



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat Autònoma de Barcelona

**PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA
DEPARTAMENT DE MEDICINA**

**EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO DOCOSAHEXANÓICO
SOBRE LAS ALTERACIONES METABÓLICAS Y SOBRE LA DISTRIBUCIÓN
DE GRASA CORPORAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH-1
SOMETIDOS A TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL.**

TESIS DOCTORAL, 2016

Autora: Irene Fernández Castaño

Unitat de VIH
Departament de Medicina Interna
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Director: Dr. Pere Domingo Pedrol

Departament de Medicina Interna
Hospitals Universitaris Arnau de Vilanova & Santa Maria

Tutora: Merçè Gurgui Ferrer

Unitat de Malalties Infeccioses
Departament de Medicina Interna
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Cuadrántida de un crepúsculo relativo

Observo el firmamento todas las noches en busca
de una estrella fugaz
de ésas que no se ven todos los días
de ésas que no son iguales a las otras
ésas que todos quieren ver pero no consiguen.

Rauda, estructural y efímera
como un destello de infinitos años luz
como la cuadrántida de un crepúsculo relativo.
A cinco mil soles centellantes.
Es como el acto perfecto de ostentación entre la luna y el sol
cuando hacen el amor aún cuando su realidad
es que separados estén.

Hoy quiero una estrella fugaz
de ésas que no son perfectas porque duran poco
y quiero pedirle un deseo como cuando era niño
y mi mundo estaba lleno de posibilidades,
mi deseo será desearte bajo el cielo extasiado
por encima de Venus que no deja de resplandecer,
será la ilusión de tenerte y soñar, será la ilusión de estar juntos,
mucho más que en un sueño sentada aquí a mi lado
será el anhelo de estar juntos en un eclipse de amor celestial.

A mi pequeña gran, gran familia: Víctor, Emma y Chloe.

AGRADECIMIENTOS

Realmente para mi la tesis empezó siendo un puro trámite que había que hacer para tener mejor currículum en este mundo en el que parece que cuentan más los *papers* y trabajos que tengas que el hecho de que seas un buen médico y hagas bien tu trabajo. Pero poco a poco me fuí animando y al final hasta he disfrutado escribiéndola.

Cuando empecé a escribir este apartado no tenía nada claro por dónde empezar.... pero el primer agradecimiento que me sale es a mis padres, si mi madre estuviera aquí para verlo seguro que se sentiría súper orgullosa de que su niña fuera a presentar ¡la tesis!, espero que lo disfrute desde algún sitio y sonría... Una de las cosas que aprendí de ella es a seguir luchando, seguir adelante a pesar de todos los obstáculos que te ponga en medio la vida, es algo que me sirve en mi día a día, pero de lo que he echado mano especialmente para poder acabar este trabajo y finalizar esta etapa por fin. Y mi padre, ese apoyo incondicional constante, siempre ahí, para hacerme reponer fuerzas con un buen plato de ensaladilla rusa o de cocido o para llevarme a dónde haga falta, como por ejemplo a Bellaterra a matricularme de esta tesis!!! dispuesto a ayudar a sus hijos en todo momento, a cualquier hora, gracias papá, por estar siempre ahí.

Por supuesto a Víctor que me ha aguantado durante este año en el que ha estado a mi lado incondicionalmente durante la gestación de tesis y bebé, una combinación de hormonas y ciencia muy interesante.... difícil de soportar para muchos, pero ahí has estado tú en todo momento, te quiero.

A Karuna por ser una compañera maravillosa, de las que te animan cada día a seguir y con la que da gusto trabajar, como ella misma dijo una vez: “estic tan contenta de poder treballar amb qui jo hauria escollit com a companya de feina!!”, pues eso, et dic el mateix *amore*, gracies per aconseguir que estar asseguda davant l'ordinador posant en ordre tota una feina d'investigació de 3 anys sigui agradable gràcies a la teva companyia, ha sigut molt més fàcil compartint amb tú *nàusees*, *antojos*, llàgrimes d'emoció, confidències, cotilleos i demés!! A Marian y a Carol por ayudarme tanto animándome cuando estaba baja de moral, al hacerme ver cómo me valoran a nivel profesional además de

a nivel personal, forjando una bonita amistad entre sushi, venecianos, ostras y algún que otro gin tonic nacional e internacional.

Y al resto de esos compañeros del hospital a los que también puedo considerar amigos, Desi, Miquel, Jordi, Anika, Sergito, Montse, Miriam, Nere, Sonia, y un largo etcétera de grandes y pequeños...., por hacer que en todos los años de residencia y posterior especialización ir al hospital día tras día, sea para largas guardias de 24 horas, para aburridas jornadas delante de la pantalla, para sesiones o para lo que toque, sea un placer y me levante cada mañana con ganas de ir a trabajar.

Por supuesto a Carmen y Bea, las dos “doctoras al cuadrado” que me han servido de inspiración y me han ayudado a no perderme en trámites, protocolos *tesinarios* y las mil cosas más que implica este proyecto que es la tesis y me han animado a seguir adelante constantemente. Bea, especial mentora i guia en aquest llaaaaaaaarg camí ple d'obstacles que m'has ajudat a superar, moltíssimes gràcies, ets una crack en molts sentits sempre ho he dit, sense la teva ajuda m'haguès quedat bloquejada!! Gràcies per ajudar-me a seguir i no rendir-me.

Especial mención merece alguien que empezó aguantándome porque tocaba en una rotación externa de una de las becas que me permitió hacer el trabajo de investigación de esta tesis y se ha acabado convirtiendo en un gran compañero de trabajo y amigo. Muchas gracias Josemi, de verdad que sin tu ayuda no podría haber pasado ni de la introducción, bien lo sabes, para mi estás en la portada.....

A la súper jefa Mireia Puig, un exemple a seguir com a jefa, com a professional, però sobre tot com a persona. Gràcies per malgrat ser jefa mirar pel nostre bé abans que per les necessitats del servei, fent una mirada objectiva sempre que et plantejem un problema i buscant la sortida més pràctica i adient, sempre a punt per escoltar i donar el millor consell, tan de bo tothom fos com tú!

A los amigos reencontrados después de tantos años, que me sacan de apuros de los gordos, de esos que te hacen tener ganas de gritar y ponerte a llorar de desesperación e impotencia y vienen ellos con sus conocimientos de hight tech y te lo resuelven en un plis, sin despeinarse, a las tantas de la mañana si hace falta, porque saben que para ti es súper importante, gracias

Charlie Bravo, nosotros sabemos que al final pase lo que pase siempre sale el sol.

A todos mis amigos Urgell, Roser, Madi... que me han ido aguantando durante este laaaaargo proceso y todos mis altibajos con el tema, y al resto de mi familia, que aunque no hayan estado implicados directamente en la tesis, solo con formar parte de mi vida ya me llenan de energía para afrontar cualquier reto que se presente, personal, profesional o de la índole que sea. Especialmente a Aurora y Aníbal haciendo kilómetros y más kilómetros para estar con la familia y compartir algo más la vida a pesar de estar lejos.

Paqui y Helena, aún en la distancia las tres mosqueteras!, gracias al whatsapp un poquito más cerca, inventando las nuevas conversaciones a tres bandas con mensajes de voz. En contacto cada día compartiendo desde el pequeño detalle insignificante de la rutina diaria hasta las confidencias más trascendentes y todo lo que va pasando en nuestras vidas, os quiero tanto y os echo tanto de menos!!!.

Al director d'aquesta tesis, el Dr. Pere Domingo, i a la tutora Merçè Gurguí, per donar-me l'oportunitat d'iniciar-me en el món del VIH i culminar la feina amb la tesis.

Gracias a todos.

ÍNDICE

Apéndice de abreviaturas	8-10.
Introducción	11-28.
Bibliografía Introducción	29-37.
Hipótesis	38.
Objetivo primario y secundarios	38.
Material y Métodos	39-44.
Resultados	45-60.
Discusión	61-68.
Bibliografía Discusión	69-72.
Conclusiones	73.

APÉNDICE DE ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina.
ABV	Abacavir.
ADN	Ácido desoxiribonucleico.
ADNmt	Ácido desoxiribonucleico mitocondrial.
AHA	American Heart Association.
ALA	Ácido α -linoleico.
ApoB	Apoproteína B.
APV	Amprenavir.
ARN	Ácido ribonucleico.
ATV	Atazanavir.
AZT	Zidovudina.
BAT	<i>Brown Adipose Tissue.</i>
CITb	Citocromo b Oxidasa.
COLT	Colesterol total.
CPT1	Carnitin Palmitoil Transferasa 1,
CV	Carga Viral.
d4T	Estavudina.
ddC	Zalcitabina.
ddl	Didanosina.
DHA	Ácido docosahexanoico.
DRV	Darunavir.
DTG	Dolutegravir.
EFV	Efavirenz.
ENF	Enfuvitida.
EPA	Ácido eicosapentanoico.
ETG	Elvitegravir.
ETV	Etravirina.
FAPV	Fosamprenavir.
FGF	<i>Fibroblast Growth Factors.</i>
FGFR	Receptores de <i>Fibroblast Growth Factors.</i>

FTC	Emtricitabina.
GALT	<i>Gut Associated Lymphoid Tissue.</i>
HALS	<i>HIV-1 Associated Lipodystrophy Syndrome.</i>
HDL-c	Colesterol de Alta Densidad.
HOMA	<i>Homoeostasis Model Assessment.</i>
ICC	Índice de Cintura Cadera.
IDV	Indinavir.
IF	Inhibidores de la Fusión.
II	Inhibidores de la Integrasa.
IL	Interleuquina.
IMC	Índice de Masa Corporal.
IN	Integrasa.
IP	Inhibidores de la Proteasa.
ITIAN	Inhibidores de Transcriptasa Reversa Análogos de nucleósidos.
ITINAN	Inhibidores de Transcriptasa Reversa No Análogos de nucleósidos.
LDL	Colesterol de Baja Densidad.
LPV	Lopinavir.
MCP1	<i>Monocyte Chemotactic Protein 1.</i>
MVC	Maraviroc.
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido.
NFV	Nelfinavir.
NGF	<i>Nerve Growth Factor.</i>
NVP	Nevirapina.
PAI-1	Inhibidor 1 del Activador del Plasminógeno.
PCR	Proteína C Reactiva.
PPAR γ	<i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma.</i>
PR	Proteasa.
RPV	Rilpivirina.
RT	Transcriptasa Reversa.
RTG	Raltegravir.
RTV	Ritonavir.
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Humana
SQV	Saquinavir.
TAC	Tomografía Axial Computerizada.

TARGA	Terapia Antirretroviral de Gran Actividad.
TDF	Tenofovir.
TG	Triglicéridos.
TNF α	<i>Tumor Necrosis Factor alpha.</i>
VHC	Virus de la Hepatitis C.
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana.
VLA	Virus de Linfopatía.
VLDL	Colesterol de Muy Baja Densidad.
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular.
WAT	<i>White Adipose Tissue.</i>

INTRODUCCIÓN

1- Historia de la infección por el VIH.

Hace ya más de 30 años que se describieron los primeros casos de infección por VIH. Fue en el 1981 en Los Ángeles y en New York dónde se describieron los primeros casos de varones jóvenes homosexuales que padecían sarcoma de kaposi o neumonía por *Pneumocistis jiroveci* y en los que se observó un patrón de inmunodeficiencia caracterizado por la disminución de los linfocitos T CD4+. No fue hasta 1983 cuando el agente causante fue identificado por un grupo del Instituto Pasteur de París formado por Barre-Sinoussi, Chermann y Montagnier. Se trataba de un retrovirus que fue aislado en un nódulo linfático de un paciente con linfadenopatías por lo que se denominó inicialmente virus de la linfopatía (VLA). Poco después el equipo de Gallo y Levy aisló un retrovirus en muestras de pacientes que presentaban lo que ya se denominaba síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y lo denominaron VLTH-III. Al final se consensuó denominar a dicho virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ¹⁻³.

Desde entonces esta infección viral que se transmite por vía sexual y/o parenteral se ha ido convirtiendo en una pandemia pasando de 593 casos definitorios de SIDA en EEUU en septiembre de 1982 a los 35.3 millones de personas infectadas por el VIH en diciembre de 2012 a nivel mundial. Desde el inicio de la epidemia cerca de 75 millones de personas han adquirido la infección y han muerto unos 36 millones por causas relacionadas con el SIDA⁴.

2- El virus VIH.

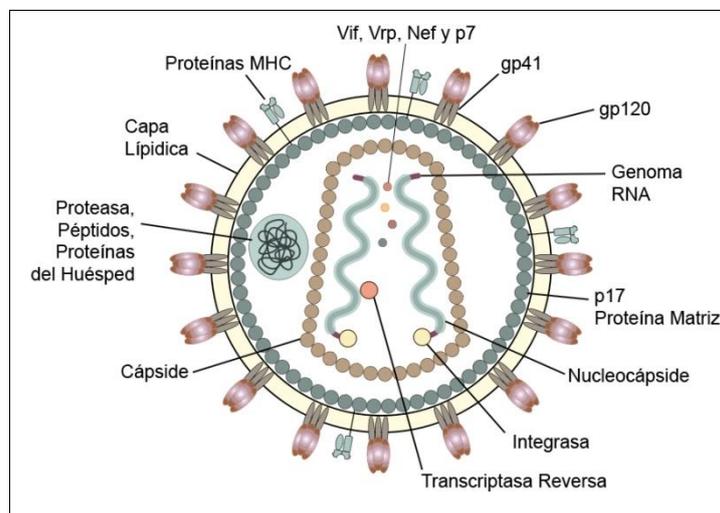
El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un retrovirus del género *Lentivirus* de la familia *Retroviridae*. Los lentivirus afectan a especies de mamíferos superiores y se caracterizan por infectar células de estirpe mononuclear-macrofágica donde desarrollan una replicación lenta y provocan enfermedades degenerativas no tumorales de tipo neurológico, reumático y hematológico. Dos especies capaces de infectar humanos han sido descritas: VIH-1 y VIH-2, que a su vez se dividen en varias subespecies. El VIH-1 se divide en 4 subespecies: M, N, O y P. Y el VIH-2 se divide en 8 subespecies cuya nomenclatura abarca desde la A hasta la H. La subespecie culpable de la pandemia global dado que es la aislada con más frecuencia es la subespecie

VIH-1 M⁵⁻⁶. El VIH-2 es menos infeccioso y presenta una progresión más lenta y su distribución se limita a la zona del este del continente africano⁶⁻⁸.

