo médico, el uso de parches de nicotina hasta la administración de fármacos como el bupropión y la vareniclina; con ambos fármacos se han descrito hasta un 38%-44% de ceses tabáquicos al año entre pacientes VIH+ similares a las obtenidas entre la población general[9]. Los efectos secundarios especialmente de la vareniclina[11] se dirigen hacia la esfera psiquiátrica por lo que, antes de su uso, se debe investigar si la persona tiene antecedentes de depresión, bipolaridad o esquizofrenia no siendo recomendado en estos casos. Como recomendación general no se debe manejar maquinaria peligrosa y evitar la conducción.

Así mismo, existen diferentes unidades de tabaquismo tanto en hospitales públicos o privados con el objeto de ayudar a los fumadores a dejar el hábito

tabáquico. En 2007 creó la "Quit Line" que tiene por objeto acercar los programas de ayuda para dejar de fumar a las personas que, aun queriendo dejar este hábito, no pueden acudir a las sesiones que se desarrollan en los centros sanitarios. El Centro de Información y Servicios al Ciudadano "Salud Responde" es el encargado de gestionar la Quit Line. Así, cuando un ciudadano hace una llamada al teléfono gratuito 900 850 300 o al 902 505 060 interesándose por este servicio, un operador de "Salud Responde" recopila los datos de la persona que muestra su deseo de dejar de fumar para que, en el menor tiempo posible, uno de los técnicos de las unidades de apoyo al tabaquismo se ponga en contacto.

En relación con los cigarrillos electrónicos todavía no disponemos de información suficiente para poder recomendar con seguridad su uso[12]. La Organización Mundial de la salud (OMS) advierte a los consumidores que no reconoce a las marcas que se autoproclaman como terapia efectiva de reemplazo o se digan reconocidas por este organismo debido a la carencia de estudios rigurosos que demuestren la efectividad del cigarro electrónico como terapia de reemplazo o sus niveles de toxicidad, sin embargo, la OMS no descarta su utilidad conforme se vayan realizando estudios más en profundidad[13].–La Agencia para la administración de alimentos y medicamentos estadounidense (FDA), en un análisis a dos marcas líderes, encontró dos grupos de sustancias dañinas: el dietilenglicol y las nitrosaminas[14]. La Sociedad Española de Neumología torácica (SEPAR) afirma que pueden causar cambios en los pulmones a corto plazo muy parecidos a los que se producen al fumar los cigarros normales.

Según un informe del Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo (CNPT) sus conclusiones son las siguientes: "El cigarrillo electrónico contiene nicotina pero no es dispositivo eficaz para dejar de fumar. Por el contrario puede tener un efecto indeseable de retener a fumadores en el consumo de nicotina y en mantener la dependencia gestual del cigarrillo. El vapor de los cigarrillos electrónicos puede contener sustancias toxicas y nocivas para la salud y no deberían utilizarse en espacios públicos cerrados".
(http://www.cnpt.es/documentacion/publicaciones/89f9fc695301707b7d2f9e2c40b34a3dd1377c9eb122751a317da18dff3d7db2.pdf)

Por el momento en España no existe una normativa nacional relacionada con el uso del cigarrillo electrónico a excepción de su prohibición en centros educativos, sanitarios, transporte público y administraciones públicas.

En la siguiente página web se puede obtener direcciones de apoyo al cese del tabaquismo http://www.cnpt.es/listado-enlaces.asp

3.3. Actividad Física

Existe evidencia científica sobre los efectos negativos inducidos por la ausencia o escasez de ejercicio físico, un inadecuado perfil lipídico o un mal control metabólico o de la presión arterial, relacionados con un estilo de vida sedentario[10,15]

Existe una relación evidente entre la actividad física y la mejora de la salud psicológica relacionada con un mayor nivel de autoestima y reducción de la ansiedad (Tabla 4). Así mismo, las intervenciones dirigidas a lograr la práctica progresiva del ejercicio han demostrado en los pacientes con VIH, mejoras en la función y fuerza muscular, en la redistribución de la grasa y en la función cardiovascular (especialmente con el ejercicio aeróbico) así como en el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina, lo que redunda en una mejora del riesgo cardiovascular (RCV)[9].

Tabla 4. Beneficios psicológicos del ejercicio físico

Aumenta	***Disminuye***
Rendimiento académico	*Absentismo laboral*
Asertividad	*Consumo de alcohol*
Confianza	*Ansiedad*
Estabilidad emocional	*Depresión*
Percepción	*Fobias*
Memoria	*Conductas Psicóticas*
Imagen corporal positiva	*Tensión*
Autocontrol	*Hostilidad*
Bienestar	*Errores en el trabajo*
Eficacia laboral	*Cefaleas*

El Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular recomienda aumentar la actividad física[16] *y su promoción en todos los grupos de edad e incluso los pacientes de alto riesgo deben recibir consejo profesional para realizar actividad física de forma segura y controlada. La prescripción de actividad física, es el proceso por el que un programa de ejercicio es aplicado de forma sistemática e individualizada.*

Como pauta general aceptada por Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica debe realizarse al menos 30 minutos de ejercicio aeróbico al día[16]. Andar ligero, correr, nadar o montar en bicicleta son ejemplos de ejercicio aeróbico.

Recomendaciones

1. *Se recomienda modificar los hábitos de conducta para obtener un estilo de vida saludable* ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia)***
2. *Se recomienda no fumar o abandonar el hábito tabáquico con el objeto de disminuir los efectos sobre la salud.* ***(Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia).***
3. *Se recomienda, como pauta general, realizar al menos 30 minutos de ejercicio aeróbico al día.* ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia).***

Referencias

1. *Food and Drug Administration. FDA Allows Qualifi ed Health Claim to Decrease Risk of Coronary Heart Disease. Avalaible online. Accesed May 26, 2006*
2. *Panagiotakos DB, Pitsavos C, Polychronopoulos E, Chrysohou C, Zampelas A, Trichopoulou A. Can a Mediterranean diet moderate the development and clinical progresion of coronary heart disease? A systematic review. Med Sci Monit 2004; 10:193-8.*
3. *Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G et al. Effect of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Infl ammation in the Metabolic Syndrome. JAMA 2004; 292:1440-6*
4. *A Nationwide Framework for Surveillance of Cardiovascular and Chronic Lung Diseases July 22, 2011.*

   http://www.iom.edu/~/media/Files/Report%20Files/2011/A-Nationwide-Framework-for-Surveillance-of-Cardiovascular-and-Chronic-Lung-Diseases/National%20Surveillence%20Systems%202011%20Report%20Brief.pdf
5. *Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G et al. The Mediterranean diet pattern and its main components are associated with lower plasma concentrations of tumor necrosis factor receptor 60 in patients at high risk for cardiovascular disease. J Nutr. 2012 Jun;142(6):1019-25. doi: 10.3945/jn.111.148726. Epub 2012 Apr 25.*
6. *Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2013 Apr 4;368(14):1279-90)*

7. *Banegas, José R.; Díez-Gañán, Lucía; Bañuelos-Marco, Beatriz; González-Enríquez, Jesús; Villar-Álvarez, Fernando; Martín-Moreno, José M.; Córdoba-García, Rodrigo; Pérez-Trullén, Alfonso; Jiménez-Ruiz, Carlo. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en 2006. Med Clin (Barc) 2011;136(3):97-102.*
8. *Ockene IS, Miller NH. Cigarrette smoking, cardiovascular disease and stroke. A statement for healthcare professional from the American Heart Association. Circulation 1997; 96: 32-43*
9. *Pedrol E, Deig E, Ribell M, Vidal I, García P, Soler A. Uso de bupropión en la deshabituación tabáquica en pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 24: 508-511.*
10. *Task Force on Community Preventive Services. Recommendations to increase physical activity in communities. Am J Prev Med 2002;22(4 Suppl):67-72.*
11. *Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. Int J Clin Pract. 2006;60(5):571-6.*
12. *David B. Abrams Promise and Peril of e-Cigarettes. Can Disruptive Technology Make Cigarettes Obsolete?. JAMA January 8, 2014 Volume 311, Number 2;pp:135-136.*
13. *Grupo de studio de la OMS sobre la reglamentación de los productos del tabaco. Serie de informes técnicos de la OMS. Nº 955. ISBN 978 92 4 120955 7. Nov. 2010.*
14. *FDA and Public Health Experts Warn About Electronic Cigarettes». Food and Drug Administration (US). Consultado el 22 de enero de 2013.*
15. *Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. Annu Rev Public Health 1987;8:253-87.*
16. *Brotons C, Royo-Bordonada MA, Alvarez-Sala et al. Adaptación Española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. Rev Esp Salud Pública, 2004; 78 (4): 435-8*

4. ALTERACIONES DE LA DISTRIBUCIÓN DE GRASA CORPORAL.

Desde el punto de vista morfológico, en el paciente con VIH se producen dos alteraciones importantes: la lipoatrofia (LA) y la acumulación grasa, que probablemente tienen mecanismos patogénicos distintos[1].

Los factores de riesgo para la lipoatrofia son la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) basal y el grupo étnico. La infección por VIH contribuye al desarrollo de Lipoatrofia por la alteración de expresión génica en tejido adiposo, produciendo un incremento de PGC-1a, TNFα, y α-2 microglobulina y un descenso en mRNA de COX-2, COX-4, UCP2, C/EBP-a, PPAR-γ, GLUT4, LPL, leptina, y adiponectina.

En relación con la implicación de los fármacos antirretrovirales (FARV), principalmente los análogos timidínicos (estavudina (d4T), didanosina (ddI) y zidovudina (ZDV) especialmente) (ITIAN), los inhibidores de la proteasa (IP) especialmente los de primera generación y el fármaco efavirenz (EFV) parecen modificar la adipogénesis, promover la lipólisis y la apoptosis de los adipocitos y afectar de forma decisiva las funciones secretoras de las células adiposas. Además, los ITIAN y los IP también favorecen el desarrollo de la resistencia a la insulina[2].

El efecto global de todos estos mecanismos conducirá a una reducción del número o del tamaño de los adipocitos o la combinación de ambos, dando lugar a la aparición de lipoatrofia.

Los mecanismos exactos que conducen a la adiposidad visceral son en gran parte desconocidos, si bien se ha demostrado que los antirretrovirales (ARV) ejercen efectos característicos sobre los depósitos de tejido adiposo visceral y subcutáneo[3,4].

Diagnostico

El diagnostico actualmente, a excepción de en la LA facial, se basa en la realización de Absorciometría Radiológica Dual (DEXA) que es un método objetivo de medida de grasa, barato, popular y tiene baja radiación. Cuantifica la masa grasa por zonas del sujeto (miembros, tronco,…) separándola del resto de tejidos no grasos y sin discriminar compartimentos grasos. Inconvenientes del mismo pueden deberse a corpulencia del sujeto y grado de hidratación. Dado que no todos los centros disponen de DEXA, otros métodos de objetivos de medida del tejido adiposo son la ecografía (especialmente para la LA facial), la bioimpedancia y las medidas antropométricas.

Tratamiento

Una vez que se han instaurado los cambios en el reparto de la grasa son muy difíciles de revertir es por ello que la prevención es la mejor estrategia para evitar su aparición. La prevención se basará en establecer estrategias terapéuticas que incluyan, siempre que sea posible, ITIAN no timidínicos, evitando su uso en aquellos casos en los cuales no se puedan incluir en la pauta terapéutica. A ello hay que añadir la dieta adecuada y hábitos de vida saludable (ejercicio diario, deporte aeróbico, etc.) que no lleven a modificaciones importantes (>5%) del peso[5].

La alternativa quirúrgica no debe obviarse ante el fracaso de las estrategias conservadoras[5,6]. La liposucción ultrasónica se utiliza para el acumulo de grasa cervical dorsal, abdominal y los lipomas localizados. Mejora los resultados de la liposucción convencional, pero tiene riesgo recidiva. La resección quirúrgica se usa en los depósitos de grasa localizada y en reducciones de mama.

La infiltración de sustancias sintéticas o de grasa autóloga se utiliza para corregir la lipoatrofia facial. El efecto es beneficioso para los pacientes en los que la lipoatrofia sea evidente y comporte una carga psicológica y social importante que disminuya su calidad de vida. Son procedimientos técnicamente sencillos y con pocos efectos adversos a excepción de la posibilidad de granulomas, hematomas en la zona de inyección y discreto dolor pasajero y cierto riesgo de infección. Hay diferencias entre la infiltración de grasa o de sustancias sintéticas y a su vez entre las distintas sustancias con respecto a la duración de la reparación y en las necesidades de repetición de la técnica así como de su coste[6]. Sin embargo, y aunque efectivas, se trata sólo de una solución estética que no corrige los cambios metabólicos que han llevado a la alteración del reparto de la grasa.

En el momento actual se ha terminado el "Uso tutelado de la cirugía reparadora para la lipoatrofia facial" puesto en marcha por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad a través del Real Decreto 207/2010, de 26 de Febrero de 2010 con el objeto de incluir como prestación sanitaria gratuíta a nivel nacional, la cirugía reparadora de la lipoatrofia con grasa autóloga o derivados poliacrilamídicos. En la tabla 5 se recoge en manejo del síndrome lipodistrófico.

Tabla 5. Manejo del síndrome lipodistrófico

Síndrome clínico	***Lipoatrofia***	***Lipohipertrofia***
Diagnostico	*DEXA*	
Principal línea de tratamiento	*Prevención*	
Fármacos	*Evitar ITIANs timidínicos*	*No hay evidencias claras*
Vida saludable	*Dieta saludable* *Ejercicio diario*	
Cirugía reparadora	*La infiltración de sustancias sintéticas (ácido poliláctico, poliacrilamidas) o de grasa autóloga.* *El uso de prótesis de silicona para la reparación de lipoatrofia en las nalgas no se recomienda por la frecuente aparición de trastornos tróficos cutáneos.*	*La liposucción ultrasónica se utiliza para el acumulo de grasa cervical dorsal, abdominal y los lipomas localizados. Mejora los resultados de la liposucción convencional, pero tiene una recidiva del 15%.* *La resección quirúrgica se usa en los depósitos de grasa localizada y en reducciones de mama*

Recomendaciones

Diagnóstico

1. *Se recomienda el uso de la DEXA como método diagnóstico de la distribución de la grasa corporal* ***(Recomendación fuerte, baja calidad de la evidencia).*** *En caso de no disponer de DEXA se podrá utilizar en su lugar medidas antropométricas, bioimpedancia y la ecografía* ***(Recomendación débil, alta calidad de la evidencia).***

Prevención

1. *Se recomienda llevar un estilo de vida saludable* ***(Recomendación fuerte, baja calidad de la evidencia).***
2. *Se recomienda evitar los análogos timidínicos en cualquier pauta de TAR* ***(Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia).***

Tratamiento

1. *Se recomienda la cirugía facial reparadora con grasa autóloga o sustancias sintéticas en aquellos pacientes con lipoatrofia* ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia).***
2. *Solo se recomienda la liposucción ultrasónica para corregir el acumulo de grasa cervical dorsal, en los casos en los que se presente una impotencia funcional* ***(Recomendación fuerte, muy baja calidad de la evidencia).***
3. *Se recomienda la resección quirúrgica en los casos de depósitos de grasa localizada* ***(Recomendación fuerte, muy baja calidad de la evidencia).***

Referencias:

1. *Muñoz-Sanz A, Rodriguez-Vidigal FF, Domingo P. Patogénesis de la lipodistrofia y sindromes metabólicos asociados a la infección por el VIH. Med Clin (Barc) 2006 Sep 30;127(12):465-74.*
2. *Domingo P, Estrada V, Lopez-Aldeguer J, Villaroya F, Martinez E. Fat redistribution syndromes associated with HIV-1 infection and combination antiretroviral therapy. AIDS Rev 2012 Apr;14(2):112-23.*
3. *Vidal F, Domingo P, Villarroya F, Giralt M, Lopez-Dupla M, Gutierrez M, et al. Adipogenic/Lipid, Inflammatory, and Mitochondrial Parameters in Subcutaneous Adipose Tissue of Untreated HIV-1-Infected Long-Term Nonprogressors: Significant Alterations Despite Low Viral Burden. J Acquir Immune Defic Syndr 2012 Oct 1;61(2):131-7.*
4. *Torriani M, Fitch K, Stavrou E, Bredella MA, Lim R, Sass CA, et al. Deiodinase 2 expression is increased in dorsocervical fat of patients with HIV-associated lipohypertrophy syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2012 Apr;97(4):E602-E607.*
5. *Polo R, Jose GM, Martinez E, Alvarez J, Arevalo JM, Asensi V, et al. Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006 Feb;24(2):96-117.*
6. *Carey DL, Baker D, Rogers GD, Petoumenos K, Chuah J, Easey N, et al. A randomized, multicenter, open-label study of poly-L-lactic acid for HIV-1 facial lipoatrophy. J Acquir Immune Defic Syndr 2007 Dec 15;46(5):581-9.*

5. ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO

La prevalencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado es mayor en los pacientes con infección por VIH, con un rango que varía entre un 10-25%, y un 5-10% de nuevos diagnósticos de diabetes. La incidencia de diabetes mellitus (DM) es cuatro veces mayor que en población general. (Tabla 6).[1-3]

Tabla 6. Factores generales y específicos relacionados con la aparición de DM

Población general	***Específicos población VIH***
- Edad ≥ 45 años *-Índice de masa corporal ≥ 25 kg/m2* *- Hª familiar en primer grado de DM* *- Falta de actividad física* *- Pertenecer a un grupo étnico con elevado riesgo de DM (afro-americanos o hispanos)* *- Historia de recién nacido con peso > 4,1 Kg* *- Diabetes mellitus gestacional* *- Hipertensión arterial (TA≥ 140/90 mmHg)* *- Dislipemia:* • *Colesterol-HDL ≤ 35mg/dL (0,9 mmol/L) o* • *Triglicéridos ≥ 250 mg/dL (2,8 mmol/L)* *- Diagnóstico previo de GBA* o de ITG** *- Altas dosis de estatinas en población predispuesta*	*- Lipodistrofia* *- Fármacos antirretrovirales:* • *Inhibidores proteasa de 1ª generación* • *Análogos timidínicos* *- Co-infección por virus hepatitis C* *- Uso de pentamidina parenteral* *- Hipogonadismo*

**GBA: glucemia basal alterada; ITG intolerancia a la glucosa o intolerancia hidrocarbonada.*

5.1.- Implicaciones clínicas

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa constituyen un factor de riesgo determinante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, mayor cuanto más tiempo de duración de la hiperglucemia[1]*. En población general, la diabetes es un equivalente coronario*[4]*. Sin embargo, existe controversia en los pacientes con VIH ya que los datos de la cohorte D:A:D no lo confirman*[5]*.*

5.2.- Diagnóstico y tratamiento

A diferencia de población seronegativa[6] se recomienda determinar cifras de glucemia en ayunas en el momento del diagnóstico de la infección por VIH, previo al inicio del tratamiento, a los 3-6 meses de un cambio, y anualmente una vez estabilizado el tratamiento. En caso de glucemia basal alterada (≥100 mg/dl) o diabetes conocida determinar también la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Es cuestionable en menores de 45 años sin factores de riesgo cardiovascular la posibilidad de realizar el cribado cada 3 años. La detección de las complicaciones se hace con el seguimiento de microalbuminuria y fondo de ojo anualmente. Si apareciesen síntomas de polineuropatía en paciente con diabetes de corta evolución, habría que descartar toxicidad por TAR o causas infecciosas como causa más posible.

En los últimos años, se han producido tres grandes cambios en el campo del diagnóstico y del manejo de la diabetes:

1) *Introducción de la HbA1c como un criterio diagnóstico más de DM. (Tabla 7).[6,7]*

Tabla 7. Criterios diagnósticos de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

	Glucosa en ayunas (mg/dL)	*Glucosa 2 h tras SOG75g (mg/dL)*	*HbA1c (%)*
DIABETES	*≥126 ------> o*	*Glu 2 h ≥ 200 o ⟶*	*HbA1c ≥ 6,5%*
GLUCOSA BASAL ALTERADA	*100-125 ------> y*	*Glu 2 h <140*	
INTOLERANCIA A LA GLUCOSA	*<126 -------> y*	*Glu 2h 140-199 o⟶*	*HbA1c 5.7-6.4%*

SOG75 g: sobrecarga oral con 75 g glucosa.

En población VIH, la medición de HbA1c puede infraestimar los valores de glucemia plasmática por el mayor volumen corpuscular medio (VCM) de los hematíes y el uso de abacavir, por lo que los valores de glucemia basal y postprandial alcanzan una mayor significación[8].

2) *La demostración de que el control estricto de los pacientes con alto RCV no supone un beneficio en cuanto a eventos isquémicos sino incluso un aumento de la mortalidad, junto con la evidencia del mayor beneficio de tratar los otros factores de riesgo (dislipemia e hipertensión arterial (HTA)) para reducir mortalidad, ha supuesto una relajación en el objetivo de control glucémico (HbA1c) hasta situarse alrededor de 7%[7] más exigente para pacientes con poco tiempo de evolución y sin complicaciones (HbA1c 6,5%) y menos en pacientes ancianos con riesgo de hipoglucemias asintomáticas y complicaciones micro/macrovasculares asociadas (HbA1c 7.5-8%). Los objetivos son iguales para los pacientes VIH.*

3) *La aparición de nuevos fármacos con un mecanismo de acción mediado por las denominadas hormonas incretinas, en concreto, por el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1): los inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (IDPP4), (orales) y los agonistas del receptor del GLP-1 (aGLP-1, en inyección subcutánea). Si bien existe ya amplia experiencia clínica en población general, su uso en población VIH es muy limitada*[9,10]*. Entre estos últimos, los IDPP4, quizá serían los más indicados por sus menores efectos secundarios*[11] *y posibilidad de uso en insuficiencia renal ajustando dosis.*

El manejo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se esquematiza en la tabla 8. En grandes rasgos, es igual que para población no VIH con algunas consideraciones[12]*.*

Tabla 8. Algoritmo terapéutico del a diabetes (modificación EACS 2013)[12]

DIAGNOSTICO DE DIABETES (HbA1C>6,5%)	
MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA	***METFORMINA (Descartada DM1)***

↓

SI HbA1C >7 % : ASOCIAR 2º FÁRMACO				
SULFONILUREAS	***INHIBIDORES DPP4****	***ANALOGOS RECEPTORES GLP-1****	***PIOGLITAZONA***	***INSULINA BASAL***

↓

SI PERSISTE HbA1C >7 %: ASOCIAR 3º FÁRMACO O INSULINIZACIÓN COMPLETA				
METF+SFU+ IDPP4/PGZ/aGLP-1/Insulina*	***METF+IDPP4+ SFU/PGZ/Insulina****	***METF+aGLP-1 +PGZ/Insulina****	***METF+PGZ+SFU/IDPP4/ aGLP-1/Insulina****	***METF+Insulina basal+PGZ/IDPP4/ aGLP-1****

METF: metformina, SFU: sulfonilureas, IDPP4: inhibidores DPP4; aGLP-1: análogos receptor de GLP1; PGZ: pioglitazona. ****: no evidencia probada en población VIH.***

Inicialmente se recomienda modificar el estilo de vida junto a tratamiento con metformina. Tras la metformina, asociada a ésta o en sustitución, se plantea la utilización de pioglitazona por su potencial efecto beneficioso sobre la grasa

subcutánea en pacientes con lipoatrofia, aunque se debe evitar en mujeres con osteoporosis por mayor riesgo de fractura. Las sulfonilureas quedan relegadas a pacientes no obesos con hiperglucemia severa, dadas las consideraciones sobre seguridad cardiovascular de algunas de ellas. A pesar de que no existen ensayos clínicos en pacientes VIH que lo avalen, el grupo de las incretinas supone una buena opción frente a las sulfonilureas, por su seguridad hasta la fecha y escasas interacciones con los fármacos antirretrovirales. Finalmente, si no es posible el control con combinaciones de antidiabéticos orales, la hiperglucemia es severa o bien se trata de una diabetes tipo 1, se recomienda la insulinoterapia con las mismas pautas que la población no VIH. (Tabla 9).

Dada la amplia selección de fármacos antirretrovirales en la actualidad, las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado pueden influir en la selección de éstos, recomendándose aquéllos que puedan tener un perfil glucémico más beneficioso en pacientes de riesgo. Como con el resto de los fármacos, es importante recordar las posibles interacciones farmacológicas (pe. a través citocromo p450) y toxicidad del TAR al asociar hipoglucemiantes en el tratamiento de la diabetes.