Parece que filogenéticamente estos virus podrían proceder de varias especies de simios (chimpancés, gorilas...) ⁹⁻¹² y que podría haberse dado el contagio inter-especie a través de heridas y mordeduras de estos animales a los cazadores dado que su caza es bastante común en África ¹³.

En la Figura 1 se puede observar un esquema de la estructura del virión. Un virión maduro de VIH-1 tiene un diámetro aproximado de 100 nm y su bicapa lipídica es obtenida por gemación de la célula huésped, en ella se observan glicoproteínas víricas gp120 y gp41, acompañadas por proteínas de membrana de la célula huésped (como proteínas HLA de clase I y II o proteínas de adhesión como ICAM-1) ¹⁴. La parte interior de la bicapa lipídica o matriz está formada por la proteína p17 ¹⁵. Protegiendo el material genético del virus está la cápside formada por proteína p24. En la cápside encontramos dos copias de RNA unido a la proteína de nucleocápside p7 ^{15;16}. Encapsuladas junto al material genético en la cápside encontramos 3 enzimas esenciales codificados por el virus: la proteasa (PR) p11, la transcriptasa reversa (RT) p66/p55 ^{17;18} y la integrasa (IN) p32 ¹⁹.

Figura 1. Estructura de un virión maduro y esquema de sus principales componentes.



3- El ciclo biológico del VIH.

El primer paso del ciclo viral es la unión a la célula CD4+, ésta se da gracias a la interacción de las proteínas de la membrana viral gp120 con la molécula CD4 y con los correceptores CCR5 o CXCR4, y gp41 con distintas

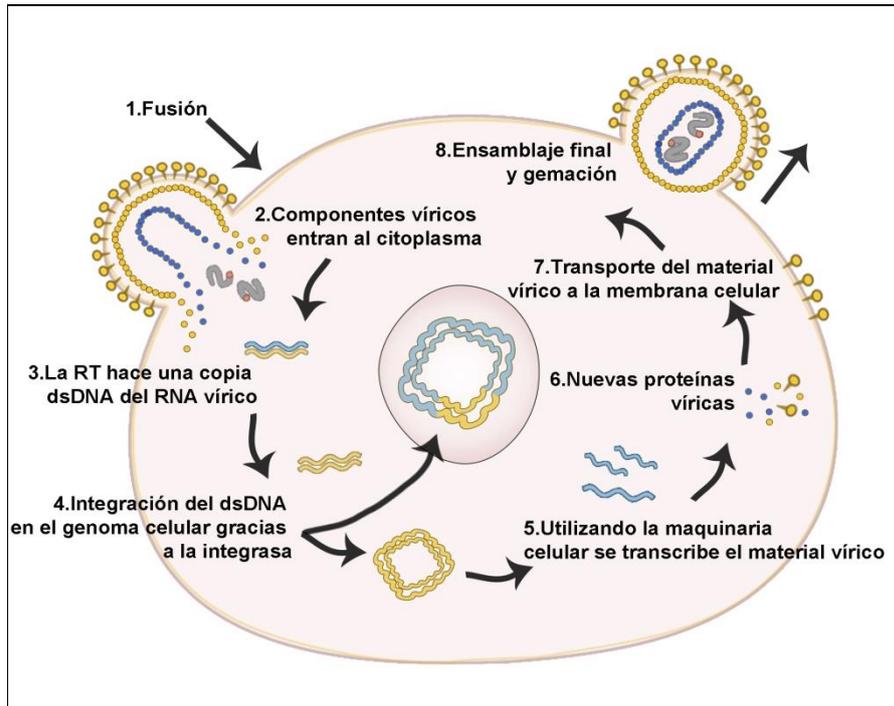
moléculas situadas en la membrana celular ²⁰. La interacción de gp120 con los correceptores pone en marcha la fase de fusión ^{21,22}.

Mediante la fusión la envoltura viral se fusiona con la membrana celular permitiendo así la entrada de la cápside en el citosol celular. Ésta se da gracias a los cambios que experimentan las proteínas gp120 y gp41, pero la principal implicada parece que es gp41 ^{23,24}. Posteriormente se da el proceso de decapsidación en el que las proteínas de la cápside se desensamblan y liberan el genoma viral.

Una vez el genoma viral está en el citoplasma empieza la retrotranscripción, es el proceso mediante el que se sintetiza ADN de doble cadena (dsDNA) a partir del ARN viral y es realizado por el complejo enzimático de la transcriptasa inversa ²⁵. Tras este proceso un 10% del dsDNA se integra en el ADN celular gracias a la integrasa, el 90% restante queda en el citoplasma como reservorio susceptible de integración si la célula es adecuadamente activada ²⁶.

A partir de la integración el virus del VIH puede adoptar diversos comportamientos: permanecer latente, replicarse de forma controlada o experimentar una replicación masiva con el efecto citopático que ello supone sobre la célula. A partir del estado de provirus integrado la replicación viral empieza con la transcripción del ADN vírico a ARN viral y a ARNm que se traducirá en el citoplasma celular para sintetizar las proteínas víricas, todo ello es llevado a cabo por los mecanismos de la célula huésped ²⁷. Todo este material viral, ARN y proteínas, se transporta a la membrana celular donde se procede a la encapsidación de los nuevos viriones para su extrusión por gemación ²⁸.

Figura 2. Esquema del ciclo del virus HIV en el que se detallan todas las fases desde la unión virión a la célula, hasta la formación de nuevos viriones.

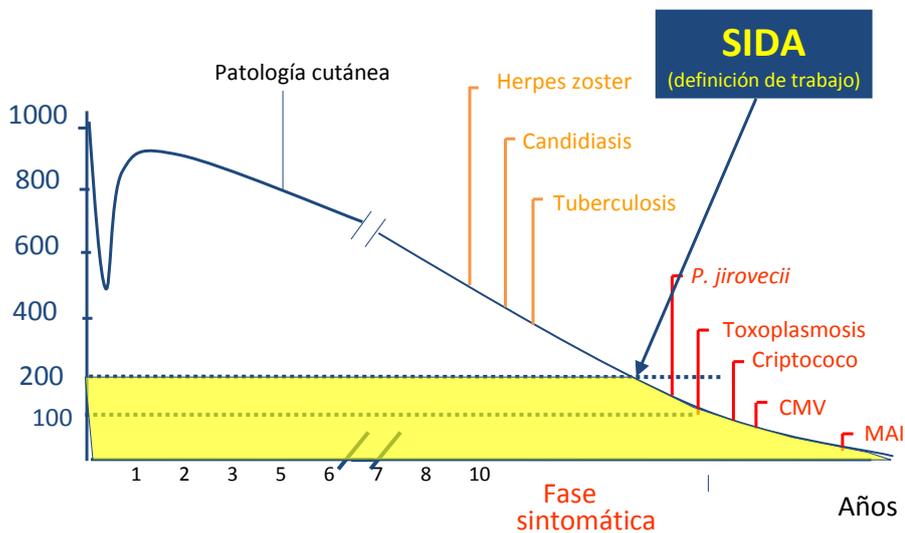
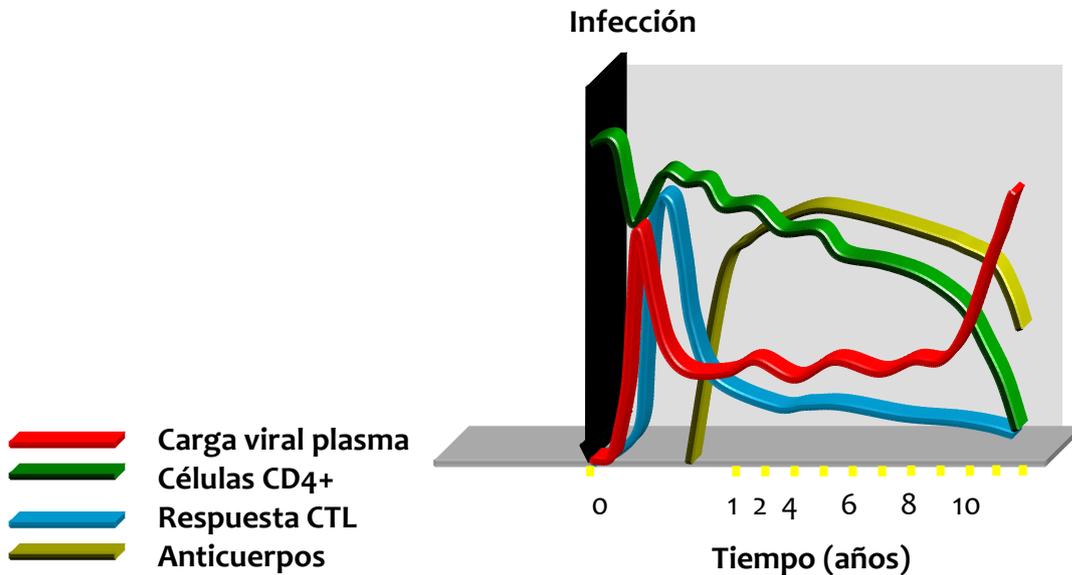


4- Fases de la infección:

Gracias a las técnicas de biología molecular se ha calculado que diariamente en un sujeto infectado se producen entre 10^9 y 10^{11} partículas virales, siendo la vida media de un virión de 6 horas y la de un linfocito infectado que replica activamente 1.2 días ²⁹. En la infección por transmisión sexual, las primeras células diana del virus son las células dendríticas y de Langerhans, situadas en la submucosa, y los linfocitos circundantes del sistema GALT ³⁰. Tras la infección del sistema GALT, el VIH se disemina rápidamente a órganos linfoides donde establece una infección persistente con una proporción de linfocitos infectados de forma latente con replicación activa similar a la observada en estados crónicos de la enfermedad. Cuando la infección se da por vía parenteral el virus entra directamente en el torrente sanguíneo. Una vez los viriones están circulando se da una infección de todas las células susceptibles, observándose un aumento de la carga viral en plasma y un descenso importante del número de linfocitos CD4+. Tras la entrada del virus en el organismo se da un periodo “ventana” que dura entre 4 y 12 semanas en el que no se detecta respuesta humoral ni celular a pesar de existir niveles de viremia elevados. En esta fase es cuando pueden aparecer

síntomas de primoinfección, entre un 50 y un 70% de los pacientes presentan síntomas similares a un síndrome monucleósido (rash, fiebre, faringitis y mialgias). El final de la fase aguda viene marcado por la producción de anticuerpos para el VIH-1 ³¹.

Figura 3. Esquema de la evolución de la respuesta celular y humoral y de la carga viral durante la infección.



Tras entre 1 y 3 semanas de la primoinfección gracias a la respuesta inmune del organismo (sobre todo de tipo citotóxica mediada por linfocitos T CD8+ o CTL) se observa un aumento de los linfocitos T CD4+ con un descenso de la carga viral. Pero dada la persistencia del virus en los órganos linfoides el

organismo no puede erradicar la infección y entramos en la fase de latencia o crónica. En esta fase la replicación viral es constante pero la viremia es más baja por la acción de los linfocitos T CD8+ citotóxicos y la cifra de linfocitos T CD4 va disminuyendo en un promedio de 50 células/año. La duración de la fase de latencia sin tratamiento varía según el paciente entre 8 y 10 años. Cuando el nivel de linfocitos T CD4+ está por debajo de 200 cel/mm³ es cuando pueden darse las infecciones oportunistas y/o neoplasias asociadas a la infección por VIH-1 que definen la fase de SIDA ³².

Gracias a la terapia antirretroviral se logra controlar la replicación viral observándose una carga viral por debajo de límites de detección en plasma, un progresivo aumento del nivel de linfocitos T CD4+ que evita la progresión a SIDA.

5- Tratamiento antirretroviral.

El pronóstico de la infección por el VIH-1 ha mejorado gracias a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), cuando se instauró el uso generalizado del TARGA para la infección por VIH-1, la morbilidad y la mortalidad relacionada con el VIH-1 disminuyó de manera considerable ³³⁻³⁴.

El primer fármaco antirretroviral aprobado por la FDA como tratamiento para el SIDA fue la zidovudina (AZT) en 1987. Los primeros fármacos se administraban en mono o biterapia con escasa eficacia dado que no eran capaces de disminuir la replicación viral. Desde entonces se han desarrollado muchas otras moléculas mejorando la eficacia y disminuyendo los efectos secundarios. Existen 6 familias de antiretrovirales y que actúan en 5 dianas clave del ciclo de replicación viral. Existen dos tipos de inhibidores de transcriptasa reversa vírica, los análogos de nucleósidos (ITIAN) y los no análogos (ITINAN) que bloquean la retrotranscripción del material genético del virus. Otro enzima diana es la proteasa vírica, sobre la cual actúan los inhibidores de la proteasa (IP), impidiendo la maduración de las proteínas víricas ya traducidas. Estas tres familias de fármacos componen los medicamentos más clásicos de la terapia TARGA. Dentro de los nuevos fármacos están los inhibidores de la integrasa (II) que impiden la integración de dsDNA vírico en el genoma de la célula huésped, los inhibidores del correceptor CCR5 (I-CCR5) que evitan de esta manera que el virus pueda penetrar en las células CD4+ y los inhibidores de la fusión (IF) que son fármacos capaces de bloquear la fusión del virus con la célula huésped.

Actualmente el tratamiento inicial siempre consta de tres fármacos antirretrovirales, de manera que cada fármaco actúa a un nivel diferente del ciclo vital del virus. Las pautas más habituales de inicio de tratamiento son la combinación de dos ITIAN con un ITINAN, con un IP o con un II (recomendaciones GESIDA 2014), el resto de familias quedan reservadas para segundas líneas de tratamiento. La pauta se escoge en base a las características de cada paciente teniendo en cuenta los efectos secundarios que puede tener cada familia de fármacos.

5. 1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN).

Son los primeros fármacos que se desarrollaron, siendo de esta familia el AZT, el primero, tras el cual fueron apareciendo el resto: abacavir (ABV), didanosina (ddl), emtricitabina (FTC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), tenofovir (TDF) y zalcitabina (ddC). Estos fármacos son profármacos. Son fosforilados al entrar en la célula convirtiéndose en nucleótidos 5'-trifosfato. Así inhiben de forma competitiva el proceso de polimerización llevado a cabo por la transcriptasa inversa, ya que son un sustrato alternativo a los nucleótidos endógenos para la formación del ADN viral. Pero no tienen el extremo 3' hidroxilo o lo tienen modificado, de manera que impiden la formación del enlace fosfodiéster 3'-5' evitando la elongación de la cadena de DNA.