Tabla 9. Características de los principales fármacos para el tratamiento de la diabetes

Intervención	*Dosis*	*Reducción HbA1c*	*Efectos secundarios*	*Evidencia*	*Comentarios*
Estilo de vida	*Dieta y ejercicio*	*1-2%*		*I*	*Adherencia escasa*
Metformina	*Inicio 850 mg/d, maximo 2000mg/d*	*1-2%*	*Diarrea, meteorismo*	*I*	*Bajo coste. NO en acidosis láctica ni en IRC****
Inhibidores de DPP-4.	*1-2 comp/d*	*0.75% **	*rinofaringitis, angioedema*	*III*	*Poca experiencia en VIH*
Análogos GLP-1	*1 iny/12-24h/ sem*	*0-75-1%**	*Náuseas, vómitos, pancreatitis*	*III*	*Inyectables, en obesidad*
Pioglitazona	*15-45 mg/d*	*0.5-1.4%*	*Edemas, insuficiencia cardíaca,fracturas*	*I*	*Cancer de vejiga en revisión*
Insulina	*Ver pie de tabla***	*Sin límite*	*Hipoglucemia, ganancia de peso*	*I*	*Nuevas insulinas en desarrollo.*
Sulfonilureas (Sólo utilizar en caso de no poder utilizar alguno de los anteriores)	*1-3 comp/d*	*1%**	*Hipoglucemia, Aumento de peso*	*I*	*bajo coste, aumento RCV**

** Población no VIH. ** Iniciar insulina lenta nocturna (NPH, glargina, determir) a dosis de 10 u/d o 0.3-0.5 u/Kg, ajustando según glucemia basal. Añadir insulina rápida (regular, aspart, lispro o glulisina) si insuficiente control. Mantener metformina si posible. ***insuficiencia renal crónica (CLCr<30)*

Recomendaciones

1. *La hiperglucemia es un factor de riesgo cardiovascular que debe tratarse* ***(Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia)****.*
2. *Se recomienda el cribado periódico, al inicio del TAR y anualmente por encima de los 45 años o por debajo si existen factores de riesgo asociados (****Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia****).*
3. *La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es el parámetro de control a utilizar para el diagnóstico y seguimiento* ***(Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia).*** *El objetivo de control es el mismo que para la población general (HbA1c<7%) (****Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia****).*
4. *Se considerará la modificación del TAR en todos los pacientes con factores de riesgo de desarrollar DM, especialmente aquellos con lipodistrofia, historia familiar de DM e IMC elevado. En estos pacientes deberían evitarse los ARV claramente relacionados con resistencia a la insulina o diabetes mellitus (****Recomendación fuerte, muy baja calidad de la evidencia****)*
5. *Se recomienda utilizar el mismo algoritmo terapéutico que en la población no VIH. La metfomina sigue siendo la primera opción farmacológica excepto en pacientes con lipoatrofia marcada, riesgo de lactacidosis o enfermedad renal avanzada* ***(Recomendación fuerte, muy baja calidad de la evidencia).***
6. *Tras la metformina puede utilizarse cualquier otro grupo farmacológico comercializado. La pioglitazona tiene su papel en pacientes con resistencia insulínica y lipoatrofia marcada (****Recomendación fuerte, muy baja calidad de la evidencia****).*
7. *Cuando los antidiabéticos fracasan, hay clínica franca de hiperglucemia, o cuando se trata de una diabetes tipo 1, la insulina sigue siendo el fármaco de elección, con un manejo y ajuste similar al de la población general (****Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia)****.*
8. *El tratamiento del resto de los factores de riesgo cardiovascular asociados (dislipemia, hipertensión arterial) ha demostrado ser de igual o mayor importancia para la prevención de eventos cardiovasculares y deben tenerse en cuenta. (****Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia)****.*

9. *El seguimiento de los pacientes con infección por VIH y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado incluye la determinación de HbA1c, función renal, lípidos semestralmente y fondo de ojo y microalbuminuria anual (**Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia)**, descartando la posibilidad de polineuropatía asociada, no sólo por la DM, sino al propio virus, ARV o infecciones concomitantes.*

Referencias

1. *Paik IJ, Kotler DP. The prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in treated HIV-infection. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011 Jun; 25(3):469-478.*
2. *Brown TT. The effects of HIV-1 infection on endocrine organs. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011 Jun;25(3):403-413.*
3. *Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. Arch Intern Med 2005 May 23;165(10):1179-1184*
4. *Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998 Jul 23;339(4):229-234*
5. *Worm SW, Sabin CA, Reiss P, El-Sadr W, Monforte A, Pradier C, et al. Presence of the metabolic syndrome is not a better predictor of cardiovascular disease than the sum of its components in HIV-infected individuals: data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. Diabetes Care 2009 Mar; 32(3):474-480.*
6. *American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011 Jan;34 Suppl 1:S62-9.*
7. *American Diabetes Association, Diabetes Care 2014; 37 no. Supplement 1 S14-S80*
8. *Kim P, Woods C, Georgoff P, Crum D, Rosenberg A, Smith M, Hadigan C. A1C Underestimates Glycemia in HIV Infection, Diabetes Care September 2009; 32 (9) 1591-1593*
9. *Oriot P, Hermans MP, Selvais P, Buysschaert M, de la Tribonniere X. Exenatide improves weight loss insulin sensitivity and beta-cell function following administration to a type 2 diabetic HIV patient on antiretroviral therapy. Ann Endocrinol (Paris) 2011 Jun;72(3):244-246*
10. *Diamant M, van Agtmael M. Liraglutide treatment in a patient with HIV and uncontrolled insulin-treated type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012 May;35(5):e34.*
11. *Goodwin SR, Reeds DN, Royal M, Struthers H, Laciny E, Yarasheski KE. Dipeptidyl peptidase IV inhibition does not adversely affect immune or virological status in HIV infected men and women: a pilot safety study. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Feb;98(2):743-51*
12. *European AIDS Clinical Society. Guidelines. Version 7.0; p. 32. http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf*

6. ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPIDICO

Los pacientes con infección VIH presentan un incremento del RCV no sólo relacionado con la influencia de los factores de riesgo tradicionales, sino con otros factores: inflamación crónica causada por el VIH, la inmunodeficiencia y la posible acción directa de ciertos antirretrovirales.

La relevancia clínica de la hiperlipemia en el manejo de los pacientes con infección VIH radica en el hecho de que se trata de un factor de riesgo cardiovascular de primer orden, en parte modificable[1].

El patrón observado con más frecuencia en pacientes en tratamiento suele ser el de la dislipemia aterogénica, caracterizada por HDLc bajo y triglicéridos (TG) elevados, acompañado de elevaciones variables de colesterol total (CT) y LDLc. Habitualmente este patrón se asocia a partículas de LDLc aterogénicas, densas y pequeñas. En pacientes con infección VIH sin tratamiento se suele observar un patrón característico, con CT y HDLc bajos, y TG elevados.

6.1. Valoración de los pacientes candidatos a tratamiento

Al igual que en población general, la dislipemia en los pacientes con infección VIH debe enfocarse como un aspecto más de la valoración global del RCV. Del análisis de este riesgo individual se debe deducir el valor ideal de colesterol LDLc, que en general es considerado el parámetro lipídico más importante.

Por la existencia de múltiples datos epidemiológicos que soportan el concepto de que la ECV es más frecuente en pacientes con infección VIH, y la relevancia que tiene en estos pacientes la inflamación crónica sumada a los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales, el Panel considera que los pacientes VIH deberían alcanzar unos niveles de LDLc colesterol inferiores a los considerados ideales en las recomendaciones NCEPIII. (Tabla 10) Las guías más recientes de la Sociedad Europea de Cardiología[2] (ESC) recomiendan que los pacientes con infección por VIH deberían ser considerados como mínimo de alto riesgo CV, y en ellos el objetivo de LDLc debe estar por debajo de 100 mg/dl.

En el caso de que el paciente tenga una cifra de triglicéridos >400 mg/dL es aconsejable utilizar como objetivo el Colesterol no-HDLc. Independientemente del valor ideal de LDLc de cada paciente siempre se debe considerar en el análisis el valor de HDLc colesterol por su efecto protector para el desarrollo de ECV.

Tabla 10. Criterios diagnósticos y de intervención terapéutica según niveles de colesterol LDL

Riesgo CV	***Niveles ideales de LDLc (mg/dL)***	***Nivel LDLc (mg/dL) para iniciar tratamiento hipolipemiante***
Alto riesgo - *Enfermedad coronaria o equivalente* - *Riesgo >20%*	*<70*	*100*
Riesgo moderado-alto - *>2 FRCV* - *Riesgo 10-20%*	*<100*	*100*
Riesgo moderado-bajo - *>2 FRCV* - *Riesgo <10%*	*<130*	*130*
Riesgo bajo - *0-1 FRCV*	*130*	*130*

Es importante también descartar posibles causas de hiperlipemia secundaria, ya que su corrección o mejoría podría restaurar los valores lipídicos anormales.

6.2. Abordaje terapéutico

Las medidas terapéuticas eficaces en prevención primaria incluyen el mantenimiento de un estilo de vida saludable (dieta y ejercicio físico) comentados en capítulos previos y en casos necesarios el tratamiento farmacológico específico para el tipo de dislipemia. El algoritmo de manejo de la dislipemia en pacientes con VIH se resume en la figura 1.

6.2.1. Estatinas

Son los fármacos hipolipemiantes de elección por su seguridad, eficacia clínica, capacidad para reducir los niveles de LDLc y coste[3,4].

Todas las estatinas son metabolizadas a nivel del citocromo P450 excepto la pravastatina que utiliza otras vías, por lo que evita las interferencias con los ARV. El fármaco de primera elección en este escenario es la atorvastatina debido a su eficacia, tolerabilidad, experiencia y precio, pero también pueden considerarse rosuvastatina y pravastatina. La elección de un fármaco u otro estará basada en la presencia de potenciales interacciones medicamentosas y la intensidad de los trastornos lipídicos (Tabla 11). La eficacia hipolipemiante a igualdad de dosis es por este orden: mayor para rosuvastatina, intermedia para atorvastatina y baja para pravastatina.(Tabla 12). Está contraindicado el uso de la simvastatina con inhibidores de la proteasa La coadministración de simvastatina o lovastatina con atazanavir / ritonavir no se recomienda debido a un aumento del riesgo de miopatía incluyendo

rabdomiólisis. El uso concomitante de atazanavir con lovastatina o simvastatina está contraindicado debido al potencial de reacciones graves, como la miopatía incluyendo rabdomiólisis.

La pitavastatina es un nuevo fármaco de esta familia que posee como ventaja principal su escasa capacidad de provocar interacciones. Sólo existen datos clínicos de interacciones con lopinavir/r, no siendo éstas clínicamente significativas[5].

En general se recomienda iniciar tratamiento con dosis bajas de estatinas incrementándose la dosis en función de la eficacia y/o toxicidad.

Tabla 11. Principales interacciones de los fármacos antirretrovirales con las estatinas

	ATORVA	ROSU	PRAVA	SIMVA	PITA
ATV/R	↑	↑	=	X	¿=
DRV/R	↑	↑	↑	X	¿=
FOS/R	↑	=	↑	X	
LPV/R	↑	↑	=	X	=
EFV	↓	=	↓	↓	
NVP	¿↓	=	¿↓	¿↓	
ETR	=	=	=	↓	
RPV	=	¿=	¿=	¿=	
RAL	=	=	=	=	
MVC	=	=	=	=	

X : No deberían coadministrarse; ↑ : Precaución por incremento de niveles estatina y riesgo potencial de toxicidad ; ↓ : Reducción esperada de la eficacia hipolipemiante por descenso de los niveles plasmáticos de la estatina ; = : No interacción esperada; ¿= : No interacción esperada pero no existen estudios que lo avalen

Tabla 12. Equivalencia inhibidores HMG-CoA según % de reducción de C-LDL de las diferentes estatinas

	Pravastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Simvastatina	Pitavastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina
20-25%	10 mg	20 mg	10 mg				
26-30%	20 mg	40 mg	20 mg	10 mg			
31-35%	40 mg	80 mg	40 mg	20 mg	1 mg	10 mg	
36-40%				40 mg	2 mg	20 mg	5 mg
41-50%					4 mg	40 mg	10 mg
51-55%						80 mg	20 mg

6.2.2. Fibratos.

Su acción hipolipemiante fundamental es reducir las cifras de TG facilitando un mayor catabolismo de las VLDL[3,4]. Entre ellos, el fenofibrato revela un claro perfil antiaterogénico en pacientes con el VIH. En la Tabla 13 se exponen las características clínicas de los fibratos más usados.

Tabla 13. Características clínicas de los fibratos más usados

FIBRATOS	Dosis eficaz /día	Efecto en TG	Efecto en Col Total	Efecto en Col-LDL	Efecto en Col – HDL
Bezafibrato	400 mg	- 30%	- 15%	- 20%	+ 10 – 20%
Fenofibrato	200 mg	- 30%	- 15 %	- 25%	+ 10 – 20%
Gemfibrozilo	900 mg	- 40%	- 10%	- 15%	+ 10 – 20%

Los fibratos pueden considerarse de elección en el manejo de la hipertrigliceridemia severa que no responde a medidas higiénico dietéticas o con historia de pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia. La combinación de fibratos y estatinas puede contemplarse en algunas ocasiones, monitorizando al paciente ya que se puede producir un aumento de miopatías.

6.2.3. Otros fármacos

Existen datos sobre la eficacia para el control lipídico en pacientes con infección por VIH, especialmente del uso de ezetimiba junto con estatinas a dosis bajas en aquellos casos en los que la respuesta a la estatina sola sea escasa[3].

Cambio del TAR para mejorar el perfil metabólico.

Existen determinados ARV que se asocian con un cambio en el perfil de lípidos favorable. Dentro de la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINN), nevirapina (NVP) se asocia con un mejor perfil lipídico que EFV, en especial por su efecto incrementando los niveles de HDLc. Este efecto esta mediado por la capacidad de NVP de incrementar la producción de apoA1. Etravirina (ETR) y rilpivirina (RPV) también poseen un mejor perfil lipídico que EFV, sobre todo en lo referido a los TG y el CT, con similar efecto sobre HDLc.

Entre los IP, lopinavir/ritonavir (LPV/r) y fosamprenavir/r (FPV/r) se asocian con mayores incrementos de TG y CT que el resto de los fármacos de su clase. No existen diferencias significativas en cuanto al perfil lipídico entre darunavir/r (DRV/r) y atazanavir/r (ATV/r).

Raltegravir (RAL) posee un perfil lipidico neutro, superior al de EFV en cuanto a TG y CT. Los nuevos inhibidores de la integrasa, dolutegravir y elvitegravir presentan un perfil lipídico también neutral. Maraviroc, inhibidor de los receptores CCR5, posee también un perfil lipídico neutral, más favorable que el de EFV.

Dentro de la familia de ITIAN, los fármacos que se asocian con peor perfil lipídico son los timidínicos (ZDV y d4T), con mayor propensión a asociarse a hipertrigliceridemia y elevación de CT y LDLc que el resto de los fármacos de esta familia. Lamivudina (3TC) presenta un efecto neutro sobre los lípidos. Tenofovir (TDF) se asocia con menores elevaciones de CT, LDLc y TG que Abacavir (ABC), si bien este podría elevar en mayor medida los niveles de HDLc, con lo que el cociente CT/HDLc podría ser similar entre ambos fármacos. TDF podría poseer un efecto hipolipemiante per se independiente de su acción antiviral[6].

Antes de iniciar un TAR se debe valorar el riesgo cardiovascular de los pacientes, para elegir el tratamiento más adecuado desde el punto de vista metabólico.

El planteamiento de la modificación del TAR antes que el uso de agentes específicos hipolipemiantes debe ser analizado y valorado en cada paciente, siempre que no exista riesgo de fallo virológico y considerando que el paciente se expone a los efectos adversos del nuevo fármaco.

Los cambios estudiados en distintos ensayos clínicos están resumidos en la tabla 14

Tabla 14. Resumen de los posibles cambios de TAR para tratar dislipemia

Combinación	*Consideraciones previas*	*Cambio*	*Estudios*
IP como tercer fármaco	*No mutaciones de resistencia ni fracasos*	*IP por nevirapina*	*NEFA[7]*
		IP por rilpivirina	*SPIRIT[8]*
		IP por raltegravir	*SPIRAL[9]*
IP como tercer fármaco	*En tto con ABC/3TC+ATV/r*	*ATV/r 300/100 por AVT 400 mg*	*ARIES[10]*
	Necesidad de mantener el IP	*LPV/r a ATV/r*	*SWAN[11]*
		LPV/r a DRV/r	*TITAN[12]*
ITIANs	*Sin mutaciones de resistencia para ITIANs*	*Cambio de AZT o D4T a TDF/FTC ó ABC/3TC*	*SWEET[13]* *RECOMB[14]* *RAVE[15]* *MITOX[16]*
		Paso ABC/3TC a TDF/FTC	*Moyle 2010[17]* *ROCKET II 2012[18]* *SWIFT2013[19]*

Añadir un fármaco hipolipemiante significa añadir complejidad al régimen terapéutico y posibilidad de aparición de nuevos efectos adversos e interacciones. La decisión en este caso debe individualizarse ya que no existen evidencias suficientes que avalen una alternativa.

6.4. Cuándo derivar al paciente VIH al especialista en lípidos o cuándo solicitar un estudio genético para el despistaje de hiperlipemia familiar.

En general, resulta razonable derivar al paciente VIH al especialista en lípidos cuando no se alcanzan los objetivos de LDLc con el uso de los fármacos hipolipemiantes indicados anteriormente a las dosis máximas, especialmente cuando el RCV del paciente sea elevado.

El despistaje de hiperlipemia familiar podría estar indicado según recomienda la OMS[20] en presencia de los siguiente datos: familiar de primer grado con enfermedad cardiovascular prematura y/o con LDLc > percentil 95 (>200-400 mg/dL); Familiar de primer grado con xantomas tendinosos y/o niños menores de 18 años con LDLc > percentil 95. O bien en pacientes que presenten xantomas tendinosos o arco corneal antes de los 45 años, o en presencia de niveles muy elevados de LDL

Recomendaciones

1. *Descartar la presencia de dislipemia en pacientes con infección por el VIH por ser ésta una complicación frecuente en pacientes en TAR (**Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia).***
2. *Iniciar siempre tratamiento de la dislipemia con recomendaciones alimentarias y de estilo de vida específicas según la alteración lipídica presente **(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia).***
3. *Los pacientes VIH con dislipemia deben ser considerados como mínimo de alto RCV por lo que su objetivo terapéutico será LDLc menor de 100 mg/dL **(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia).***
4. *Se recomienda como primera elección la atorvastatina aunque también pueden valorarse pravastatina y rosuvastataina como tratamiento farmacológico más seguro en prevención primaria y secundaria de la hipercolesterolemia. **(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia)***

5. *Se recomiendan los fibratos como tratamiento farmacológico más eficaz de la hipertrigliceridemia grave (> 500 mg/dL) refractaria a tratamiento dietético* ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia)***
6. *No se recomienda de forma sistemática el tratamiento combinado de estatina y fibratos porque favorece la toxicidad de ambos fármacos* ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia).***
7. *Se recomienda valorar la asociación de ezetimiba a estatinas ya que puede mejorar el control de la dislipemia en algunos pacientes* ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia).***
8. *En pacientes con factores de RCV, se recomienda iniciar TAR con fármacos con buen perfil metabólico.* ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia).***
9. *En pacientes que desarrollan alteraciones metabólicas o presentan un empeoramiento del RCV, se recomienda valorar cambio de TAR siempre que no se comprometa la eficacia inmunovirológica, asociado o no al tratamiento hipolipemiante.* ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia).***

Referencias

1. *Dubé MP, Sprecher D, Henry WH, Aberg JA, Torriant FJ, Hodis HN, Schouten J, Levin J, Myers G, Zackin R, Nevin T, Currier JS for the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. Clinical Infection Disease 2000; 31: 1216-1224.*
2. *The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) Eur Heart J 2012; 33: 1635-1701.*
3. *Aberg JA. Lipid management in patients who have HIV and are receiving HIV therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2009; 38: 207-22.*
4. *Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, Stheperd MD, Sibel JA, The AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologists´ Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis.Endocrine Practice 2012; vol 18(supp 1)1-78.*
5. *Morgan RE, Campbell SE, Suehira K, Sponseller CA et al. Effects of steady-state lopinavir/ritonavir on the pharmacokinetics of pitavastatin in healthy adult volunteers. 6th IAS; Rome, Italy; july 17-20, 2011. Abstract PE 170.*

6. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescents. 2013. In http://aidsinfo.nih.gov/guidelines. Consultado 18/05/2013*

7. *Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczer D et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 2003; 349: 1036–46.*

8. *Fisher M, Palella F, Tebas P, et al. SPIRIT study: switching boosted PI to Rilpivirine In combination with Truvada as an STR adults; 11th International Congress on Drug Therapy in HIV infection; November 11–15, 2012; Glasgow, UK. Abstract no P285.*

9. *Martínez E, d'Albuquerque PM, Pérez I, Pich J, Gatell JM. Abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine in virologically suppressed patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. AIDS Res Hum Retroviruses. 2013 Feb;29(2):235-41. doi: 10.1089/AID.2012.0150. Epub 2012 Sep 24.*

10. *Squires KE, Young B, DeJesus E, Bellos N, Murphy D, Ward D, Zhao HH, Ross LL, Shaefer MS; ARIES Study Team. ARIES 144 week results: durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. HIV Clin Trials. 2012 Sep-Oct;13(5):233-44. doi: 10.1310/hct1305-233.*

11. *Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, Van Wijngaerden E, Antunes F, Leen C, Horban A, Wirtz V, Odeshoo L, Van den Dungen M, Gruber C, Ledesma E; SWAN Study Group. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (AI424-097) 48-week results. Clin Infect Dis. 2007 Jun 1;44(11):1484-92. Epub 2007 Apr 25.*

12. *Bánhegyi D, Katlama C, da Cunha CA, Schneider S, Rachlis A, Workman C, De Meyer S, Vandevoorde A, Van De Casteele T, Tomaka F. Week 96 efficacy, virology and safety of darunavir/r versus lopinavir/r in treatment-experienced patients in TITAN.Curr HIV Res. 2012 Mar;10(2):171-81.*

13. *Fisher M, Moyle GJ, Shahmanesh M, Orkin C, Kingston M, Wilkins E, Ewan J, Liu H, Ebrahimi R, Reilly G; SWEET (Simplification With Easier Emtricitabine Tenofovir) group UK. A randomized comparative trial of continued zidovudine/lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-treated HIV-1-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Aug 15;51(5):562-8. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181ae2eb9*

14. *Ribera E, Larrouse M, Curran A, Negredo E, CLotet B, Estrada V, Sanz J, Berenguer J, Runbio R, Pulido F, Ferrer P, Alvarez ML, Arterburn S, Martinez E. Impacto Fo switching from zidovudine/lamivudine to tenofovir/emtricitabine on lipoatrophy: The RECOMB study. HIV Med. 2013 Jul;14(6):327-36. doi: 10.1111/hiv.12011. Epub 2013 Jan 9.*

15. *Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, Hay P, Fakoya A, Murphy M, Scullard G, Leen C, Reilly G; RAVE (Randomized*

Abacavir versus Viread Evaluation) Group UK. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. AIDS. 2006 Oct 24;20(16):2043-50.

16. *Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S, Hoy J, Workman C, Doong N, Freund J, Cooper DA; Mitochondrial Toxicity Study Group. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. AIDS. 2004 Apr 30; 18(7):1029-36.*

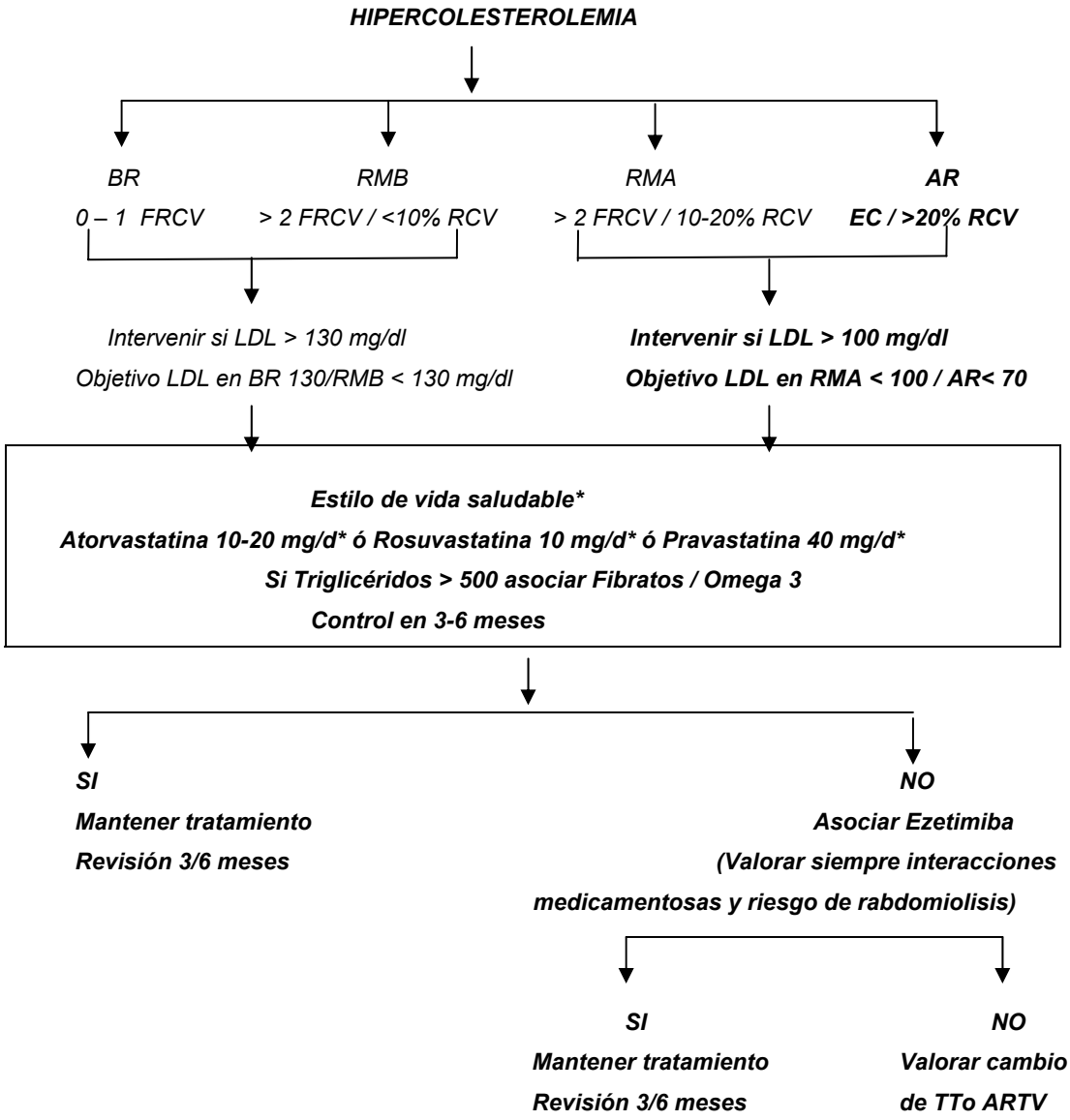
17. *-Moyle G, Orkin C, Fisher M et al. Switching to Atripla (EFV/FTC/TDF) from Kivexa (ABC/3TC) + Efavirenz improves lipid levels towards NCEP recommendations: results of a 24-week randomized study. Program and abstracts of the XVIII International AIDS Conference; July 18-23; Vienna, Austria. Abstract THPE0133.*