5. 2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos (ITINAN).

El primer fármaco de esta familia aprobado por la FDA fue la nevirapina (NVP), posteriormente se han desarrollado nuevas moléculas y actualmente están en uso el efavirenz (EFV), la etravirina (ETV) y la rilpivirina (RPV). Inhiben la transcriptasa inversa de manera diferente, no se unen al dominio activo sino a una cavidad adyacente hidrofóbica cercana al sitio catalítico del enzima, provocando un cambio conformacional que evita el correcto funcionamiento del enzima ³⁵.

5. 3. Inhibidores de proteasa (IP).

El primer fármaco que se formuló de esta familia fue el saquinavir (SQV), otros de primera generación fueron: indinavir (IDV), nelfinavir (NFV) y ritonavir. La segunda generación está formada por el amprenavir (APV), fosamprenavir (FAPV), lopinavir (LPV), atazanavir (ATV) y darunavir (DRV). Estos fármacos inhiben la proteasa vírica necesaria para madurar las proteínas del virus y que

éstas sean funcionales dado que se asemejan a las poliproteínas sustrato de esta enzima y por lo tanto actúan como sustratos análogos bloqueando el centro activo de la proteasa ³⁶. Se administran con una baja dosis de RTV que actúa de potenciador inhibiendo el citocromo p450 aumentando la vida media del IP. Gracias a esta potenciación se ha conseguido que disminuya la posibilidad de que el virus cree resistencias ya que los niveles elevados de fármaco hacen que tenga que adquirir muchas mutaciones a nivel de la proteasa para poder crear una resistencia. Además los IP de segunda generación más actuales como el DRV tienen una barrera genética elevada.

5. 4. Inhibidores de la integrasa (II).

En esta familia tenemos tres fármacos actualmente el raltegravir (RTG), el dolutegravir (DTG) y elvitegravir (ETG). Actúan inhibiendo la integrasa que es la enzima necesaria para que el ADN viral se integre en la célula huésped, por lo tanto inhibe la replicación viral del virus ³⁷.

5. 5. Inhibidores del correceptor CCR5 (I-CCR5).

Solo hay un fármaco comercializado en esta familia el maraviroc (MVC). Bloquea la unión y fusión del virión con la célula huésped bloqueando el correceptor CCR5 ³⁸.

5. 6. Inhibidores de la fusión (IF).

El único fármaco aprobado de esta familia es la enfurvitida (ENF). Este fármaco se une a la proteína gp41 de la cubierta vírica impidiendo la fusión y penetración del virión en el citoplasma celular ³⁹.

6- Efectos secundarios del TARGA.

Como todos los fármacos, los antiretrovirales tienen efectos secundarios, pero en este caso una de las características a tener en cuenta es que son fármacos que una vez se inician se administrarán de por vida. Los efectos secundarios y sus mecanismos de toxicidad han sido estudiados por separado en cada familia y también en los casos de combinación de varios fármacos. Se ha observado que existe variabilidad interindividual en los efectos observados, ésta probablemente deriva de determinados polimorfismos genéticos, de la interacción con otros fármacos y de la dieta ⁴⁰.

Los efectos secundarios más frecuentes asociados a los ITIAN son: síndrome de hipersensibilidad por ABV, rash, astenia, mialgias, insuficiencia renal y osteoporosis asociados a TDF y todos aquellos relacionados con toxicidad mitocondrial (neuropatía periférica, la miopatía de musculo

esquelético y cardíaco, pancreatitis, esteatosis hepática, acidosis láctica, alteraciones metabólicas y síndrome de lipodistrofia). Aunque la toxicidad mitocondrial está más asociada a los ITIAN más antiguos como AZT, ddI y d4T, motivo por el cual estos fármacos han dejado de ser usados en los países desarrollados ⁴¹⁻⁴².

Los efectos secundarios más frecuentemente asociados al uso de ITIAN son: síndrome de hipersensibilidad, rash (desde leve hasta graves como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica), hepatotoxicidad y dislipemia. Además el EFV en concreto se asocia a efectos sobre el sistema nervioso central y lipoatrofia periférica ⁴³⁻⁴⁵.

Los IP se asocian a: alteraciones metabólicas (dislipemia, hiperglicemia, resistencia a la insulina y lipodistrofia, principalmente con acúmulo de grasa visceral), hiperbilirrubinemia en el caso de ATV y nefrolitiasis por IDV ⁴⁶.

Para poder hablar de los efectos secundarios a largo plazo de las nuevas familias de fármacos tendremos que ver la evolución en unos años dado que todavía no tenemos una larga experiencia como con las tres familias clásicas.

6.1 Dislipemia.

Repasando la historia del TARGA un año después de la introducción de los fármacos de la familia IP, se empezaron a describir efectos colaterales que no se habían detectado con anterioridad, y que consistían en alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. Anteriormente a la aparición de los IP, los pacientes podían presentar un patrón lipídico consistente en hipertrigliceridemia, hipocolesterolemia y aumento de la sensibilidad a la insulina. La hipertrigliceridemia se relacionaba con la evolución de la infección por VIH, se justificaba por el aumento de determinadas citoquinas proinflamatorias (entre ellas el factor de necrosis tumoral) y era un factor de progresión de la enfermedad ⁴⁷. La hipocolesterolemia era también un efecto relacionado con la evolución de la enfermedad, de hecho el descenso de colesterol de alta densidad (HDL-c) no logra restablecerse ni con el tratamiento antirretroviral ⁴⁸. Con la aparición de los IP se empezaron a detectar efectos colaterales como eran la hipertrigliceridemia, asociada primeramente a RTV. Este IP fue el único en el que se había detectado este efecto adverso antes de su comercialización ⁴⁹, la hipertrigliceridemia observada es directamente proporcional a la dosis de RTV. Posteriormente se relacionó con la totalidad de

los IP y también con el EFV. La hipercolesterolemia se detectó posteriormente⁵⁰. Por lo tanto en general las personas con infección por VIH-1 tienen cifras elevadas de triglicéridos (TG) y bajas de HDL-c debido a la inflamación constante que conlleva la propia infección. Y por otro lado el efecto secundario al tratamiento antirretroviral que se observa más frecuentemente es la dislipemia con elevación de TG predominantemente.

6.2 Alteraciones metabolismo de la glucosa.

La diabetes mellitus tipo 2 es más frecuente en personas infectadas por VIH que en la población general. Los IPs, sobre todo los de primera generación, se han asociado a hiperglicemia resistencia a la insulina e incluso a la aparición de diabetes mellitus⁵¹⁻⁵³. Otros factores de riesgo asociados al desarrollo de diabetes en los pacientes con infección por VIH son la lipodistrofia, la exposición a análogos timidínicos y la coinfección por virus de la hepatitis C (VHC).

6.2.1 FGF 19 y FGF 21.

En recientes investigaciones se ha identificado un nuevo subgrupo de FGF (*Fibroblast Growth Factors*), la subfamilia 19 formada por FGF 19, 21 y 23. En los últimos años se ha descrito que FGF19 y FGF21 tienen acción en la regulación metabólica⁵⁴. Los FGF tienen actividad al unirse a los receptores de FGF (FGFR) en las superficies celulares. Los FGFs conocidos hasta ahora necesitan unirse con proteoglicanos heparán sulfato para así poder activar sus receptores FGFRs. Pero FGF19 y 21 no tienen afinidad por heparán sulfatos hecho que les permite difundir por la circulación teniendo así efecto endocrino⁵⁵.

La expresión de FGF19 en humanos se detecta en el cerebro, cartílago, piel, retina, vesícula biliar y sobre todo en el intestino. La principal función de FGF 19 es la regulación de la homeostasis de ácidos biliares, pero en recientes estudios se ha observado su acción sobre la homeostasis energética. En un estudio con ratones transgénicos para FGF19 se observó que estos son delgados, están protegidos contra la obesidad inducida por la dieta, tienen bajo contenido en grasa a pesar de una alta ingesta y presentan bajos niveles de glucosa, insulina, colesterol y triglicéridos en suero⁵⁶. En ratones normales en dieta con alto contenido graso a los que se les administra FGF19 recombinante se reproducen estos efectos metabólicos⁵⁷. Además los ratones que genéticamente no tienen receptor para FGF19 (FGFR4-KO) presentan

características de síndrome metabólico como dislipidemia, hipercolesterolemia, aumento de adiposidad e intolerancia a la glucosa, pero se observa en ellos una disminución de triglicéridos y colesterol a nivel hepático ⁵⁸.

En diversos estudios se ha observado también efecto de FGF19 en otros tejidos como en el adiposo, observando un aumento de la captación de glucosa por parte de los adipocitos al exponerlos en cultivo a FGF19 ⁵⁹, o un aumento del ritmo metabólico al inyectar FGF19 en los ventrículos cerebrales ⁵⁴. Estos datos indican que FGF19 actúa tanto a nivel hepático uniéndose a FGFR4 como en otros tejidos ⁶⁰.

La expresión de FGF21 en humanos se detecta en hígado, páncreas, hipotálamo, tejido adiposo blanco y marrón. En diversos estudios con animales se ha observado que FGF21 tiene efecto de sensibilización a la insulina, disminuye TG hepáticos y en plasma, el colesterol LDL, la glucosa, la insulina, el peso al aumentar el gasto energético y disminuye la cantidad de grasa y el colesterol HDL ⁶¹⁻⁶³. Además se ha observado que durante el ayuno aumenta el FGF21 en hígado y tiene acción en la gluconeogénesis y en el catabolismo de los ácidos grasos ⁶⁴. Las similitudes entre ratones y humanos no parecen ser cien por cien exactas, el aumento de FGF21 en humanos en situaciones de ayuno es más modesto que el observado en ratones. Pero sí que se ha observado un aumento de FGF21 en suero de diabéticos, intolerantes a la glucosa, con esteatosis hepática o personas con sobrepeso ⁶⁵ igual que en ratones genéticamente obesos o con obesidad inducida por la dieta, todavía existe controversia con este tema pero se postula que la obesidad y la diabetes podrían ser estados de resistencia a FGF21 ⁶⁶.

En estudios previos se ha descrito un aumento de los niveles de FGF21 en pacientes con la infección por VIH y especialmente en aquellos que presentan lipodistrofia, además de que sus niveles se correlacionan positivamente con el grado de resistencia a la insulina, dislipemia y alteración hepática ⁶⁷. Respecto a los niveles de FGF19 lo que se ha descrito es un descenso de los mismos en los pacientes con infección por VIH, siendo menor el nivel de FGF19 circulante cuanto mayor resistencia a la insulina se observa (por lo tanto una correlación negativa a diferencia de FGF21) y mayor exposición a ITIAN y ITINAN ⁶⁸.

6.3 Síndrome de lipodistrofia.

Los mamíferos tienen tres tipos de tejido adiposo: el blanco (*White Adipose Tissue*, WAT) que a su vez se divide en subcutáneo y visceral, el

marrón (*Brown Adipose Tissue*, BAT) y el de la médula ósea ⁶⁹. Tanto en el WAT como en el BAT se metabolizan y almacenan lípidos, la diferencia entre ellos es que el WAT sirve como almacén del exceso de lípidos y el BAT es dónde se consumen estos lípidos para producir calor. La función del tejido adiposo medular no es bien conocida todavía.

Uno de los efectos secundarios más importantes asociados al TARGA es el HALS (*HIV-1 Associated Lipodystrophy Syndrome*) que consiste en el acúmulo de grasa en tronco y en la disminución de ésta en extremidades ⁷⁰⁻⁷⁵. Los acúmulos se observan en abdomen (lo que se denomina “crixipanza”) ⁷⁴, en zona nugal (*buffalo hump*) ⁷⁶, en glándulas mamarias ⁷⁷ y en zona parotídea. La disminución de grasa se observa en piernas, brazos y cara ⁷⁰⁻⁷⁵. Los depósitos consisten en acúmulos de grasa no encapsulada tal como se detecta en pruebas de imagen como la TAC ⁷⁰. Se describen casos con predominio de pérdida de grasa con pérdida global de peso, otros en los que lo que predomina es el aumento de grasa central con aumento de peso y se han descrito casos en que se manifiesta únicamente una de las alteraciones descritas ⁷¹⁻⁷⁷.

El tiempo de instauración del síndrome parece depender del tiempo de tratamiento con terapia antirretroviral de elevada actividad. Característicamente, las alteraciones de lípidos y glúcidos, cuando las hay, preceden a los cambios corporales. El tiempo medio de aparición de la lipodistrofia varía según los diferentes estudios, detectándose los primeros casos a partir de los 6 meses del inicio del tratamiento. Existen varios factores de riesgo asociados al desarrollo de HALS: duración de la exposición al fármaco, estado de inmunosupresión, edad avanzada, sexo masculino, bajo nivel de grasa antes del inicio del TARGA y ciertos antiretrovirales (ddl, ddC y d4T) ⁷⁸.

Figura 4. Imágenes de pacientes con diferentes tipos de lipodistrofia.



La tasa de prevalencia oscila según las series entre 3 y 85% ⁷⁴. En el Hospital de Sant Pau se realizó un corte transversal que incluía una muestra de 159 pacientes visitados en consulta externa y en tratamiento con IP, en el que la prevalencia del síndrome fue del 22% con un riesgo acumulado de presentar lipodistrofia a los 2 años del 65% ⁷⁹.

6.3.1 Diferenciación de los adipocitos.

Se pueden encontrar en la bibliografía muchas referencias a cómo afecta la propia infección por el virus VIH y el tratamiento antirretroviral al tejido adiposo y específicamente a su diferenciación. Se ha descrito que la propia infección probablemente debido a su componente inflamatorio que provoca en el paciente es capaz de inhibir la diferenciación adipocitaria. Por otra parte una vez iniciado el tratamiento antirretroviral los pacientes sufren un aumento de esta inhibición sin estar del todo claro qué fármacos son los que con más potencia lo provocan ⁸⁰. Existen muchos marcadores de diferenciación adipocitaria descritos. Uno de los más importantes y de los más utilizados es PPAR γ .