18. *Behrens G, Maserati R, Rieger A et al. Switching from kivexa (ABC/3TC)+Kaletra (LPV/r) reduces high cholesterol: results of a 12 week randomized, controlled study (ROCKETT II). Program and abstracts of the XVIII International AIDS Conference; July 18-23; Vienna, Austria. Abstract WEPE0110*

19. *R. Campo, E. DeJesus, U. F. Bredeek, K. Henry, H. Khanlou, K. Logue, C. Brinson, P. Benson, L. Dau, H. Wang, K. White, J. Flaherty, T. Fralich, B. Guyer, D. Piontkowsky. SWIFT: Prospective 48-Week Study to Evaluate Efficacy and Safety of Switching to Emtricitabine/Tenofovir From Lamivudine/Abacavir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Patients on a Boosted Protease Inhibitor Containing Antiretroviral Regimen. Clin Infect Dis. 2013 June 1; 56(11): 1637–1645. Published online 2013 January 29. doi: 10.1093/cid/cis1203*

20. *World Health Organization, Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva: WHO; 1999.*

Figura 1.- Algoritmo del tratamiento de la dislipemia en pacientes VIH en TAR, en prevención primaria.



BR: Bajo riesgo; RMB: Riesgo moderado bajo; RMA: Riesgo Moderado alto; AR: Alto riesgo

La SEC recomienda que los pacientes con infección VIH y en TARV sean considerados como pacientes de Alto Riesgo

* *Dosis de inicio, recomendando dosis más baja e ir aumentando según respuesta hasta dosis máxima*

7. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

No hay evidencia de que la infección por VIH se asocie a un mayor riesgo de hipertensión arterial (HTA). Por ello, se asume que la monitorización, las implicaciones clínicas y el tratamiento deben ser similares a la población general teniendo en cuenta evitar riesgo de interacciones entre el tratamiento antirretroviral y el antihipertensivo.

1. Clasificación

La clasificación de la presión arterial según la Guía de la Sociedad Europea de Hipertensión tiene en cuenta la presencia de factores de riesgo o de enfermedad cardiovascular o renal establecidas (Tabla 15).

Tabla 15. Clasificación de HTA según el RCV total

FACTORES DE RIESGO	NORMAL PAS 120-129 PAD 80-84	LIMITE ALTO PAS 130-139 PAD 85-89	HTA GRADO 1 PAS 140-159 PAD 90-99	HTA GRADO 2 PAS 160-169 PAD 100-109	HTA GRADO 3 PAS≥180 PAD≥110
SIN FACT RIESGO	RIESGO MEDIO	RIESGO MEDIO	RIESGO AÑADIDO BAJO	RIESGO AÑADIDO MODERADO	RIESGO AÑADIDO ALTO
1-2 FACT RIESGO	RIESGO AÑADIDO BAJO	RIESGO AÑADIDO BAJO	RIESGO AÑADIDO MODERADO	RIESGO AÑADIDO MODERADO	RIESGO AÑADIDO MUY ALTO
≥ 3 F RIESGO,SM, LOS DIABETES	RIESGO AÑADIDO MODERADO	RIESGO AÑADIDO ALTO	RIESGO AÑADIDO ALTO	RIESGO AÑADIDO ALTO	RIESGO AÑADIDO MUY ALTO
ENF CARDIOVASC O NEFROPATIA ESTABLECIDA	RIESGO AÑADIDO MUY ALTO	RIESGO AÑADIDO MUY ALTO	RIESGO AÑADIDO MUY ALTO	RIESGO AÑADIDO MUY ALTO	RIESGO AÑADIDO MUY ALTO

Riesgo bajo, moderado, alto y muy alto alude al riesgo a 10 años de presentar un evento CV mortal o no mortal. El término añadido indica que, en todas las categorías, el riesgo es mayor que el riesgo medio. LOS: lesión orgánica subclínica; SM: síndrome metabólico

2. Prevalencia y Factores Asociados

Se estima que la prevalencia de HTA en pacientes VIH es del 15-25%.

Se han comunicado como factores asociados con HTA en pacientes VIH la cifra de linfocitos CD4 baja, mayor edad, género masculino, mayor índice de masa corporal, lipodistrofia, síndrome metabólico, índice cintura-cadera aumentado, diabetes, obesidad central o colesterol total elevado. No hay evidencia de que el tratamiento antirretroviral influya sobre el riesgo de HTA en pacientes VIH[1].

3. Determinación de la tensión arterial

Para establecer el diagnóstico de HTA hay que medir correctamente la TA. Para ello, el paciente debe de estar en reposo al menos cinco minutos y realizar dos o tres determinaciones de la TA con una diferencia de al menos un minuto[2-4].

Es recomendable realizar una monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) cuando existan discrepancias en las medidas de la TA, para realizar el diagnóstico de HTA de bata blanca (TA elevada en la consulta y normal fuera de ella) o de HTA enmascarada (TA normal en la consulta y elevada fuera de ella) y en casos de HTA refractaria (TA mal controlada con al menos tres fármacos hipotensores)[2-4].

La medición correcta de la TA debe ser una práctica rutinaria en la atención a los pacientes con infección por VIH[4]*. Se recomienda realizarla en la visita inicial y posteriormente una vez al año si las cifras son normales (TAS < 130 mmHg y TAS < 85 mmHg) y con mayor periodicidad si están en el límite alto de la normalidad (TAS 130-139 mmHg o TAD 85-89 mmHg) o si existen otros factores de riesgo cardiovascular.*

4. Evaluación Clínica

La tabla 16 resume las determinaciones a realizar en pacientes VIH con HTA[5,6].

Tabla 16. Determinaciones a realizar en pacientes VIH con HTA

EN TODOS LOS PACIENTES:
• *Analítica de sangre con glucemia, colesterol total, LDL y HDL, triglicéridos, sodio y potasio, ácido úrico, creatinina (para cálculo de filtrado glomerular)* • *Análisis básico de orina con proteinas, albúmina, creatinina* • *Electrocardiograma*
EN PACIENTES SELECCIONADOS
• *Ecocardiograma* • *Ecografía carotídea* • *Índice tobillo-brazo* • *Fondo de ojo*
EVALUACIÓN AMPLIADA (competencia del especialista)
• *Búsqueda en profundidad de lesión cerebral, cardiaca, renal o vascular. Obligatorio en caso de HTA complicada* • *Búsqueda de HTA secundaria cuando lo sugiera la anamnesis, exploración o pruebas sistemáticas: determinación de renina, aldosterona, corticoides y catecolaminas en plasma y orina, arteriografía, ecografía renal y suprarrenal, TAC o RNM*

5. Tratamiento

La elevación de la TA en pacientes con VIH, debe tratarse siguiendo las mismas normas que se usan para la población general[7-17]. La decisión de iniciar tratamiento se basa en las cifras de TA y en el grado de RCV total[5,6]. Las indicaciones de tratamiento antihipertensivo se recogen en la Tabla 17. Todos los pacientes con HTA grado 2 ó 3 son candidatos al mismo. La evidencia científica apoya los objetivos de reducir las cifras de TA por debajo de 140/90 mmHg. sin que exista suficiente evidencia para recomendar descensos mayores.

Tabla 17. Indicaciones de tratamiento

FACTORES DE RIESGO	***NORMAL PAS 120-129 PAD 80-84***	***LIMITE ALTO PAS 130-139 PAD 85-89***	***HTA GRADO 1 PAS 140-159 PAD 90-99***	***HTA GRADO 2 PAS 160-169 PAD 100-109***	***HTA GRADO 3 PAS≥180 PAD≥110***
SIN FACTORES DE RIESGO	*NO INTERVENCIÓN*	*NO INTERVENCIÓN*	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA VARIOS MESES SEGUIDO DE FARMACOTERAPIA SI NO HAY CONTROL*	*MODIFICACIONES ESTILO VIDA VARIAS SEMANAS SEGUIDO FARMACOTERAPIA SI NO HAY CONTROL*	*MODIFICACIONES ESTILO VIDA + FARMACOTERAPIA INMEDIATA*
1-2 FACTORES DE RIESGO	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA*	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA*	*MODIFICACIONES ESTILO VIDA VARIAS SEMANAS SEGUIDO FARMACOTERAPIA SI NO HAY CONTROL*	*MODIFICACIONES ESTILO VIDA VARIAS SEMANAS SEGUIDO FARMACOTERAPIA SI NO HAY CONTROL*	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA Y FARMACOTERAPIA INMEDIATA*
≥3 FACTORES DE RIESGO	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA*	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA. PLANTEAR FARMACOTERAPIA*	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA + FARMACOTERAPIA*	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA + FARMACOTERAPIA*	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA Y FARMACOTERAPIA INMEDIATA*
DIABETES	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA*	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA + FARMACOTERAPIA*	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA + FARMACOTERAPIA*	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA + FARMACOTERAPIA*	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA Y FARMACOTERAPIA INMEDIATA*
ENF CARDIOVASCULAR O NEFROPATIA ESTABLECIDA	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA Y FARMACOTERAPIA INMEDIATA*	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA Y FARMACOTERAPIA INMEDIATA*	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA Y FARMACOTERAPIA INMEDIATA*	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA Y FARMACOTERAPIA INMEDIATA*	*MODIFICACIONES ESTILO DE VIDA Y FARMACOTERAPIA INMEDIATA*

A todos los hipertensos se les ha de dar instrucciones relativas a los hábitos de vida, que incluyan el abandono del tabaco, reducción de peso, reducción del consumo de alcohol, ejercicio físico, reducción del aporte de sal, aumento del consumo de frutas y verduras y disminución de las grasas saturadas y totales[5].

Las guías europeas concluyen que los 5 grupos principales de antihipertensivos, diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, IECA, ARA II, y calcioantagonistas reducen de forma adecuada la TA y el RCV. Todos son válidos para el inicio y mantenimiento del tratamiento tanto en monoterapia como en combinación. Se preferirán los fármacos con efecto durante 24 horas y administración en dosis única porque favorecen el cumplimiento terapéutico[6].

La monoterapia reduce eficazmente la TA en un limitado número de pacientes, por lo que, la mayoría requieren combinaciones para conseguir un adecuado control. La monoterapia estaría indicada en pacientes con HTA leve y RCV total bajo o moderado. Se preferirá una combinación en dosis bajas con TA inicial en grado 2 o 3 o RCV alto o muy alto. Las combinaciones han demostrado una mayor reducción de la PA que el doblar dosis de un solo agente. No debemos olvidar que, al menos un 15-20% de los pacientes necesitan más de dos fármacos para conseguir una reducción efectiva[6].

A la hora de decidir qué fármaco antihipertensivo emplear, deberemos considerar diversos factores relacionados con las vías metabólicas del TAR y de los distintos antihipertensivos, ya que existen potenciales interacciones farmacológicas o efectos tóxicos que limitan su uso[5-17]. Las interacciones más esperadas ocurren entre ITINN e IPs por sus interacciones con el grupo del CYP P450, siendo poco probables con raltegravir o maraviroc. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), son los antihipertensivos mejor tolerados y con menor riesgo de interacciones con los fármacos antirretrovirales (Ver www.hiv-druginteractions.org). Los diuréticos tiazídicos y el amlodipino en general también son seguros y se pueden utilizar en determinadas situaciones clínicas (tabla 18), si no se pueden usar los anteriores (IECA o ARA II) o si es necesario tratamiento combinado de la HTA.

Tabla 18. Situaciones que favorecen el uso de determinados fármacos antihipertensivos en vez de otros

TABLA 18 . Situaciones que favorecen el uso de determinados fármacos antihipertensivos en vez de otros

Diuréticos tiazídicos	Bloqueadores beta	Antagonistas del calcio (dihidropiridínicos)	Antagonistas del calcio (verapamilo/diltiazem)
Hipertensión sistólica aislada (ancianos) Insuficiencia cardiaca Hipertensión en raza negra	Angina de pecho Tras infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca Taquiarritmias Glaucoma Embarazo	Hipertensión sistólica aislada (ancianos) Angina de pecho Hipertrofia del VI Aterosclerosis carotídea/coronaria Embarazo Hipertensión en raza negra	Angina de pecho Aterosclerosis carotídea Taquicardia supraventricular
IECA	**Antagonistas de los receptores de angiotensina**	**Diuréticos (antialdosterónicos)**	**Diuréticos de asa**
Insuficiencia cardiaca Disfunción del VI Tras infarto de miocardio Nefropatía diabética Nefropatía no diabética Hipertrofia del VI Aterosclerosis carotídea Proteinuria/microalbuminuria Fibrilación auricular Síndrome metabólico	Insuficiencia cardiaca Tras infarto de miocardio Nefropatía diabética Proteinuria/microalbuminuria Hipertrofia del VI Fibrilación auricular Síndrome metabólico Tos inducida por IECA	Insuficiencia cardiaca Tras infarto de miocardio	Enfermedad renal en fase terminal Insuficiencia cardiaca

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; VI: ventrículo izquierdo.

Recomendaciones

1. *En la actualidad las recomendaciones para el diagnóstico y manejo terapéutico de la HTA en pacientes con infección por el VIH deben ser las mismas que las de la población general. Para ello se recomienda modificar el estilo de vida y si es preciso, tratamiento con antihipertensivos, con el objeto de disminuir el RCV y la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular* ***(Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia).***

2. *A la hora de seleccionar los fármacos hipotensores en pacientes con TAR se recomienda tener en cuenta las potenciales interacciones medicamentosas y los efectos adversos. Los antihipertensivos de las familias IECA y ARA II son los mejor tolerados y con menor riesgo de interacciones* ***(Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia)****.*

Referencias

1. *Martínez E, López Bernaldo de Quirós JC, Miralles C, Podzamczer D. Considerations on the increase in blood pressure among antiretroviral-naive patients starting HAART. AIDS. 2007 Jan 30;21(3):384-6.*
2. *Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology. Journal of Hypertension 2007, 25:1105-1187.*
3. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, US Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 03-5233, December 2003. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/express.pdf(accessed 2011 Nov 15).*
4. *Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfied MJ, et al. Revisión de la guía Europea de manejo de hipertensión: Documento de la Sociedad europea de Hipertensión. Journal of Hypertension 2009, 27:2121–2158*
5. *Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo Jl Jr, et al; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. Treatment of Hypertension in the Prevention and Management of Ischemic Heart Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention.. Circulation. 2007 May 29;115(21):2761-88.*
6. *European AIDS Clinical Society. Guidelines. Version 7.0 ; p. 32. http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf*
7. *Armah K, Justice A, Oursler K, Budoff M, Brown S, Warner A, et al. The Impact of Elevated and Pre-hypertensive Systolic Blood Pressure and the Risk of Acute Myocardial Infarction in HIV+ and HIV- Veterans. Denver, CO. Abstract. CROI 2012 March 5-8 Seattle WA*
8. *Thiebaut R, El-Sadr W, Friis-Moller N, Rickenbach M, Reiss P, D´arminio Monforte A et al. for the DAD Study Group Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV infected patients. Antiviral Ther 2005; 10:811-823*
9. *Friis-Moller N, Thiebaut R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, et al, DAF study group. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010; 17: 491-501.*
10. *Manner IW, Kvale D, Baekken M, Pedersen M, Dam Poulsen S, Os I, et al. Microbial translocation independently predicts future hypertension in HIV-infected individuals. CROI 2012 Seattle, abstract 0-1004. Poster 814.*
11. *Laura P. Svetkey and William L. Fan: Management of Hypertension in HIVinfected Patients (Duke University Medical Centre, 05-04-2005).*

12. *Palacios R, Santos J, García A, Castells E, González M. Ruiz J et al. Impact of Highly active antirretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naïve patients. HIV Med 2006; 7. 10-15*
13. *Bernardino de la Serna JI, Zamora FX, Montes ML, García Puig j, Arribas JR. . Hipertensión arterial, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y tratamiento antirretrovírico de gran actividad. Enferm Infecc Microbiol Clin.2010;28(1):32–37*
14. *Blanco F, San Roman J, Vispo E, López M, Salto A, Abad V, et al. Management of metabolic complications and cardiovascular risk in HIV infeted-patients. AIDS rev. 2010; 12. 231-241.*
15. *Peyriere H, Eiden C, Macia JC, Reynes J. Antihypertensive drugs in patients treated with antiretrovirals. Ann Pharmacother 2012;46:703-9.*
16. *Glesby MJ, Aberg JA, Kendall MA, Fitchtembaun CJ, Hafner R, Hall S et al. Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers. Clin Pharmacol Ther 2005;78:143-53.*
17. *Flockhart DA, Tanus-Santos JE . Implications of Cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension. Arch Intern Med. 2002;162:405-412*

8. RIESGO CARDIOVASCULAR

Los pacientes con infección por el VIH tienen mayor riesgo de ECV que la población general. Aunque el mecanismo por el que se produce la lesión vascular no se conoce con certeza, intervienen diversos factores, que incluyen los FRCV tradicionales (tablas 19 y 20), el TAR, y parámetros relacionados con el VIH como son los cambios inflamatorios e inmunológicos, incluso en pacientes con buen control inmunovirológico[1-6]. Es posible que las consecuencias inmunológicas e inflamatorias de la infección por el VIH crónica subyazcan en el desarrollo de la arteriosclerosis prematura y el envejecimiento acelerado[7].

Los fármacos antirretrovirales actualmente recomendados para pautas de primera línea tienen escaso impacto desde el punto de vista metabólico y cardiovascular[8,2-6].

Tabla 19. Principales factores de riesgo cardiovascular

No modificables

- *Edad (varón ≥45 años; mujer ≥55 años o menopausia precoz sin tratamiento hormonal sustitutivo)*
- *Sexo masculino*
- *Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz (en parientes de primer grado, antes de los 55 años si es varón o antes de los 65 años si es mujer)*
- *Antecedentes personales de isquemia*

Modificables

- *Tabaquismo*
- *Hipertensión arterial (≥140/90 mmHg o en tratamiento)*
- *Diabetes (a) o intolerancia a la glucosa*
- *Colesterol LDLc elevado (límite alto, 130-159 mg/dL; alto, 160-189 mg/dL; muy alto, > 190 mg/dL)*
- *Colesterol HDLc bajo (<40 mg/dL en hombres y <50 mg/dl en mujeres) (b)*
- *Obesidad*
- *Inactividad física*
- *Dieta aterogénica*

(a) La DM se considera un factor de riesgo equivalente a la cardiopatía isquémica.

(b) Un colesterol HDLc elevado (> 60 mg/dL) es un factor protector.

Tabla 20. Factores de riesgo cardiovascular emergentes

Lipídicos
• *Concentraciones plasmáticas de triglicéridos elevadas* • *Concentraciones plasmáticas de lipoproteína (a) elevadas* • *Partículas de LDL colesterol pequeñas y densas* • *Concentraciones plasmáticas de apolipoproteína B elevadas* • *Concentraciones plasmáticas de apolipoproteína A-I reducidas* • *Cociente colesterol total/colesterol HDL elevado*
No lipídicos
• *Concentraciones plasmáticas de homocisteína elevadas* • *Factores protrombóticos* • *Marcadores inflamatorios, sobre todo PCR* • *Glucosa basal alterada (110-125 mg/dL)*

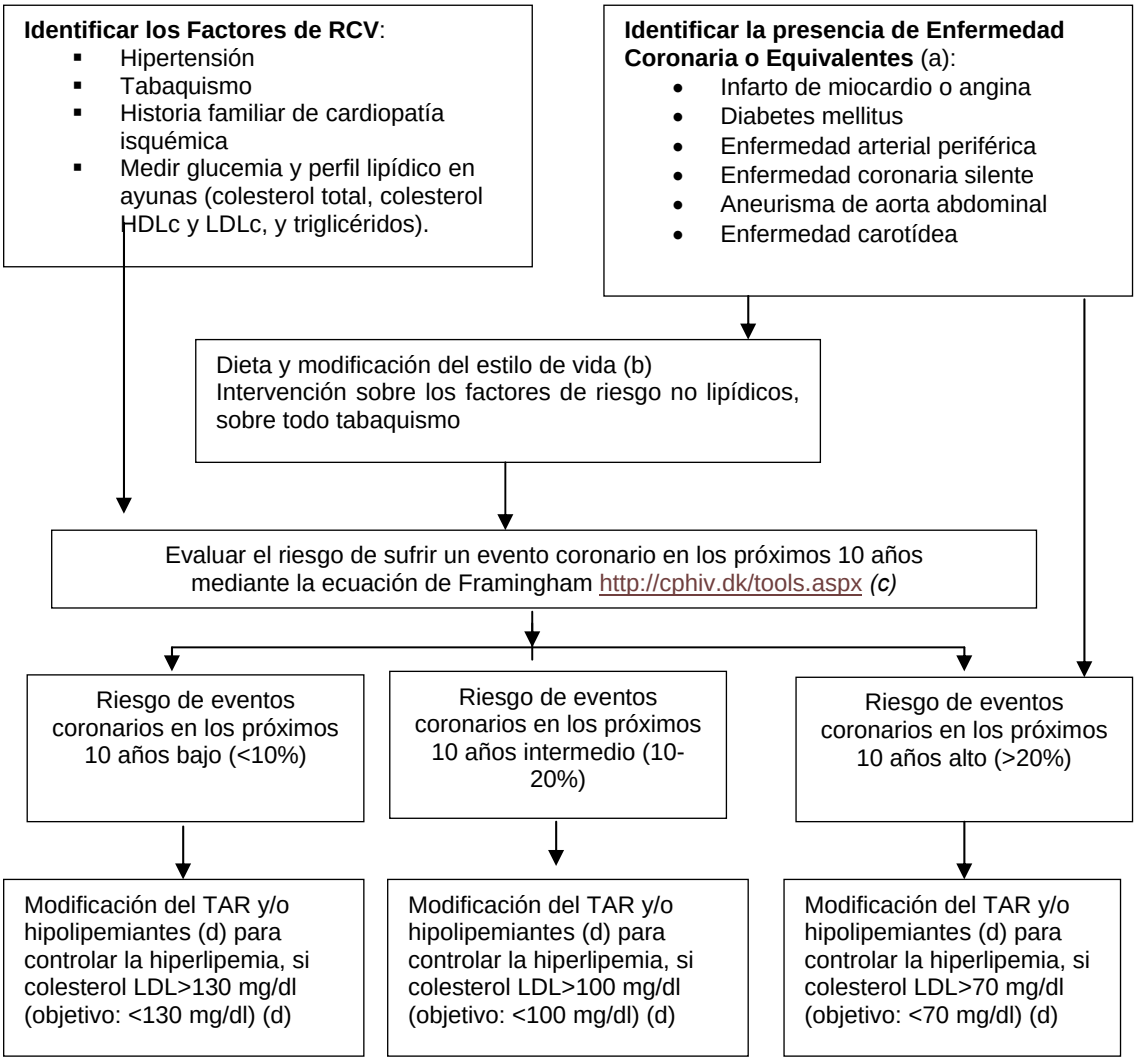
8.1 Recomendaciones para la evaluación del riesgo cardiovascular y estrategias de prevención

La identificación de los pacientes con elevado riesgo de sufrir ECV es esencial para la adopción de medidas preventivas y debería formar parte de la evaluación clínica ordinaria de los pacientes con infección por el VIH, especialmente de los que reciben TAR. En esencia, se trata de estimar el riesgo individual de sufrir un ECV con la mayor exactitud posible y de actuar sobre los FRCV modificables, con mayor o menor intensidad dependiendo del riesgo estimado[9-14]*. (figura 2)*

Recomendaciones

1. *Se debe estimar el riesgo individual de sufrir un evento cardiovascular con la mayor exactitud posible* ***(Recomendación fuerte, baja calidad de la evidencia).***
2. *Se debe modificar la dieta y estilo de vida e intervenir sobre todos los factores modificables, muy especialmente sobre el tabaquismo, con mayor o menor intensidad dependiendo del riesgo estimado* ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia).***
3. *Se deben remitir al cardiólogo los pacientes con antecedentes de ECV y debe considerarse en aquellos con RCV elevado* ***(Recomendación fuerte, baja calidad de la evidencia).***