El PPAR γ es un máster gen de la adipogénesis, es decir es un factor de transcripción cuya expresión es necesaria para que el preadipocito se diferencie. Se ha observado en diversos estudios que preadipocitos en cultivo con PPAR γ bloqueado o sin él son incapaces de diferenciarse. Este factor de transcripción controla la expresión génica de diversos factores obligatoriamente

necesarios para el proceso de maduración de un adipocito. Por lo tanto los niveles disminuidos de expresión génica de PPAR γ son indicativos de una incorrecta diferenciación ⁸¹.

Otro marcador que también puede indicar el nivel de maduración de un adipocito y su correcto funcionamiento es la adiponectina. Además de ser una adipoquina como se describe más adelante, su nivel de expresión génica ha sido utilizado en diferentes estudios como marcador de adipogénesis. La adiponectina se expresa básicamente en adipocitos maduros por lo tanto unos niveles bajos de expresión génica de adiponectina en el tejido adiposo indican una falta de diferenciación ⁸⁷.

6.3.2 Función secretora del tejido adiposo.

En los últimos años el tejido adiposo ha dejado de ser considerado un mero depósito de energía en forma de grasa para convertirse además en un órgano secretor de diferentes factores endocrinos, llamados adipoquinas, capaces de regular diversos mecanismos de homeostasis ⁸². Algunas de estas adipoquinas que se han ido describiendo son:

- Leptina: principalmente inhibe la ingesta, aumenta el gasto energético y activa la función neuroendocrina. Está implicada en la regulación del peso, cuanto mayor es el índice de masa corporal mayor el nivel de leptina. Se ha relacionado con la homeostasis metabólica y se ha visto implicada en obesidad, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares. Los niveles de leptina se correlacionan directamente con el índice de masa corporal ⁸³⁻⁸⁴. La falta de leptina o la de su receptor provocan obesidad mórbida tanto en ratones⁸⁵ como en humanos ⁸⁶.

- Adiponectina: se ha observado disminución de sus niveles en pacientes obesos, cuando hay resistencia a la insulina y en estados inflamatorios. Y se observa una recuperación de los niveles normales cuando se vuelve a un peso normal ^{87,88}.

Además el tejido adiposo es capaz de secretar otros factores como:

- El NGF (Nerve Growth Factor) que es una neurofina esencial para la supervivencia y el mantenimiento de las neuronas simpáticas. Se ha descrito un aumento de la misma en obesos con síndrome metabólico ⁸⁹.

- TNF α (*Tumor Necrosis Factor alpha*), interleuquinas (1, 6 u 8), y MCP1 (*Monocyte Chemotactic protein 1*) que son citoquinas proinflamatorias y otros factores de la cascada del complemento como pueden ser fibrinógeno o

plasminógeno ⁹⁰⁻⁹¹. Es conocido el papel de TNF α en la patogénesis de la obesidad y de la resistencia a la insulina ⁹². Y en diversos estudios se va observando un aumento de la secreción del resto de factores proinflamatorios en relación con la obesidad considerándose ésta un proceso proinflamatorio. Cuando la masa del tejido adiposo aumenta estos factores circulantes aumentan ⁹³.

6.3.3 Toxicidad mitocondrial y síndrome de lipodistrofia.

Diversos estudios postulan que una de las causas del HALS es la toxicidad mitocondrial secundaria al tratamiento con ITIANs. La mitocondria es una organela citoplasmática que se encarga de suministrar a la célula la energía necesaria, se encuentra en todas las células del organismo excepto en los eritrocitos. Uno de los mecanismos descritos por los que los ITIANs podrían provocar toxicidad mitocondrial es la inhibición de la polimerasa- γ de la mitocondria por lo que inhiben la replicación de ADNmt (por el mismo mecanismo por el que inhiben la transcriptasa inversa) y con ello disminuye el número de copias de ADNmt pudiendo afectar al correcto funcionamiento de la mitocondria y por lo tanto a la fosforilación oxidativa ⁹⁴. Otros mecanismos que han sido descritos como posible causa de toxicidad mitocondrial para los ITIAN son: la inhibición de la fosforilación de la timidina, alteraciones de la respiración dependiente de NADH, inhibición del adenilato quinasa y un aumento del estrés oxidativo ^{95,96}.

Diferentes estudios han tratado el tema de la toxicidad mitocondrial en el tejido adiposo blanco y han descrito diversos marcadores para definir el grado de la afectación de las mitocondrias durante el tratamiento antirretroviral. El más claro es la medición directa de los niveles de ADNmt en adipocitos viéndose un descenso asociado a los fármacos con mayor toxicidad mitocondrial como AZT o d4T. Otro marcador utilizado es el nivel de expresión de citocromo b oxidasa (CITb), un gen totalmente codificado por el ADNmt, cuyo descenso de expresión génica se asocia también a toxicidad mitocondrial ⁹⁷.

Por todo ello no conviene olvidar que el perfil de alteraciones metabólicas inducidas por el tratamiento antirretroviral de elevada actividad dibuja un perfil altamente aterogénico lo que puede constituir una situación de riesgo elevado para la aparición de eventos cardiovasculares de tipo isquémico en estos pacientes ⁹⁸⁻¹⁰³. Más aún teniendo en cuenta que la mayoría de los

pacientes tienen otros factores de riesgo cardiovascular, la mayoría son hombres, fumadores y con tensión arterial elevada.

Actualmente los individuos con infección por VIH-1 tienen una esperanza de vida más larga, por lo tanto, aunque los nuevos tratamientos antiretrovirales tienen menos efectos secundarios que los antiguos, la evolución a largo plazo en estos pacientes es hoy en día uno de los temas que más preocupan a los especialistas que se dedican a este campo ¹⁰⁴.

7- Tratamiento de los efectos secundarios del TARGA.

El tratamiento de primera línea para mejorar el perfil lipídico es reducir la ingesta diaria de grasas, abstenerse de consumir alcohol y realizar ejercicio aeróbico regularmente. El ejercicio además de proporcionar un beneficio sobre el perfil metabólico, puede reducir el riesgo cardiovascular, a la vez que incrementa la masa muscular, lo que permite aminorar, al menos parcialmente, los cambios corporales relacionados con la lipoatrofia. Pero tanto la dieta como el ejercicio son métodos de difícil adherencia y cumplimiento por parte de los pacientes ^{105,106}.

El siguiente paso es el tratamiento farmacológico.

En el caso de la hipercolesterolemia la eficacia de las estatinas en los pacientes infectados por VIH es menor que en la población general ¹⁰⁷. Dentro de la familia de estatinas la pravastatina no tiene interacciones con ningún antirretroviral pero su efectividad es baja aún a dosis elevadas. Atorvastatina puede interactuar con los IPs aumentando su concentración plasmática y por tanto sus efectos secundarios y el riesgo de toxicidad. Rosuvastatina es una buena opción dado que tiene elevada eficacia y una buena tolerabilidad. Por lo tanto, dadas las interacciones se recomienda administrar una dosis media de atorvastatina o rosuvastatina en pacientes que estén en tratamiento con IPs ¹⁰⁷. Otra opción es ezetimibe que es un inhibidor de la absorción a nivel intestinal de colesterol, normalmente se usa en combinación con estatinas cuando con éstas no se alcanza el nivel de LDL-c deseado. Aunque a diferencia de las estatinas, el ezetimibe no ha demostrado una reducción del riesgo cardiovascular y de la mortalidad.

En los casos de hipertrigliceridemia el tratamiento farmacológico se basa en fibratos y niacina que es efectivo en pacientes sin infección por VIH-1 pero en diferentes ensayos clínicos con pacientes con infección por VIH-1 también se ha observado menor eficacia ¹⁰⁸. Además es importante tener en

cuenta las interacciones y aumentada toxicidad de estos fármacos al ser combinados con el tratamiento antirretroviral ¹⁰⁹⁻¹¹¹.

La metformina es utilizada para el tratamiento de la resistencia insulínica secundaria al TARGA con resultados adecuados a corto plazo, con reducción de la resistencia insulínica y la obesidad central, mejorando, a su vez la hipertrigliceridemia ¹¹². Hay que destacar, sin embargo, que la metformina presenta un perfil de efectos adversos que pueden limitar su uso en pacientes en los que predomina la toxicidad mitocondrial, en tanto que este síndrome puede acompañarse de acidosis láctica y hepatotoxicidad.

Los omega 3 son ácidos grasos poliinsaturados que proceden de aceites del pescado, a esta familia pertenecen el ácido α -linoléico (ALA), el ácido eicosapentanóico (EPA) y el ácido docosahexanóico (DHA) que es en el que nos centraremos en este trabajo de tesis. Son considerados ácidos grasos de cadena larga porque tienen 12 grupos carbonados o más ¹¹³. El alimento en el que podemos encontrar el mayor contenido de DHA es el pescado azul (salmón, arenque, caballa, halibut y atún, entre otros) ¹¹⁴, estos pescados no sintetizan DHA pero lo acumulan al consumir algas y plancton. A pesar de que recientemente se ha discutido mucho del posible contenido de pesticidas y antibióticos residuales que puede encontrarse en este tipo de pescados, parece que los beneficios son mayores que los posibles inconvenientes ¹¹⁵. El American Heart Association (AHA) reconoce que la administración de DHA disminuye el riesgo de arritmias, de muerte súbita, el grado de aterosclerosis y la presión arterial en la población general ¹¹⁴. Además se ha demostrado su efecto en la reducción de los niveles de TG en individuos sin infección por VIH-1 ^{116,117} a la vez que pueden disminuir la incidencia de enfermedad cardiovascular por su efecto antiinflamatorio y antiplaquetario ¹¹⁸. La dosis recomendada para el tratamiento de la hipertrigliceridemia es de 2-4 gr/día ¹¹⁴. Tienen un perfil de tolerancia excelente y los escasos efectos secundarios descritos son leves. Los más habituales son erupciones y dispepsia leves ¹¹⁹. Tampoco hay descrita ningún tipo de interacción farmacológica significativa. Se había postulado que podría aumentar el riesgo de sangrado por su acción antiplaquetaria pero aún en pacientes que están en tratamiento con anticoagulantes orales o antiagregantes no se ha observado un aumento de episodios de sangrado. Se han descrito casos de aumento de la alanina aminotransferasa y también de los niveles de glucosa pero estos sin aumento

de la hemoglobina glicosilada por lo que no se han considerado de repercusión clínica relevante ¹²⁰⁻¹²².

Los mecanismos por los que el DHA reduce los niveles de TG no son bien conocidos, aunque se postula que puede reducir la síntesis y secreción de VLDL en hígado y el aclaramiento de TG a partir de las partículas de VLDL circulantes. También aumenta el aclaramiento de TG-quilomicrones aumentando la actividad de la lipoproteinlipasa, reduce la lipogénesis hepática, aumenta la beta-oxidación de los ácidos grasos y aumenta la degradación de apoproteína-B ¹²³⁻¹²⁴.

Respecto al resto de parámetros lipídicos la administración de DHA puede aumentar ligeramente los niveles de HDL pero también puede aumentar ligeramente los de LDL. El aumento de LDL es debido a la conversión de las fracciones de VLDL a LDL ¹²⁵.

Respecto a la lipodistrofia en experimentos con ratas obesas se ha observado que la administración de DHA reduce la grasa subcutánea y visceral y produce un descenso de la hipertrofia adipocitaria aumentando la expresión de leptina ¹²⁶⁻¹³¹. Desde un punto de vista molecular, el DHA actúa como un estimulador de los PPARs que a su vez aumentan la expresión de carnitin palmitoil transferasa 1 (CPT1) mitocondrial. La CPT1 facilita el transporte de los ácidos grasos para su oxidación en la mitocondria por lo tanto disminuye los depósitos de lípidos y esto disminuye la hipertrofia adipocitaria ¹³²⁻¹³⁵.

Además hay evidencias de que la administración de DHA tiene efecto antiinflamatorio dado que compite como substrato con el ácido araquidónico en la síntesis de los factores pro-inflamatorios como leucotrienos, prostaglandinas y citoquinas ¹³⁶. Existen varios estudios que describen este efecto: en uno se observaba descenso de CRP y TNF- α en hombres deportistas tras administrar DHA ¹³⁷, en otro se administraba DHA en pacientes con dislipemia y se observaba descenso del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), del fibrinógeno y del CRP ¹³⁸.

Por todo ello es de interés determinar el perfil de seguridad, la tolerabilidad y eficacia hipolipemiente de los ácidos grasos tipo DHA en pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral que presentan hipertrigliceridemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868-71.
2. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984;224:497-500.
3. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B, . Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984;224:500-503.
4. Infome annual de ONUSIDA 2013.
5. Merson MH, O'Malley J, Serwadda D, Apisuk C. The history and challenge of HIV prevention. *Lancet* 2008;372:475-88.
6. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1:a006841.
7. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, Laurent AG, Dauguet C, Katlama C, Rouzioux C, . Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986;233:343-46.
8. Kanki PJ, Travers KU, Mboup S, Hsieh CC, Marlink RG, Gueye-NDiaye A, Siby T, Thior I, Hernandez-Avila M, Sankale JL, . Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet* 1994;343:943-46.
9. Huet T, Cheynier R, Meyerhans A, Roelants G, Wain-Hobson S. Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1. *Nature* 1990;345:356-59.
10. Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, Arthur LO, Peeters M, Shaw GM, Sharp PM, Hahn BH. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 1999;397:436-41.
11. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000;287:607-14.
12. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, De OF, Cordonnier F, Lemeé V, Damond F, Robertson DL, Simon F. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med* 2009;15:871-72.
13. Peeters M, Courgnaud V, Abela B, Auzel P, Pourrut X, Bibollet-Ruche F, Loul S, Liegeois F, Butel C, Koulagna D, Mpoudi-Ngole E, Shaw GM, Hahn BH, Delaporte E. Risk to human health from a plethora of simian immunodeficiency viruses in primate bushmeat. *Emerg Infect Dis* 2002;8:451-57.
14. Arthur LO, Bess JW, Jr., Sowder RC, Benveniste RE, Mann DL, Chermann JC, Henderson LE. Cellular proteins bound to immunodeficiency viruses: implications for pathogenesis and vaccines. *Science* 1992;258:1935-38.
15. Turner BG, Summers MF. Structural biology of HIV. *J Mol Biol* 1999;285:1-32.