Figura 2. *Evaluación del RCV en pacientes con infección por el VIH y recomendaciones para la prevención de eventos cardiovasculares.*



a) *Para identificar la presencia de arteriosclerosis asintomática en otras localizaciones puede ser necesario realizar técnicas específicas (p.ej. ITB y GIM carotídeo*

b) *Recomendar actividad física regular y medidas específicas para abandonar el tabaco. Control de la tensión arterial.*

c) *El RCV puede también estimarse según el Nº de factores de riesgo mayores o independientes distintos del colesterol LDL (historia familiar de cardiopatía isquémica precoz, edad ≥45 años en varones y ≥55 años,en mujeres, tabaquismo, hipertensión arterial y colesterol HDL bajo). Un colesterol HDL ≥60 mg/dL es protector y resta un factor. Cuando están presentes múltiples factores (□3), se considera que el riesgo es elevado (>20%) o intermedio (10-20%), cuando están presentes 2 ó más, se estima que el riesgo es intermedio (10-20%) o bajo (<10%), y cuando existe uno o ningún factor, se considera bajo (<10%)El tratamiento hipolipemiante puede ser más eficaz para conseguir los objetivos lipídicos. La modificación del TAR es una buena opción cuando se considere que puede estar contribuyendo a la dislipemia y exista una pauta alternativa que produzca menos alteraciones metabólicas sin comprometer la eficacia virológica (p.ej. sustitución de un IP/r por un NN, o por un IP/r con menos efectos sobre los lípidos, o por raltegravir; sustitución de d4T o AZT por tenofovir o abacavir).*

d) *La modificación del TAR debe considerarse especialmente en pacientes con un riesgo cardiovascular elevado.Se debe valorar antiagragación con aspirina en pacientes con RCV elevado y como prevención secundaria.Los objetivos son los definidos para la población general y deben considerarse orientativos. Los objetivos señalados pueden ser difíciles de conseguir en algunos pacientes.*

Referencias

1. *Triant VA. HIV infection and coronary heart disease: an intercestion of epidemics. J Infect Dis 2012;205:S355-361.*
2. *Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2007;356:1723-35.*
3. *D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcripatase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multicohort collaboration. Lancet 2008;371:1417-1426.*
4. *Brothers CH, Hernández JE, Cutrell AG, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithkline-sponsored clinical trials in adults subjects. J Acquir Immune Defic Syndr 2009;51:20-28.*
5. *Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: analysis of published and unpublished data. AIDS 2011;25:1993-2004.*
6. *Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. AIDS 2009;23:1059-1067.*
7. *Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. J Infect Dis 2012;205(Suppl3):S375-382.*
8. *Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2012). Enferm Infecc Microbiol Clin 2012; 30:e1-e89.*
9. *National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final report. Circulation. 2002;106:3143-3421.*
10. *Albeti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic síndrome- a new worldwide definition. Lancet 2005;366:1059-1062.*
11. *Ferket BS, Spronk S, Colkesen EB, Hunink MG. Systematic review of guidelines on peripheral arterial disease screening. Am J Med 2012;125:198-208.e3.*
12. *Serrano-Villar S, Estrada V, Gómez-Garre D, et al. Diagnosis of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients: higher accuracy of the D:A:D risk equation over Framingham and SCORE algorithms. Eur J Prev CArdiol 2012 Jun 29 [Epub ahead of print].*
13. *Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. HIV Med 2006;7:218-230.*
14. *Malvestutto CD, Aberg JA. Management of dyslipidemia in HIV –infected patients. Clin Lipidol 2011;6:447-462.*

9. DISFUNCIÓN SEXUAL Y ALTERACIONES HORMONALES

9.1 DISFUNCION SEXUAL

La prevalencia de disfunción sexual (DS) en los pacientes VIH es superior, y aparece a edad más temprana, que en la de la población seronegativa (51% en los varones y 60% en las mujeres)[1-5]. En los varones se describe con mayor frecuencia disfunción eréctil, disminución de la libido, y alteraciones de la eyaculación y del orgasmo[1-3,5]. En las mujeres son más frecuentes disminución del deseo sexual y menor satisfacción en la relación sexual[4].

Entre los factores implicados se incluyen: edad, hipogonadismo, factores psicológicos, comorbilidades (HTA, enfermedad cardio-vascular, síndrome metabólico, obesidad, hepatopatía, disfunción autonómica y neuropatía), fármacos (anti-hipertensivos, diuréticos, hipolipemiantes, anti-depresivos, benzodiacepinas, anti-psicóticos, ketoconazol, fluconazol, ganciclovir, megestrol, metadona, cimetidina, inhibidores de proteasa), consumo de drogas y alcohol[6-11].

9.1.1 Evaluación y Diagnóstico

La evaluación de la DS en la práctica clínica habitual puede verse limitada por falta de tiempo, incomodidad de médicos y pacientes para hablar del tema, dificultades diagnósticas, falta de servicios específicos de evaluación y limitaciones en las opciones de tratamiento. La evaluación diagnóstica y terapéutica de la mujer es más compleja que la del hombre[12].

La evaluación de la DS debe incluir una analítica general con perfil lipídico y metabólico y determinaciones de testosterona y estradiol, preferiblemente determinación del cociente testosterona libre/testosterona total, ya que en los pacientes VIH seropositivos pueden estar aumentados los niveles de globulinas ligadoras de las hormonas sexuales. Si se detecta hipogonadismo, se determinarán también gonadotropinas y prolactina[13,14].

En pacientes sin evidencia de hipogonadismo, deberá considerarse interconsulta con especialista.

9.1.2 Tratamiento

En el hombre, si se detecta hipogonadismo se debe hacer una terapia sustitutiva con testosterona. Si hay problemas de erección, pueden evaluarse los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo)[14]. El uso conjunto de estos fármacos con IP pueden elevar sustancialmente los niveles de los primeros, lo que obliga a una reducción sustancial de la dosis (Tabla 21). Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 están contraindicados en pacientes que tomen nitratos porque pueden potenciar sus efectos hipotensores. Aunque los inhibidores de proteasa se han asociado a disfunción eréctil, no se conoce su patogenia y no hay evidencia de que su discontinuación produzca mejoría.

En la mujer, los estrógenos tópicos mejoran la dispareunia asociada a la atrofia vulvo-vaginal en las mujeres menopáusicas, pero el papel de los estrógenos sistémicos o de la testosterona no está claro[4].

Si no hay una causa evidente o el tratamiento resulta ineficaz, debe remitirse al especialista. La figura 3 muestra un algoritmo para el tratamiento del paciente VIH+ con disfunción eréctil.

Tabla 21. Recomendaciones de ajuste de dosis entre IP e inhibidores de la fosforilesterasa 5.

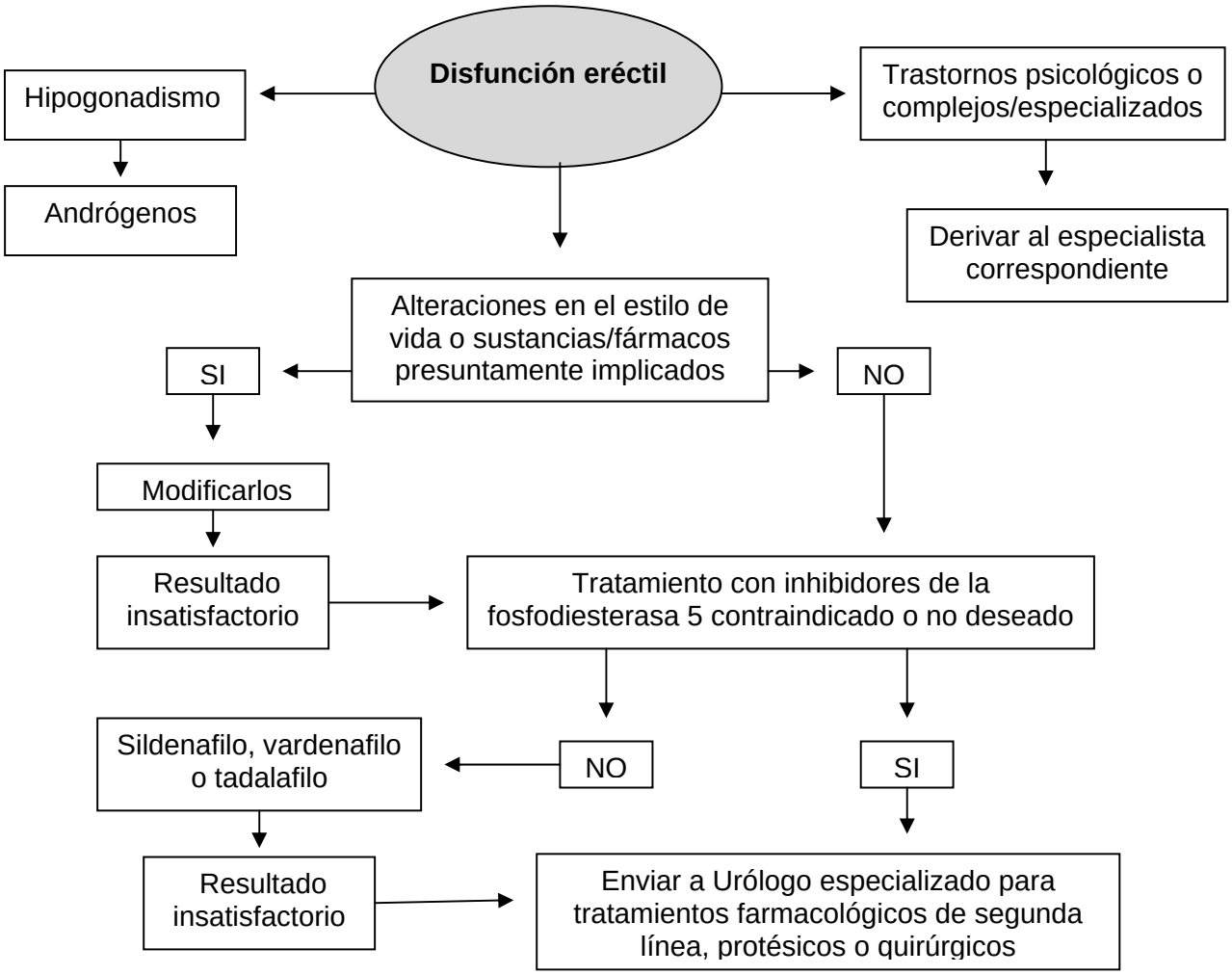
	SILDENAFILO	*TADALAFILO*	*VARDENAFILO*
	Dosis máxima recomendada	*Dosis máxima recomendada*	*Dosis máxima recomendada*
Atazanavir/r *Darunavir/r* *Lopinavir* *Tipranavir/r* *Nelvinavir* *Indinavir*	*25 mg/48 horas* *Monitorizar efectos adversos*	*5-10 mg/72 horas* *Monitorizar efectos adversos*	*2.5 mg/72 horas* *Monitorizar efectos adversos*
Fosamprenavir/r	*Asociación no recomendada*	*Asociación no recomendada*	*Asociación no recomendada*
Saquinavir	*Contraindicado*	*Contraindicado*	*Contraindicado*
Se recomienda consultar la ficha técnica de cada fármaco y las páginas web dedicadas a las interacciones (www.interaccionesvih.com y www.hivdruginteractions.org)			

Recomendaciones

1. *La evaluación de la DS debe formar parte de la atención integral de los pacientes seropositivos por su elevada prevalencia y sus consecuencias* ***(Recomendación fuerte, baja calidad de la evidencia).***

2. *Si se utilizan los inhibidores de la fosfodiestaras 5 deben tenerse en cuenta la interacciones con los fármacos antirretrovirales, especialmente con los IP* ***(Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia).***

Figura 3. Tratamiento del paciente VIH+ con disfunción eréctil.