16. Briggs JA, Krausslich HG. The molecular architecture of HIV. *J Mol Biol* 2011;410:491-500.
17. Huang H, Chopra R, Verdine GL, Harrison SC. Structure of a covalently trapped catalytic complex of HIV-1 reverse transcriptase: implications for drug resistance. *Science* 1998;282:1669-75.
18. Kohlstaedt LA, Wang J, Friedman JM, Rice PA, Steitz TA. Crystal structure at 3.5 Å resolution of HIV-1 reverse transcriptase complexed with an inhibitor. *Science* 1992;256:1783-90.
19. Pommier Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:236-48.
20. Ray N, Doms RW. HIV-1 coreceptors and their inhibitors. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;303:97-120.
21. Berger EA. HIV entry and tropism. When one receptor is not enough. *Adv Exp Med Biol* 1998;452:151-57.
22. Doms RW. Beyond receptor expression: the influence of receptor conformation, density, and affinity in HIV-1 infection. *Virology* 2000;276:229-37.
23. Eckert DM, Kim PS. Mechanisms of viral membrane fusion and its inhibition. *Annu Rev Biochem* 2001;70:777-810.
24. Platt EJ, Durnin JP, Kabat D. Kinetic factors control efficiencies of cell entry, efficacies of entry inhibitors, and mechanisms of adaptation of human immunodeficiency virus. *J Virol* 2005;79:4347-56.
25. Sarafianos SG, Marchand B, Das K, Himmel DM, Parniak MA, Hughes SH, Arnold E. Structure and function of HIV-1 reverse transcriptase: molecular mechanisms of polymerization and inhibition. *J Mol Biol* 2009;385:693-713.
26. Pierson TC, Zhou Y, Kiefler T et al. Molecular characterization of preintegration latency in HIV infection. *J Viro* 2002; 70: 8518-8531.
27. Bolinger C, Boris-Lawrie K. Mechanisms employed by retroviruses to exploit host factors for translational control of a complicated proteome. *Retrovirology* 2009;6:8.
28. Adamson CS, Freed EO. Human immunodeficiency virus type 1 assembly, release, and maturation. *Adv Pharmacol* 2007;55:347-87.
29. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M et al. HIV dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1990; 271: 1582-1586.
30. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004; 200: 749-759.
31. Lehner T, Wang Y, Whittall T, Seidl T. Innate immunity and HIV-1 infection. *Adv Dent Res* 2011;23:19-22.
32. McCune JM, The dynamics of CD4+ T cell depletion in HIV disease. *Nature* 2001, 410: 974-979.
33. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection: update recommendations of the International AIDS Society USA panel. *JAMA* 1997; 277: 1962-1969.

34. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998 Mar 26; 338(13):853-60.
35. Sluis-Cremer N, Temiz NA, Bahar I. Conformational changes in HIV-1 reverse transcriptase induced by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor binding. *Curr HIV Res* 2004;2:323-32.
36. Wensing AM, van Maarseveen NM, Nijhuis M. Fifteen years of HIV Protease Inhibitors: raising the barrier to resistance. *Antiviral Res* 2010;85:59-74.
37. Shamroe CL, Bookstaver PB, Rokas KE, Weissman SB. Update on raltegravir and the development of new integrase strand transfer inhibitors. *South Med J.* 2012 Jul;105(7):370-8.
38. Esté JA, Telenti A. HIV entry inhibitors. *Lancet.* 2007 Jul 7;370(9581):81-88.
39. Kilby JM, Eron JJ. Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. *N Engl J Med.* 2003 May 29;348(22):2228-38.
40. Rodriguez-Novoa S, Barreiro P, Jimenez-Nacher I, Rendon A, Soriano V. Pharmacogenetics in HIV therapy. *AIDS Rev* 2005;7:103-12.
41. Nolan D, Mallal S. Complications associated with NRTI therapy: update on clinical features and possible pathogenic mechanisms. *Antivir Ther.* 2004 Dec;9(6):849-63
42. Domingo P, Cabeza MC, Pruvost A, Salazar J, Fernandez I *et al.* Relationship between HIV/highly active antiretroviral therapy (HAART)-associated lipodystrophy syndrome and stavudine-triphosphate intracellular levels in patients with stavudine-based antiretroviral regimens. *Clin Infect Dis.* 2010 Apr 1;50(7):1033-40.
43. Waters L, John L, Nelson M. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review. *Int J Clin Pract* 2007;61:105-18.
44. Arendt G, de ND, von Giesen HJ, Nolting T. Neuropsychiatric side effects of efavirenz therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:147-54.
45. Díaz-Delfín J, del Mar Gutiérrez M, Gallego-Escuredo JM, Domingo JC, Gracia Mateo M, Villarroya F, Domingo P, Giralt M. Effects of nevirapine and efavirenz on human adipocyte differentiation, gene expression, and release of adipokines and cytokines. *Antiviral Res.* 2011 Aug;91(2):112-9.
46. Hull MW, Montaner JS. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy. *Ann Med* 2011;43:375-88.
47. Sellmeyer DE, Grunfeld C. Endocrin and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endroc Rev* 1996; 17:518-532.
48. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2007;7:787-96.
49. Norvir package insert Abbot laboratories, North Chicago, IL, USA. May 1996.
50. Carr a, SamarasK, Burton S *et al.* A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:F51-F58.

51. Visnegarwala F, Krause KL, Musher DM. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1997; 127:947.
52. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 111-119.
53. De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1224-1229.
54. Potthoff MJ, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine. *Genes Dev* 2012;26:312-24.
55. Goetz R, Beenken A, Ibrahimi OA, Kalinina J, Olsen SK, Eliseenkova AV, Xu C, Neubert TA, Zhang F, Linhardt RJ, Yu X, White KE, Inagaki T, Kliewer SA, Yamamoto M, Kurosu H, Ogawa Y, Kuro-o M, Lanske B, Razzaque MS, Mohammadi M. Molecular insights into the klotho-dependent, endocrine mode of action of fibroblast growth factor 19 subfamily members. *Mol Cell Biol* 2007;27:3417-28.
56. Tomlinson E, Fu L, John L, Hultgren B, Huang X, Renz M, Stephan JP, Tsai SP, Powell-Braxton L, French D, Stewart TA. Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity. *Endocrinology* 2002;143:1741-47.
57. Fu L, John LM, Adams SH, Yu XX, Tomlinson E, Renz M, Williams PM, Soriano R, Corpuz R, Moffat B, Vandlen R, Simmons L, Foster J, Stephan JP, Tsai SP, Stewart TA. Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes. *Endocrinology* 2004;145:2594-603.
58. Huang X, Yang C, Luo Y, Jin C, Wang F, McKeenan WL. FGFR4 prevents hyperlipidemia and insulin resistance but underlies high-fat diet induced fatty liver. *Diabetes* 2007;56:2501-10.
59. Kurosu H, Choi M, Ogawa Y, Dickson AS, Goetz R, Eliseenkova AV, Mohammadi M, Rosenblatt KP, Kliewer SA, Kuro-o M. Tissue-specific expression of betaKlotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21. *J Biol Chem* 2007;282:26687-95.
60. Yang C, Jin C, Li X, Wang F, McKeenan WL, Luo Y. Differential Specificity of Endocrine FGF19 and FGF21 to FGFR1 and FGFR4 in Complex with KLB. *PLoS One* 2012;7:e33870.
61. Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, Sandusky GE, Hammond LJ, Moyers JS, Owens RA, Gromada J, Brozinick JT, Hawkins ED, Wroblewski VJ, Li DS, Mehrbod F, Jaskunas SR, Shanafelt AB. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 2005;115:1627-35.
62. Xu J, Lloyd DJ, Hale C, Stanislaus S, Chen M, Sivits G, Vonderfecht S, Hecht R, Li YS, Lindberg RA, Chen JL, Jung DY, Zhang Z, Ko HJ, Kim JK, Veniant MM. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes* 2009;58:250-259.

63. Kharitonov A, Wroblewski VJ, Koester A, Chen YF, Clutinger CK, Tigno XT, Hansen BC, Shanafelt AB, Etgen GJ. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. *Endocrinology* 2007;148:774-81.
64. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab* 2007;5:426-37.
65. Mraz M, Bartlova M, Lacinova Z, Michalsky D, Kasalicky M, Haluzikova D, Matoulek M, Dostalova I, Humenanska V, Haluzik M. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:369-75.
66. Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitonov A, Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes* 2010;59:2781-89.
67. Domingo P, Gallego-Escuredo JM, Domingo JC, Gutiérrez Mdel M, Mateo MG, Fernández I, Vidal F, Giralt M, Villarroya F. Serum FGF21 levels are elevated in association with lipodystrophy, insulin resistance and biomarkers of liver injury in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2010 Nov 13;24 (17) : 2629-37.
68. Gallego-Escuredo JM, Domingo P, Gutiérrez Mdel M, Mateo MG, Cabeza MC, Fontanet A, Vidal F, Domingo JC, Giralt M, Villarroya F. Reduced levels of serum FGF19 and impaired expression of receptors for endocrine FGFs in adipose tissue from HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Dec 15;61(5):527-34.
69. Ailhaud G, Grimaldi P, Negrel R. Cellular and molecular aspects of adipose tissue development. *Annu Rev Nutr* 1992;12:207-33.
70. Ruane PJ. Atypical accumulation of fatty tissue. 37th ICAAC. Toronto 1997. Abstract #1-185.
71. Rosenberg HE, Mulder J, Sepkowitz KA, Giordano MF. "Protease-Paunch" in HIV+ Persons Receiving Protease Inhibitor Therapy: Incidence, Risks and Endocrinologic Evaluation. The 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 1998. Abstract# 408.
72. Mann M, Piazza-Hepp T, Koller E, Gibert C. Abnormal Fat Distribution in AIDS Patients following protease inhibitor therapy;FDA Summary.The 5th Conference on retroviruses and opportunistic infections. Chicago 1998 Abstract 412.
73. Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS* 1988; 12: F37-F39.
74. Kotler DP, Rosenbom KB, Pierson RN. Alterations in body fat distribution in HIV-1-infected men and women. 12th World Conference of AIDS Geneve 1998: abstract 32273.
75. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of Indinavir. *Lancet* 1988; 351: 871-875.
76. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. "Buffalo hump" in men HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351: 867-870.

77. Herry I, Bernard L, de Truchis P, et al. Hypertrophy of the breast in a patient treated with indinavir. *Clin Infect Dis* 1997; 27; 937-8.
78. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat casting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000 Jul 7;14(10): 1309-16.
79. Domingo P, Pérez A, Torres OH, Montiel JA, Vázquez G. Lipodystrophy in HIV-1-infected patients. *Lancet* 1999; 354: 867-868.
80. Stanley TL, Grinspoon SK. Body composition and metabolic changes in HIV-infected patients. *J Infect Dis.* 2012 Jun;205 Suppl 3:S383-90.
81. Spiegelman BM. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes.* 1998 Apr;47(4):507-14.
82. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
83. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med.* 2010 Jan 19;152(2):93-100.
84. Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004;53 Suppl 1:S143-S151.
85. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
86. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM, O'Rahilly S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002;110:1093-103.
87. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:29-33.
88. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772-83.
89. Nisoli E, Tonello C, Benarese M, Liberini P, Carruba MO. Expression of nerve growth factor in brown adipose tissue: implications for thermogenesis and obesity. *Endocrinology.* 1996 Feb;137(2):495-503.
90. Fasshauer M, Klein J, Lossner U, Paschke R. Interleukin (IL)-6 mRNA expression is stimulated by insulin, isoproterenol, tumour necrosis factor alpha, growth hormone, and IL-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Horm Metab Res* 2003;35:147-52.
91. Boucher J, Castan-Laurell I, Daviaud D, Guigne C, Buleon M, Carpenne C, Saulnier-Blache JS, Valet P. Adipokine expression profile in adipocytes of different mouse models of obesity. *Horm Metab Res* 2005;37:761-67.
92. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
93. Han JM, Levings MK. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. *J Immunol.* 2013 Jul 15;191(2):527-32.

94. Lewis W, Kohler JJ, Hosseini SH, Haase CP, Copeland WC, et al. Antiretroviral nucleosides, deoxynucleotide carrier and mitochondrial DNA: evidence supporting the DNA pol gamma hypothesis. *AIDS* 2006; Mar 21;20(5): 675-84.
95. Villarroya J, Giralt M, Villarroya F. Mitochondrial DNA: an up-and-coming actor in white adipose tissue pathophysiology. *Obesity* (Silver Spring). 2009 Oct;17(10):1814-20.
96. Apostolova N, Blas-García A, Esplugues JV. Mitochondrial toxicity in HAART: an overview of in Vitro evidence. *Curr Pharm Des.* 2011; 17(20): 2130-44.
97. Giralt M, Domingo P, Villarroya F. Adipose tissue biology and HIV-infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;25(3):487-99.
98. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2093-99.
99. Periard D AS, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation* 1999; 100: 700-5.
100. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Eng J Med* 2005; 352:48-62.
101. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2506-12.
102. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1625-1631.
103. Currier JS, Lundgren JE, Carr AC et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation* 2008; 118:e29-35.
104. Enanoria WT, Ng C, Saha SR, Colford Jr JM. Treatment outcomes after highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4(7):414-25.
105. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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). *JAMA* 2001; 285:2486–97.
106. Barrios A, Blanco F, Garcia-Benayas T, et al. Effect of dietary intervention on highly active antiretroviral therapy—related dyslipemia. *AIDS* 2002; 16:2079–81.
107. Visnegarwala F, Maldonado M, Sajja P, et al. Lipid lowering effects of statins and fibrates in the general management of HIV dyslipidemias associated with antiretroviral therapy in HIV clinical practice. *J Infect* 2004; 49:283-290.
108. Aberg JA, Zackin RA, Brobst SW, et al. A randomized trial of the efficacy and safety of fenofibrate versus pravastatin in HIV-infected subjects with lipid abnormalities: AIDS Clinical Trials Group Study 5087. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21:757–767.

109. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: study A5047. *AIDS* 2002; 16:569–77.
110. Penzak SR, Chuck SK, Stajich GV. Safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hyperlipidemia in patients with HIV infection. *Pharmacotherapy* 2000; 20:1066–71.
111. Palacios R, Santos J, Gonzalez M, et al. Efficacy and safety of fenofibrate for the treatment of hypertriglyceridemia associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:251–3.
112. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 472-477.
113. Jump DB. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J. Biol. Chem.* 2002; 277, 8755-8758.
114. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2002; 106, 2747-2757.
115. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 2006; 296, 1885-1899.
116. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, et al. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:e20–30.
117. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, et al. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:151–2.
118. Schmidt EB, Arnesen H, deCaterina R, et al. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease. Part I. Background, epidemiology, animal data, effects on risk factors and safety. *Thromb Res.* 2005;115:163-170.
119. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J. Cardiovasc. Risk.* 1997; 4, 385-391.
120. Vanschoonbeek K, Feijge MA, Paquay M et al. Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans: modulation of fibrinogen level and thrombin generation. *Arterioscler. Thrombos.: J. Vasc. Biol.* 2004; 24, 1734-1740.
121. Harris WS. Expert opinion: omega-3 fatty acids and bleeding-cause for concern? *Am. J. Cardiol.* 2007; 99, 44C-46C.
122. Bender NK, Kraynak MA, Chiquette E, Linn WD, Clark GM, Bussey HI. Effects of Marine Fish Oils on the Anticoagulation Status of Patients Receiving Chronic Warfarin Therapy. *J. Thromb. Thrombolysis.* 1998; 5, 257-261.
123. Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis.* 2008 Mar; 197(1):12-24. Epub 2007 Dec 26.
124. Harris WS, Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr. Opin. Lipidol.* 2006; 17, 387-393.

125. Ginsberg HN, Le NA, Gibson JC. Regulation of the production and catabolism of plasma low density lipoproteins in hypertriglyceridemic subjects. Effect of weight loss. *J. Clin. Invest.* 1985; 75, 614-623.
126. Hainault I, Carolotti M, Hajduch E, Guichard C, Lavau M. Fish oil in a high lard diet prevents obesity, hyperlipemia, and adipocyte insulin resistance in rats. *Ann NY Acad Sci* 1993; 683:98–101.
127. Belzung F, Raclot T, Groscolas R. Fish oil n₃ fatty acids selectively limit the hypertrophy of abdominal fat depots in growing rats fed high-fat diets. *Am J Physiol* 1993; 264:R1111–8.
128. Parrish CC, Pathy DA, Angel A. Dietary fish oils limit adipose tissue hypertrophy in rats. *Metabolism* 1990; 39:217–9.
129. Perez-Matute P, Perez-Echarri N, Martinez JA, Marti A, Moreno-Aliaga MJ. Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor- α . *Br J Nutr* 2007; 97:389–98.
130. Takahashi Y, Ide T. Dietary n₃ fatty acids affect mRNA level of brown adipose tissue uncoupling protein 1, and white adipose tissue leptin and glucose transporter 4 in the rat. *Br J Nutr* 2000; 84:175–84.
131. Ruzickova J, Rossmeisl M, Prazak T, Flachs P, Sponarova J, Veck M, et al. Omega-3 PUFA of marine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue. *Lipids* 2004; 39:1177–85.
132. Mascaro C, Acosta E, Ortiz JA, Marrero PF, Hegardt FG, Haro D. Control of human muscle-type carnitine palmitoyltransferase I gene transcription by peroxisome proliferator-activated receptor. *J Biol Chem* 1998; 273:8560–3.
133. Flachs P, Horakova O, Brauner P, Rossmeisl M, Pecina P, Franssen-van Hal N, et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin upregulate mitochondrial biogenesis and induce beta-oxidation in white fat. *Diabetologia* 2005; 48:2365–75.
134. Power GW, Newsholme EA. Dietary fatty acids influence the activity and metabolic control of mitochondrial carnitine palmitoyltransferase I in rat heart and skeletal muscle. *J Nutr* 1997; 127:2142–50.
135. Lorente-Cebrian S, Bustos M, Marti A, Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ. Eicosapentaenoic acid stimulates AMP-activated protein kinase and increases visfatin secretion in cultured murine adipocytes. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117:243–9.
136. Calder PC. N₃ polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1505S–19S.
137. Bloomer RJ, Larson DE, Fisher-Wellman KH, Galpin AJ, Schilling BK. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on resting and exercise-induced inflammatory and oxidative stress biomarkers: a randomized, placebo controlled, cross-over study. *Lipids Health Dis* 2009; 8:36.
138. Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A, Salvadeo SA, Ferrari I, Fogari E, et al. Effects of long chain omega-3 fatty acids on metalloproteinases and their inhibitors in combined dyslipidemia patients. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:1239–47.

HIPÓTESIS

La administración de ácido graso omega 3 tipo DHA reduce el nivel de triglicéridos en sangre de los pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento antirretroviral que presentan dislipemia.

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar si la administración de DHA mejora el perfil lipídico y glucídico y la alteración de la distribución de la grasa en pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento antirretroviral.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Demostrar que la administración de DHA a pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento antirretroviral disminuye el nivel de triglicéridos en sangre.
- Observar si la administración de DHA a pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento antirretroviral disminuye el nivel de colesterol total, LDL, resto de fracciones y apoproteína B.
- Observar si la administración de DHA a pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento antirretroviral afecta al nivel de glicemia basal en sangre, péptido C, insulina y a los niveles de hemoglobina glicosilada.
- Observar si la administración de DHA a pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento antirretroviral modifica los niveles de marcadores de metabolismo glucídico en sangre (FGF-19 y FGF-21).
- Observar si la administración de DHA a pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento antirretroviral disminuye los niveles de marcadores de inflamación en sangre.
- Observar si la administración de DHA a pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento antirretroviral mejora la distribución de la grasa periférica observada subjetivamente y medida por DXA objetivamente.
- Observar si la administración de DHA a pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento antirretroviral altera los marcadores de adipogénesis en tejido adiposo subcutáneo.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio.

El estudio 'Omega3' fue un ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo de 48 semanas de duración que testaba el efecto en los parámetros lipídicos, glucémicos y de distribución de la grasa corporal de la administración de 3 gramos del ácido graso omega 3 tipo DHA una vez al día a individuos con infección crónica por VIH-1 en tratamiento antirretroviral y que presentan hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia (NCT02005900).

Sujetos de estudio.

El ensayo clínico se llevó a cabo desde julio de 2010 hasta julio de 2012 en el *Hospital Universitario de la Santa Creu y Sant Pau* que atiende una población de 1570 personas con infección crónica por el VIH. Los participantes en el ensayo clínico eran individuos con infección por VIH-1 mayores de 18 años en tratamiento antirretroviral sin cambios en las últimas 24 semanas anteriores a la inclusión en el ensayo y con carga viral indetectable mantenida que presentaban una dislipemia documentada por un nivel de TG en sangre en ayunas entre 2.26 y 5.65 mmol/l (en dos mediciones con 7 días de separación entre ambas como mínimo). Los participantes debían tener un índice de masa corporal (IMC) entre 19 y 30 kg/m². Si el paciente ya recibía un tratamiento farmacológico para la dislipemia éste tenía que haberse suspendido como mínimo 3 meses antes de la inclusión al ensayo clínico. Los criterios de exclusión fueron estar tomando algún tipo de complemento alimenticio que tuviera ácidos grasos poliinsaturados, intolerancia previa al DHA, consumo regular de alcohol (>20 g/d), diabetes o alteración de la glicemia basal (glicemia > 6.6 mmol/l), cardiopatía o hepatopatía inestable (alanino aminotransferasa o aspartato aminotransferasa 5 veces por encima del límite superior), anemia, insuficiencia renal (definida como niveles de creatinina en sangre > 150 µmol/l), un proceso infeccioso activo, enfermedad inflamatoria o tumoral maligna, embarazo, lactancia o uso continuado de antiinflamatorios o suplementos antioxidantes.

Se indicaba a los pacientes no modificar la dieta habitual, el nivel de ejercicio o los hábitos de su rutina diaria durante el periodo de seguimiento del ensayo clínico.

El ensayo clínico fue aprobado por el Comité de Ética del *Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau* (NCT02005900). Todos los pacientes

que participaron en el ensayo clínico fueron informados mediante un consentimiento informado que firmaron dando su conformidad.

Diseño del estudio.

Se trata de un ensayo clínico fase 4, doble ciego, con dos ramas comparando con placebo. Tras un proceso de screening de 4 semanas se randomizaron los pacientes a la rama de DHA o a la de placebo y se realizó seguimiento durante 48 semanas.

Intervención a estudio.

Los 4 gr de DHA se administraban en forma líquida en monodosis. Las ampollas de DHA y de placebo se prepararon en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Biología de Barcelona. El proveedor del DHA fue Brudy Technologies® (Barcelona, Spain).

Randomización.

Una vez comprobado que se cumplían los criterios de elegibilidad y firmado el consentimiento informado los pacientes eran randomizados 1:1 a recibir ampollas con DHA o con placebo, la randomización fue realizada con PROC PLAN del módulo SAS (versión 8.2).

Procedimientos y variables a estudio.

Visita basal.

- Medidas antropométricas: peso (kg), altura (cm), índice de masa corporal (kg/m^2 , IMC), cintura (cm), cadera (cm), índice cintura/cadera (ICC).
- Grado de lipodistrofia: se valoraba la lipoatrofia en cara mediante la clasificación de Fontdevila (grado 1=aplanamiento del pómulo–región malar, grado 2=hundimiento o depresión de la mejilla y grado 3=esqueletización, marca pronunciada de las estructuras de la cara). La lipoatrofia en extremidades y el lipoacúmulo en jiba y zona mamaria se medía como grado leve=1 si tenía una afectación <25%, medio=2 si la afectación era de entre 25-50% y alto=3 si la afectación era >50%.
- Bioquímica con panel de lípidos (TG (mmol/l), COLT total (mmol/l), LDL-c (mmol/l), HDL-c (mmol/l), VLDL-c (mmol/l) y la apoproteína B (mmol/l)), glucosa (mmol/l), insulina (pmol/l), HOMAr (insulina/glucosa), péptido C, proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR), fibrinógeno (g/l) y VSG. El panel de lípidos fue determinado mediante el método de Lepage y Roy.

- Determinación de la carga viral de VIH en plasma (nivel de detección <20 copias/ml) y recuento de células CD4 (cels/mm³).
- Reporte de medicación concomitante (dosis/frecuencia/duración del tratamiento).

Visitas de seguimiento.

- Tras la visita basal se programaron visitas de seguimiento a las 4, 12, 24, 36 y 48 semanas tras el inicio del tratamiento con DHA/placebo en las que se repetían todas las medidas antes descritas.
- Todos los análisis de sangre se realizaban tras un periodo de ayunas de 12h.
- En cada visita de seguimiento se comprobaba la adherencia al tratamiento mediante el contaje de las ampollas así como se reportaba los cambios en la medicación concomitante.
- En cada visita se comprobaban los efectos adversos a través de los informes de los pacientes ante la pregunta de si habían tenido algún efecto adverso con la medicación a estudio. Estos se clasificaban según el grado de gravedad (grave=mortal, que suponga amenaza vital, ingreso hospitalario o prolongación del mismo, discapacidad o invalidez persistente o leve=sin riesgo para la vida del paciente) y según el grado de imputabilidad a la intervención a estudio (improbable, posible, probable y cierto).

Improbable	No ocurre tras una secuencia temporal plausible con relación a la administración del producto y/o es claramente atribuible a otros factores.
Posible	Ocurre tras una secuencia temporal plausible con relación a la administración del producto pero puede explicarse también por otros factores.
Probable	Ocurre tras una secuencia temporal plausible, no puede ser explicado de una forma razonable por otros factores y tras la retirada del fármaco o la reducción de la dosis sigue una secuencia clínica razonable
Cierto	Ocurre tras una secuencia temporal plausible, no puede ser explicado de una forma razonable por otros factores, tras la retirada del fármaco o la reducción de la dosis sigue una secuencia clínica razonable y reaparece tras la reexposición al fármaco sospechoso.

- Se realizaba una extracción adicional de 10 ml de sangre para el almacenamiento de suero para el estudio de los marcadores de inflamación y adipogénesis.

- En la visita de la semana 48 se dejaba de administrar las ampollas con DHA/placebo.
- Se determinaron los niveles de DHA y ácido araquidónico (ARA) como el porcentaje respecto al total de ácidos grasos y se midieron en las visitas basal, 4, 24 y 48 semanas.

Marcadores séricos de inflamación.

Los niveles de marcadores relacionados con la inflamación: interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-8 (IL-8), proteína atrayente de monocitos-1 (MCP1), factor de crecimiento del nervio (NGF), factor de necrosis tumoral- α (TNF α) y factor de crecimiento del hepatocito (HGF) presentes en el suero de los pacientes fueron analizados utilizando el sistema de análisis multiplex, basado en micro-esferas con marcadores fluorescentes unidas a anticuerpos (Linco Research/ Millipore, Billerica, MA) y los niveles fueron cuantificados utilizando el equipo Luminex100ISv2. Los coeficientes de variación intra e inter ensayo para cada citoquina fueron: IL-1: 7% y 12%, IL-6: 2% y 10%, IL-8: 3% y 14%, MCP-1: 2% y 11%, NGF: 4% y 11%, TNF α : 3% y 19% y HGF: 3% y 11% respectivamente.

Marcadores séricos de metabolismo.

En cuanto a los marcadores relacionados con el metabolismo, la leptina fue analizada con el mismo método de multiplex mencionado anteriormente. Los factores factor de crecimiento de fibrocitos-19 (FGF19) y factor de crecimiento de fibrocitos-21 (FGF21) a nivel circulante fueron analizados basalmente y en las muestras de las 48 semanas utilizando un ensayo de ELISA (non-cross-reactive Enzyme Linked Immunosorbent Assay) específico para las correspondientes proteínas humanas (Biovendor, Alemania).

Marcadores de adipogénesis.

Se realizó una biopsia de tejido adiposo subcutáneo basalmente y en la visita de las 48 semanas. La biopsia se realizaba tras aplicar anestesia local en zona periumbilical mediante un punch del número 8. Se extraía una muestra de aproximadamente 2 cm³. La muestra de tejido era inmediatamente congelada en nitrógeno líquido a -80°C. Después se procedía a suturar la incisión con seda del número 4 y se colocaba un apósito que debía ser retirado tras 24 horas. Los puntos debían ser retirados en 10 días.

Las muestras de tejido subcutáneo eran almacenadas a -80°C hasta su procesamiento. Tras su homogenización en tampón RLT (Qiagen, Hilden,

Alemania), se aisló el ARN utilizando el método de columnas de afinidad que incluye la digestión de ADN en las propias columnas (RNeasy; Qiagen). Se transcribió 1 microgramo de ARN a ADNc usando la transcriptasa reversa MultiScribe y “primers” “random-hexamers” (Taqman Reverse Transcription Reagents; Applied Biosystems, Foster City, CA). Para el análisis cuantitativo de la expresión de ARNm se realizó RT-PCR (Reverse transcription-polymerase chain reaction) de Taqman, usando el sistema de detección de secuencia ABI PRISM 7700HT (Applied Biosystems). Las reacciones Taqman RT-PCR se realizaron en un volumen final de 25 µL usando PCR Master Mix universal de Taqman, UNG reagent y sets específicos “primer pair/probe” para: PPAR γ (Hs00234592_s1), Adiponectin (Hs00605917_s1), CYT B (Hs002596867_s1), MCP-1 (Hs00234140_s1) and TNF α (Hs00174128_s1). Se incluyeron controles sin RNA, sin primers o sin RT en cada experimento. Cada muestra se analizó por duplicado y el valor medio del duplicado se usó para calcular los niveles de mRNA del gen de interés en cada caso. Los niveles de expresión se consideraron indetectables cuando bajo las condiciones de RT-PCR, el umbral de ciclo de detección era superior a 40 ciclos. Los valores se normalizaron por un control de referencia (RPLO) usando el método comparativo $2^{-\Delta CT}$, siguiendo las instrucciones del fabricante. Se realizaron cálculos paralelos con otro gen de referencia (HPRT) para corroborar los resultados.

Todos los análisis de marcadores de inflamación y los marcadores de adipogénesis en serum y en tejido graso subcutáneo fueron realizados en el Laboratorio de Biología Molecular y Regulación Genética del Tejido Adiposo de la Universidad de Biología de Barcelona bajo la dirección del Dr. Francesc Villarroya.

Medida de la composición corporal.

Se realizó una Dual-Energy X-Ray Absorbiometría (DXA) basalmente y a la semana 48. La DXA fue realizada con una máquina Hologic Discovery scanner (Hologic QDR-4500A Hologic, Inc., 590 Lincoln St, Waltham, MA 02154, USA) y siempre por la misma persona.

Los parámetros medidos por DXA fueron: la grasa corporal total (g, %), la masa magra corporal total (kg), la grasa en tronco (%), la grasa en pierna izquierda (%), el índice de grasa corporal que es la grasa corporal total dividida entre la altura en metros al cuadrado (g/m^2), el índice magro corporal que es la masa magra corporal total dividida entre la altura en metros al cuadrado

(kg/m²), la relación entre porcentaje de grasa en tronco y en piernas, la relación entre masa grasa en tronco y en extremidades y el índice de Nolan que es el porcentaje de grasa en pierna izquierda dividido entre el índice de masa corporal. Todos ellos parámetros que nos dan información sobre la cantidad y distribución de la grasa corporal.

Tamaño de muestra y análisis estadístico.

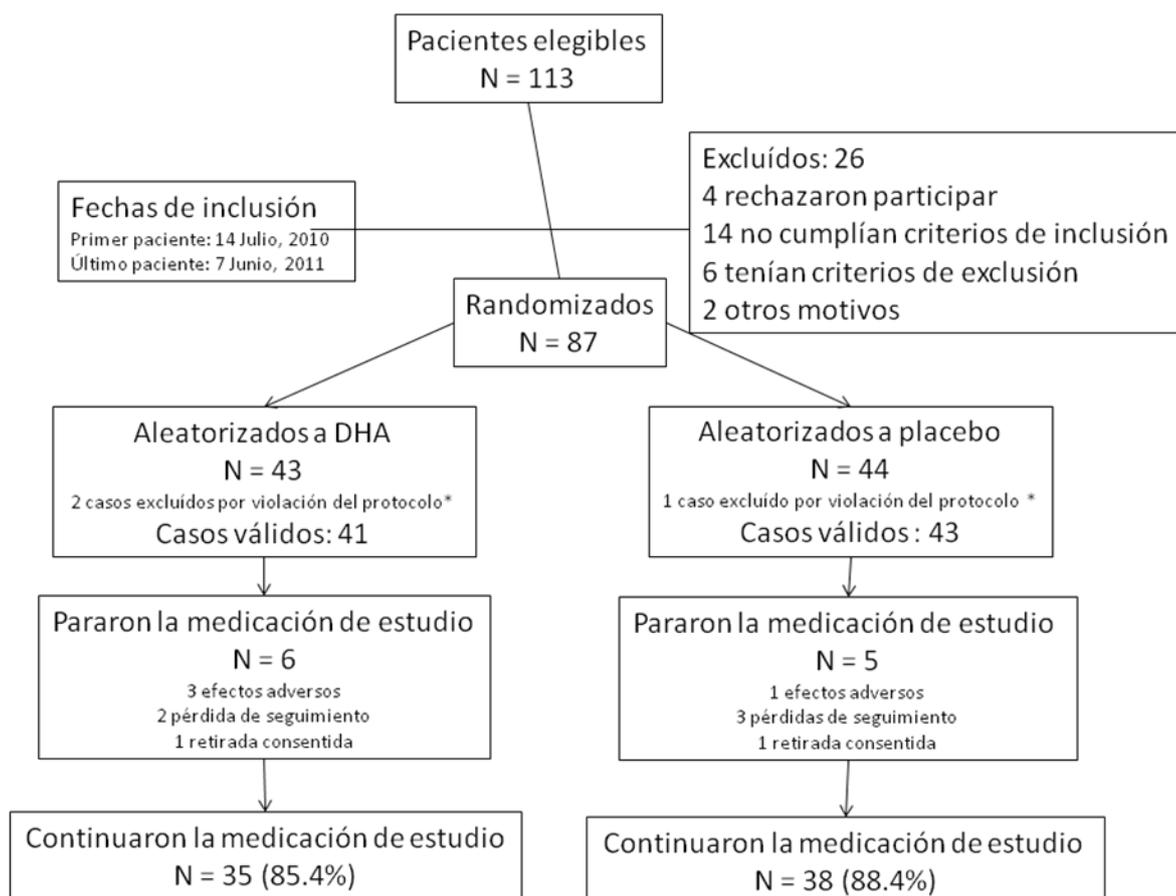
La predeterminación del tamaño muestral se basó en la variable principal del estudio que estaba predefinida como la disminución de los triglicéridos en la semana 4. Se esperaba poder demostrar una disminución en los valores de TG a las 4 semanas de al menos un 20%, en la comparación de las medias ajustadas mediante un análisis de la covarianza. De acuerdo a la desviación estándar estimada de 86 a partir de datos bibliográficos (AIDS 1999; 13:1424-1425) y a la mínima magnitud del efecto predefinida como relevante (20% reducción), era suficiente con unos 33 pacientes evaluables por grupo con una protección frente a los errores de tipo I y II de 0,05 y 0,20 respectivamente. Dado que se trataba de un estudio de superioridad, el primer análisis se realizó por intención de tratamiento, es decir se analizaron los datos de todos los pacientes que al menos habían recibido una dosis de la medicación del estudio.

Los datos basales se han comparado mediante un test T de student para las variables cuantitativas y mediante una Chi-cuadrado para las de tipo categórico. Para comparar la evolución de los valores se usó el test de Fisher para variables categóricas y test no paramétricos para las variables continuas (Mann-Withney o Wilcoxon para datos independientes y dependientes respectivamente). Los niveles de FGF21 presentan una distribución no normal, por lo tanto estos valores fueron transformados a escala logarítmica y por lo tanto normalizados para su análisis. Todos estos análisis se han realizado mediante el programa estadístico SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), cogiendo el nivel de significación habitual de $p < 0.05$.

RESULTADOS:

Se realizó el screening a 113 pacientes, de los cuales se randomizaron 87. De estos 80 (95%) completaron el seguimiento hasta la semana 4, 77 (88.5%) hasta la semana 12 y 73 (83,9%) hasta la semana 48. Dos de los pacientes de la rama de DHA y uno de la de placebo fueron excluidos prematuramente del estudio por violación del protocolo sin llegar a tomar la medicación del ensayo clínico y por lo tanto no se incluyeron en el análisis estadístico. Los motivos fueron: test de embarazo positivo, inicio de tratamiento hipolipemiante y glucosa en ayunas superior a 6.6 mmol/l. Un total de 11 pacientes abandonaron el estudio antes de la semana 48 por diversos motivos, 6 del grupo de DHA (14.6%) y 5 en el grupo placebo (11.6%) (Figura 1).

Figura 1. Evolución de la inclusión de los pacientes en el estudio.



* 3 casos excluidos por violación del protocolo: test de embarazo positivo (1), inicio de tratamiento hipolipemiante (1), glicemia en ayunas > 6.6 mmol/l (1).

A nivel basal, las características demográficas (Tabla 1), la historia farmacológica (Tabla 2) así como los parámetros metabólicos, de inflamación y de adipogénesis (Tabla 3) fueron comparables en ambos grupos. Cerca del 90% de los pacientes eran hombres, con una media de duración de la enfermedad de 14.9 +/- 5.8 años y con una media de duración del tratamiento de 13.5 +/- 4.8 años. Treinta de los pacientes (35.7%) presentaban alguna condición definitoria de SIDA. El regimen de TARGA más común era la combinación de ITIAN y ITINAN (48.8%) seguido de regímenes con un IP (46.4%). No había diferencias estadísticamente significativas entre grupos respecto a la exposición a antirretrovirales. No hubo cambios en el TARGA durante el ensayo clínico en ningún paciente y los niveles de CD4, CD8 y de carga viral fueron estables durante las 48 semanas.

Tabla 1. Características de la población a estudio.		
Parámetro	DHA (n= 41)	Placebo (n= 43)
Edad	44.0 (39.7-50.2)	45.0 (41.5-50.0)
Hombres, n (%)	36 (87.8)	39 (90.7)
Grupos de riesgo		
HsH, n (%)	20 (48.8)	26 (60.5)
Htsx, n (%)	15 (36.6)	12 (27.9)
ADVP, n (%)	6 (14.6)	5 (11.6)
Peso, kg	73.9 (70-83.3)	73.8 (66.3-79.2)
IMC, kg/m ²	27.4 (24.5-28.7)	25.0 (22.3-27.5)
Circunferencia cintura, cm	92.0 (90.0-101.2)	92.0 (86.0-96.7)
Índice cintura cadera	0.96 (0.92-1.00)	0.94 (0.92-1.02)
Duración infección VIH, años	14.0 (10.5-17.2)	15.5 (11.0-19.5)
SIDA, n (%)	13 (31.7)	17 (39.5)
Fumadores, n (%)	23 (56.1)	21 (48.8)
Consumo de alcohol, g/d	0.0 (0.0-6.7)	0.0 (0.0-9.0)
VHB co-infección (%)	2 (4.8)	1 (2.3)
VHC co-infección (%)	13 (31.7)	15 (34.9)
CD4 al diagnóstico, cont/mm ³	402.16 (20-775)	308.61 (5-1397)
Nadir CD4, cont/mm ³	162 (95-318)	156 (26-278)
Nadir CD4, cont<200/mm ³	22 (53.6)	22 (51.2)
Nadir CD4, cont<100/mm ³	9 (21.9)	12 (27.9)
CD4 a la inclusión, cont/mm ³	699 (575-935)	677 (486-906)
VIH-1 RNA basal (log ₁₀ copias/ml)	1.28 (1.28-1.31)	1.28 (1.28-1.35)
VIH-1 RNA≥5 log ₁₀ copias/ml al diagnóstico, n (%)	25 (60.1)	29 (67.4)

VIH-RNA indetectable a la inclusión, n (%)	32 (78.0)	32 (74.4)
Descenso de carga viral VIH respecto al basal	3.75 (3.36-4.25)	3.89 (3.18-4.62)

Tabla 2. Exposición a antiretrovirales en la población estudiada.

Parámetro	DHA (n= 41)	Placebo (n= 43)	p
TARGA actual			
IP, n (%)	18 (43.9)	21 (48.8)	0.31
ITINAN, n (%)	23 (56.1)	18 (41.9)	
Inhibidores integrasa, n (%)	0 (0.0)	3 (7.0)	
IP+ITINAN, n (%)	0 (0.0)	1 (2.3)	
ITIAN			
TDF/FTC, n (%)	16 (40.0)	19 (44.2)	0.66
ABC/3TC, n (%)	18 (43.9)	14 (32.5)	
ABC+TDF, n (%)	2 (4.9)	1 (2.3)	
ABC+ddl, n (%)	0 (0.0)	2 (4.6)	
3TC solo, n (%)	3 (7.3)	2 (4.6)	
TDF solo, n (%)	2 (4.9)	4 (9.3)	
Sin nucleósidos, n (%)	0 (0.0)	1 (2.3)	
Duración TARGA, m	160.0 (209.5-205)	164.0 (115.5-212.5)	0.67
Exposición a cada fármaco			
AZT exposición, m	3.0 (0.0-43.7)	12.5 (0.0-47.5)	0.54
D4T, exposición, m	0.0 (0.0-57.5)	12.5 (0.0-59.0)	0.73
3TC/FTC exposición, m	76.0 (46.0-105.5)	89.5 (56.0-109.5)	0.30
ddl exposición, m	0.0 (0.0-45.2)	0.0 (0.0-19.5)	0.30
ABC exposición, m	14.0 (0.0-45.7)	0.0 (0.0-44.0)	0.32
TDF exposición, m	26.0 (0.0-46.0)	31.5 (0.30-48.5)	0.73
EFV exposición, m	26.0 (0.0-21.0)	0.0 (0.0-61.5)	0.34
NVP exposición, m	0.0 (0.0-21.0)	0.0 (0.0-25.0)	0.70
IP exposición, m	42.0 (0.0-84.5)	42.5 (24.5-93.5)	0.63
NRTI exposición, m	236.0 (131.0-289.0)	241.0 (129.0-302.5)	0.94
<p>Todos los parámetros están expresados en medias y en rango entre paréntesis. TARGA=terapia antirretroviral, IP=inhibidor de la proteasa, ITIAN=inhibidor de la transcriptasa inversa análogo, ITINAN=inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo, AZT=Zidovudina, d4T=estavudina, ddl=didanosina, 3TC=lamivudina, FTC=emtricitabina, TDF=tenofovir, ddl=didanosina, ABC=abacavir, EFV=efavirenz, NVP=nevirapina</p>			