Referencias

1. *Zona S, Guaraldi G, Luzi K, Beggi M, Santi D, Stentarelli C, et al . Erectile dysfunction is more common in young to middle-aged HIV-infected men than in HIV-uninfected men. J Sex Med. 2012; 9: 1923-30.*
2. *Collazos J. Sexual dysfunction in the highly active antiretroviral era. AIDS Rev. 2007;9:237-45.*
3. *Crum-Cianflone NF, Bavaro M, Hale B, Amling C, Truett A, Brandt C, Pope B, et al. Erectile dysfunction and hypogonadism among men with HIV. AIDS Patient Care STDS 2007; 21:9-19.*
4. *Wilson TE, Jean-Louis G, Schwartz R, Golub ET, Cohen MH, Maki P, et al. HIV infection and women's sexual functioning. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;54:360-7.*
5. *Scanavino MT. Sexual Dysfunctions of HIV-Positive Men: Associated Factors, Pathophysiology Issues, and Clinical Management. Adv Urol. 2011;2011: 854792. doi: 10.1155/2011/854792. Epub 2011 Oct 20.*
6. *Moreno-Pérez O, Pico Alfonso AM, Portilla J. Risk factors for sexual and erectile dysfunction in HIV-infected men: the role of protease inhibitors. AIDS. 2010;24:255-64.*
7. *De Ryck I, Van Laeken D, Nöstlinger C, Platteau T, Colebunders R; Eurosupport Study Group. Sexual satisfaction among men living with HIV in Europe. AIDS Behav. 2012;16:225-30.*
8. *Amini Lari M, Parsa N, Marzban M, Shams M, Faramarzi H. Depression, Testosterone Concentration, Sexual Dysfunction and Methadone Use Among Men with Hypogonadism and HIV Infection. AIDS Behav. 2012. 2012;16:2236-43.*
9. *Guaraldi G, Luzi K, Murri R, Granata A, De Paola M, Orlando G, et al. Sexual dysfunction in HIV-infected men: role of antiretroviral therapy, hypogonadism and lipodystrophy. Antivir Ther 2007;12:1059-65.*
10. *Asboe D, Catalan J, Mandalia S, Dedes N, Florence E, Schrooten W,et al. Sexual dysfunction in HIV-positive men is multi-factorial: a study of prevalence and associated factors. AIDS Care. 2007;19:955-65.*
11. *Hart TA, Moskowitz D, Cox C, Li X, Ostrow DG, Stall RD, et al. The cumulative effects of medication use, drug use, and smoking on erectile dysfunction among men who have sex with men. J Sex Med. 2012;9:1106-13.*
12. *Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R,et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. J Sex Marital Ther. 2000;26:191-208.*
13. *Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med. 2000;342:1802-13.*
14. *Coyne K, Mandalia S, McCullough S, Catalan J, Noestlinger C, Colebunders R, et al. The International Index of Erectile Function: development of an adapted tool for use in HIV-positive men who have sex with men. J Sex Med. 2010;7:769-74.*

9.2. ALTERACIONES HORMONALES

La mayoría se han descrito en pacientes en estadios avanzados de la infección por VIH antes de disponer de un TAR eficaz[1-3]. Las alteraciones hormonales pueden ser causadas por efecto directo del VIH sobre los órganos endocrinos, por efecto sistémico mediado por citoquinas, por infecciones y neoplasias oportunistas asociadas al VIH, por los fármacos utilizados en su tratamiento, o por el consumo de drogas[3-5].

La evaluación debe ser individualizada y guiada por la clínica[1-2]. En muchas ocasiones los síntomas son inespecíficos y comunes a la propia infección por el VIH y a las enfermedades asociadas, y se requiere un alto nivel de sospecha para su diagnóstico.

No se recomienda la medición rutinaria de las hormonas, excepto en los casos en que exista indicación clínica por hipo o hiperfunción al igual que en la población general. Las recomendaciones de tratamiento en los pacientes VIH seropositivos son similares a las de la población general[1-2].

Recomendaciones

1. *Las recomendaciones de tratamiento en los pacientes VIH son limitadas y deben aplicarse las recomendaciones generales utilizadas en la población sin infección* ***(Recomendación fuerte, muy bajo nivel de evidencia).***

Referencias

1. *Brown TT. The effects of HIV-1 infection on endocrine organs. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25:403-13.*
2. *Danoff A. Endocrinologic complications of HIV infection. Med Clin North Am. 1996;80:1453-69.*
3. *Lo J, Grinspoon SK. Adrenal function in HIV infection. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010;17:205-9.*
4. *Nelson M, Powles T, Zeitlin A, Sen P, Scourfield A, Bower M, et al. Thyroid dysfunction and relationship to antiretroviral therapy in HIV-positive individuals in the HAART era. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50:113-4.*
5. *Cotter AG, Powderly WG. Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25:501-15.*

10. REPERCUSIÓN HEPÁTICA DE LAS ALTERACIONES METABÓLICAS. ESTEATOSIS.

La infección por VIH y determinados antirretrovirales producen efectos adversos similares a los observados en el síndrome metabólico, entre los que se incluye la esteatosis hepática. Su prevalencia en pacientes VIH positivos es 30-50%[1,2].

La resistencia a la insulina es un factor patogénico clave[3,4]. La infección por virus de hepatitis C y el abuso de alcohol son relativamente prevalentes en pacientes con el VIH y pueden influir en la patogenia. La esteatosis no suele ocasionar síntomas per se. El diagnóstico de laboratorio muestra habitualmente una elevación de transaminasas en una cuantía inferior a cinco veces los valores normales con GPT>GOT, elevación de GGT y fosfatasa alcalina; también puede existir hipertrigliceridemia. La ecografía es el método confirmatorio de elección, y ayuda a conocer si existen otros problemas hepáticos o extrahepáticos[5] También son útiles el TAC, la RMN y la elastografía con atenuación controlada.

El pronóstico de la esteatosis hepática es en general benigno[6-8]. Al igual que en la población general: es importante distinguir este cuadro de la esteatohepatitis, que se presenta en pacientes con obesidad visceral e insulinresistencia, así como con otras manifestaciones clínico-biológicas que se encuentran en el síndrome metabólico. Estos pacientes tienen un riesgo considerable de progresión del daño hepático y de desarrollo de cirrosis.

El tratamiento incluye la modificación de los hábitos dietéticos si están alterados y la pérdida ponderal de al menos un 10%. Si existen alteraciones metabólicas como diabetes o dislipemia o infección por virus de hepatitis crónicas, se deberán tratar específicamente. Si no existen alteraciones de hábitos de vida o metabólicas, o su tratamiento específico no es suficientemente eficaz, podría considerarse tratamiento con vitamina E durante 1-2 meses aunque los datos disponibles son limitados[9-11].

Recomendaciones:

1. *Se recomienda descartar esteatosis hepática en pacientes diabéticos o con síndrome metabólico y con elevación de transaminasas sin etiología definida* ***(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia).***
2. *En el paciente con factores de riesgo para la progresión de esteatosis hepática, se deben tomar medidas para el diagnóstico y tratamiento precoz para prevenir la progresión del daño hepático.* ***(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia)***
3. *Para la confirmación diagnóstica, se recomienda la realización al menos de un método por imagen* ***(Recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia)***
4. *El tratamiento se dirige a modificar hábitos de vida no saludables y tratar adecuadamente la diabetes o dislipemia si existen* ***(Recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia)***

Referencias

1. *Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, Orlando G, D´Amico R, Ligabue G, Fiocchi F, Zona S, Loria P, Esposito R, Palella F. Nonalcoholic fatty liver disease in infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors.Clin Infect Dis 2008; 47: 250-7.*
2. *Machado MV, Oliveira AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis in patients coinfected with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus: a meta-analysis of the risk factors. Hepatology 2010; 52: 71-8.*
3. *Perez-Aguilar F. Etiopatogenia de la esteatohepatitis no alcoholica. Gastroenterol Hepatol 2005; 28: 396-406.*
4. *Jacobs JE, Birbaum BA, Shapiro MA, Langlotz CP, Slosman F, Rubesin SE, Horii SC. Diagnostic criteria for fatty inflitration of the liver on contrast-enhanced helical CT. AJR Am J Roentgenol 1998; 171: 659-64.*
5. *Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 123: 745-50.*
6. *Shimada M, Hashimoto E, Kaneda H, Noguchi S, Hayashi N. Nonalcoholic steatohepatitis: risk factors for liver fibrossis. Hepatol Research 2002; 24: 429-38.*
7. *Crespo J, Fernández-Gil P, Hernández-Guerra M, et al. Are there predictive factors of severe liver fibrosis in morbidly obese patients with non-alcoholic steatohepatitis? Obes Surg 2001; 11: 254-7.*

8. *Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. Am J Gastroenterol 2007; 102: 570-6.*
9. *Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2006; 355: 2297-307.*
10. *Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomasselli S, Zoll M, Melchlonda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. Lancet 2001; 358: 893-4.*
11. *Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, mccullough A, Diehl AM, Bass NM et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2010; 362:1675-1685.*

DECLARACION DE CONFLICTO DE INTERESES
Julia Álvarez, *ha efectuado labores de consultoría para Abbott Nutrición; NestleHelthCare. Ha recibido compensación económica por participar en actividades docentes (cursos, jornadas etc.) de Lab. Nutricia, Fresenius y Vegenat.*
VictorAsensi, *ha efectuado labores de consultoría para Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline y ViiVHealthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-MyersSquibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline y ViiVHealthcare; ha recibido pagos por desarrollos de presentaciones educacionales para Bristol-Myers Squibb.*
Carlos Dueñas, *ha realizado labores de consultoria y/o participado en ensayos clínicos para los laboratorios Abbvie, Boehringer, Bristol, Esteve, Gilead, GSK, Jansen, MSD, Novartis, Pfizer y ViiV. y ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-MyersSquibb, Gilead Sciences, Janssen y Merck ;*
María José Galindo*, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, BoehringerIngelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, y Merck; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbvie, BoehringerIngelheim, Glaxo, Janssen y ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, BoehringerIngelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y Roche; ha colaborado en la elaboración de materiales educativos para Janssen, Pfizer, ViiV, Glaxo y Abbvie.*
Carmen Gómez Candela, *ha efectuado labores de consultor para Abbott Nutrición, para Nestle HealthCare y para el IEDAR (instituto de Estudios Documentales del azucar), colabora además habitualmente con cursos y conferencias con Nutricia,Baxter, Fresenius, Vegenat y Nutricion Medica.*
Noemí GP Villar, *declara no tener conflicto de intereses.*
Félix Gutiérrez, *ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmith Kline, Janssen-Cilag, Merck y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Merck; ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmith Kline, Janssen-Cilag, Merck y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollos de presentaciones educacionales para Gilead Sciences,GlaxoSmithKline, and ViiV Healthcare.*
Vicente Estrada, *ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Gilead Sciences y Janssen; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbott Laboratories y Janssen; ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck y ViiVHealthcare, así como pagos por desarrollos de presentaciones educacionales para Abbott Laboratories.*
Jaime Locutura*, ha efectuado labores de consultoría para Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y ViiVHealthcare; ha recibido compensaciones económicas por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp &Dohme y ViiVHealthcare, así como pagos por desarrollo de material educacional para Abbvie, BoehringerIngelheim y ViiVHealthcare.*
José López Aldeguer, *ha efectuado labores de consultoria en los laboratórios Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen y ViiV Healthcare, ha disfrutado de becas para investigación clínica de ViiV Healthcare, Bristol-Myers Squibb y Merck, ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.*
Fernando Lozano*, ha efectuado labores de consultoría para Abbvie, Bristol-Myers Squibb, BoehringerIngelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmithkline, Janssen, Merck-Sharp & Dome, Pfizer, Roche Pharmaceuticals y ViiVHealthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, BoehringerIngelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmithkline, Jansen, Merck-Sharp & Dome, Pfizer, Roche Pharmaceuticals y ViiVHealthcare.*
Ana Mariño, h*a recibido apoyo para acudir a reuniones y Congresos de los laboratorios Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Gilead Sciences, ViiVHealthcare, Abbvvie y Boehringer Ingelheim.*

***Esteban Martínez Chamorro**, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp &Dohme, Theratechnologies, Tibotec, and ViiVHealthcare; ha recibido compensaciones económicas por charlas de los laboratorios Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp &Dohme, Theratechnologies, Tibotec, and ViiVHealthcare, así como pagos por desarrollo de presentaciones educacionales para Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, and ViiVHealthcare.*
***Eugenia Negredo**, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, ViiV y Merck; y ha recibido compensación económica por presentaciones de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen y ViiV.*
***Enrique Ortega**, ha efectuado labores de consultoría para Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, , Janssen, Merck-Sharp & Dome, y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences,Jansen, Merck-Sharp & Dome, y ViiV Healthcare*
***Rosario Palacios**, ha efectuado labores de consultoría en laboratorios BoehringerIngelheim y ha recibido compensacióneconómica por charlas de BoehringerIngelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, ViiVHealthcare y Roche*
***Javier Pascua,** declara no tener conflicto de intereses.*
***Rosa Polo Rodríguez, d**eclara no tener conflicto de intereses*
***Enric Pedrol**, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol, Gilead, Janssen, Merck y ViiVHealthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol, Gilead, Janssen, Merck, Roche y ViiVHealthcare.*
***Jesús Sanz Sanz,** ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck, ViiVHealthcare y BoehringerIngelheim; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck , ViiVHealthcare y BoehringerIngelheim y ha recibido pagos por desarrollo de presentaciones educacionales para ViiVHealthcare .*
***Miguel Ángel Von Wichmman,** ha efectuado labores de consultoría para Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y ViiVHealthcare; ha recibido compensaciones económicas por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp &Dohme y ViiVHealthcare, así como pagos por desarrollo de material educacional para Abbvie, BoehringerIngelheim y ViiVHealthcare.*