Tabla 3. Datos basales de parámetros metabólicos y de adipogénesis.			
Parámetro	DHA (n= 41)	Placebo (n= 43)	p
HALS, n (%)	21 (51.2)	17 (39.5)	0.39
Framingham a los 10 años, %	11.0 (4.0-15.0)	11.0 (4.5-17.0)	0.64
Grado medio lipodistrofia	1.21 (0-5)	2.19 (0-6)	0.05
Colesterol total, mmol/l	6.0 (5.3-6.6)	5.8 (5.2-6.3)	0.26
Triglicéridos, mmol/l	3.8 (3.1-4.8)	3.8 (3.0-4.6)	0.68
HDL colesterol, mmol/l	0.98 (0.85-1.24)	1.0 (0.9-1.14)	0.86
LDL colesterol, mmol/l	3.5 (2.8-4.4)	3.4 (2.6-3.9)	0.34
VLDL colesterol, mmol/l	1.47 (0.34-4.19)	1.37 (0.75-2.28)	0.71
Apolipoproteína B, mmol/l	1.16 (1.08-1.47)	1.17 (1.01-1.31)	0.35
Glucosa en ayunas, mmol/l	5.1 (4.8-5.6)	5.0 (4.9-5.8)	0.73
Insulina en ayunas, pmol/l	44.0 (32.0-57.0)	33.0 (26.7-79.7)	0.51
HOMA-r	1.57 (1.03-2.07)	1.07 (0.84-2.87)	0.62
HbA1c (%)	5.6 (5.3-6.0)	5.5 (5.2-5.7)	0.64
Péptido C, ng/l	970 (730-1220)	864 (629-1119)	0.36
ARA, %total de ácidos grasos	5.9 (4.9-7.8)	5.8 (5.2-7.0)	0.70
DHA, %total de ácidos grasos	1.27 (0.89-1.74)	1.38(1.27-1.60)	0.61
FGF21, ng/l	59.0 (34.5-91.8)	129.1 (49.1-232.3)	0.15
FGF19, pg/ml	324 (154-734)	476 (331-575)	0.35
Grasa corporal total, g	18.3 (12.5-22.9)	15.3 (12.5-19.7)	0.27
Grasa corporal total (%)	24.4 (19.6-30.1)	21.2 (17.2-25.2)	0.16
Grasa en tronco, kg	10.0 (8.5-14.3)	9.6 (7.2-11.9)	0.34
Masa magra corporal, kg	51.2 (45.9-56.0)	51.4 (46.8-59.1)	0.46
Grasa pierna izquierda, g	1652 (1189-2343)	1569 (1033-2455)	0.66
Índice de grasa corporal, kg/m ²	10.5 (7.2-13.6)	8.8 (7.1-11.3)	0.22
Índice magro corporal, kg/m ²	18.5 (16.7-20.3)	18.9 (16.4-21.4)	0.46
%Grasa tronco/%Grasa piernas	1.73 (0.99-2.47)	1.91 (0.93-2.89)	0.46
Masa grasa tronco/Masa grasa extremidades	1.98 (1.48-2.37)	2.07 (1.41-2.70)	0.72
Índice Nolan	0.67 (0.52-0.91)	0.61 (0.41-0.88)	0.48
Síndrome metabólico, n (%)	21 (51.2)	17 (39.5)	0.39
<p>Todos los parámetros están expresados en medias y rango entre paréntesis. HALS=síndrome de lipodistrofia, ARA=ácido araquidónico, DHA=ácido docosahexanóico.</p>			

Tabla 4. Datos basales de los parámetros de inflamación .			
Parámetro	DHA (n= 41)	Placebo (n= 43)	p
hsPCR, mg/dl	4.7 (2.4-6.0)	2.1 (1.0-5.2)	0.29
Fibrinógeno, g/l	3.9 (3.1-4.2)	3.3 (2.8-4.7)	0.57
HGF, pg/ml	618 (412-665)	555 (407-903)	0.74
IL-1, pg/ml	0.36 (0.30-0.47)	0.36 (0.30-0.44)	0.55
IL-6, pg/ml	1.71 (0.96-2.48)	0.96 (0.62-2.27)	0.24
IL-8, pg/ml	2.30 (2.02-3.67)	2.47 (2.35-3.18)	0.31
Leptina, pg/ml	1827 (999-8145)	1999 (1155-5093)	0.90
MCP-1, pg/ml	283 (153-308)	241 (176-302)	0.76
NGF, pg/ml	1.28 (0.73-1.88)	0.94 (0.73-1.64)	0.42
TNF- α , pg/ml	4.0 (2.64-5.49)	3.28 (1.86-5.07)	0.42
HGF, pg/ml	618 (412-665)	555 (407-903)	0.74
hsPCR=proteína C reactiva de alta sensibilidad, HGF=factor de crecimiento de hepatocitos, IL-1=interleuquina-1, IL-6= interleuquina-6, IL-8=interleuquina-8, MCP-1=proteína atrayente de monocitos-1, NGF=factor de crecimiento del nervio, TNF- α =factor de necrosis tumoral- α , HGF=factor de crecimiento del hepatocito			

Seguridad y tolerabilidad.

La incidencia de efectos adversos en el grupo tratado con DHA no fue mayor que en el grupo de placebo. Hubo 31 casos de efectos adversos, 13 (31.7%) casos en el grupo que tomaba DHA y 18 (41.8%) en el de placebo (p = 0.46). Todos los efectos adversos no graves observados en ambos grupos eran del tracto gastrointestinal. Hubo 4 casos de eructos, 3 casos de diarrea, 2 casos de náuseas y 2 de flatulencia en el grupo de DHA y 4 casos de eructos, 4 casos de diarrea, 3 casos de náuseas y 3 de flatulencia en el grupo placebo.

Se observó 1 caso de efecto adverso grave en el grupo de DHA que consistió en ictericia grado III y se consideró debida al tratamiento con Atazanavir. Y 2 en el grupo de placebo que consistieron en una infección aguda por VHC y una neumonía bacteriana, por lo tanto ninguno se consideró debido al tratamiento del ensayo clínico (Tabla 5).

Tabla 5. Efectos adversos según gravedad.

	DHA (N = 41) (%)	Placebo (N = 43) (%)	P
Casos de efectos adversos	13 (31.7)	18 (41.8)	0.46
No graves			
Flatulencia	2 (4.9)	3 (6.9)	0.95
Náuseas	2 (4.9)	3 (6.9)	0.95
Diarrea	3 (7.3)	4 (9.3)	0.95
Eructos	4 (7.3)	4 (9.3)	0.76
Infección respiratoria	1 (2.4)	2 (4.6)	0.97
Graves	1* (2.4)	2** (4.6)	0.97
Discontinuación por efectos adversos***	3 (7.3)	1 (2.3)	0.57

*Un paciente con hiperbilirrubinemia grado III debida a Atazanavir.

**Un paciente con hepatitis aguda por VHC y otro con neumonía bacteriana.

***Todos los pacientes que suspendieron el tratamiento fue por efectos adversos leves.

En los 28 casos de efectos adversos no graves se determinó que fueron de tipo probable dado que los síntomas se iniciaron tras iniciar la medicación de estudio, no había otras causas probables y desaparecieron al retirar la medicación (Tabla 6). Solo fueron motivo de abandono del tratamiento en 3 casos (7.3%) en el grupo DHA y 1 (2.3%) en el placebo ($p=0.57$). Se determinaron los 3 casos de efectos adversos graves como de tipo improbable respecto a la medicación de estudio dadas sus características.

Tabla 6. Efectos adversos según imputabilidad.

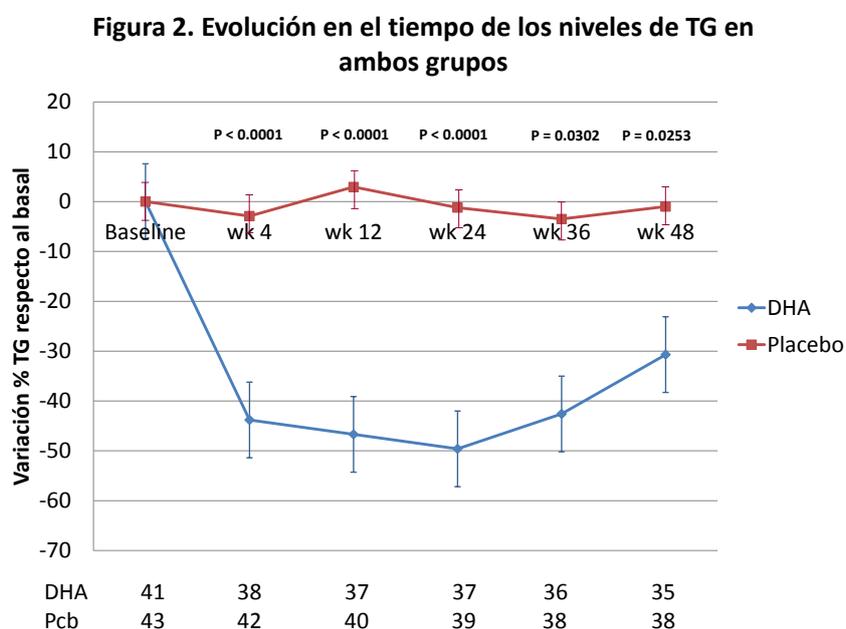
	DHA	Placebo
Improbable	1	2
Posible	0	0
Probable	13	18
Cierto	0	0

No hubo alteraciones significativas en los marcadores de función hepática excepto en el caso de la hepatitis C en el que las transaminasas aumentaron 15 veces por encima de su nivel normal.

Disminución de los niveles de TG tras la administración de DHA.

Se observó un descenso estadísticamente significativo en la media del de los niveles de TG en ayunas en el grupo de DHA comparado con el grupo placebo a las 4 semanas (-43.9% IC: -56, -31% vs. -2.9% IC: 18.6, -16.5% respectivamente, $p < 0.0001$) (Figura 2). En las semanas 12, 24, 36 y 48 se mantuvo esta diferencia entre grupos con descenso estadísticamente significativo en la media de porcentaje de los niveles de TG (Figura 2).

El descenso de la media de TG en la semana 4 en el grupo DHA fue de -1.7 mmol/l, mientras que el observado en el grupo placebo fue de -0.1 mmol/l ($p = 0.0001$). Además el porcentaje de pacientes que consiguió niveles de TG por debajo de 2.26 mmol/l fué 63.4% y 4.6% en el grupo de DHA y en el de placebo respectivamente ($p < 0.001$).



Estabilidad del resto de parámetros del perfil lipídico a lo largo del estudio, excepto un descenso de los niveles de VLDL tras el tratamiento con DHA.

La media de nivel de COLT total y del HDL colesterol aumentó ligeramente en el grupo de DHA pero sin ser una variación estadísticamente significativa. Respecto a los niveles de LDL colesterol, se observó un aumento estadísticamente significativo en el grupo de DHA pero solo en el análisis de la semana 4 (4.13 (3.34-4.69) mmol/l) ($p = 0.03$) y en cambio se observó un aumento estadísticamente significativo al final del estudio en el grupo placebo.

En los niveles de VLDL sí que se observó una evolución diferente entre ambos grupos estadísticamente significativa a las 48 semanas ($p = 0.02$). Se observó un descenso de los niveles de VLDL en el grupo de DHA, la media basal era de 1.45 mmol/l y de 1.14 mmol/l a las 48 semanas, y en cambio en el grupo placebo se observó un aumento, la media basal era de 1.37 mmol/l y de 1.43 mmol/l a las 48 semanas (Figura 3).

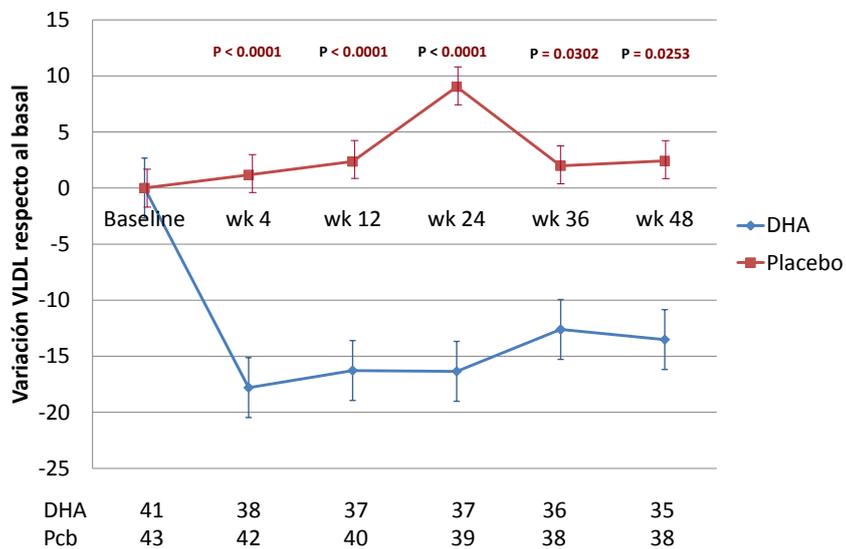
Los niveles de apoproteína B no variaron significativamente respecto a los niveles basales en ninguno de los dos grupos.

Tampoco se observó diferencias estadísticamente significativas en el ratio aterogénico COLT total/HDL entre ambos grupos a lo largo del estudio. (Tabla 7).

Tabla 7. Evolución de los parámetros del metabolismo lipídico durante las 48 semanas en ambos grupos.

	DHA (N = 41)			Placebo (N = 43)			
	Basal	Sem 48	P intra grupo	Basal	Sem 48	P intra grupo	P entre grupos
COLT, mmol/l	5.93 (5.38-6.78)	6.16 (5.35-7.02)	0.84	5.82 (5.18-6.32)	6.45 (5.69-7.07)	0.12	0.58
HDL, mmol/l	0.96 (0.79-1.15)	0.98 (0.88-1.21)	0.54	1.00 (0.89-1.14)	1.06 (0.85-1.28)	0.05	0.42
COLT/HDL ratio	6.6 (5.2-7.6)	6.8 (4.6-7.6)	0.91	5.7 (5.0-6.9)	5.7 (4.1-6.6)	0.66	0.23
LDL, mmol/l	3.60 (2.79-4.45)	4.04 (3.28-4.66)	0.15	3.41 (2.48-4.01)	3.75 (3.11-4.17)	0.01	0.25
VLDL, mmol/l	1.47 (0.96-1.56)	1.14 (0.85-1.20)	0.001	1.40 (0.94-1.52)	1.43 (0.96-1.59)	0.93	0.02
TG, mmol/l	3.85 (3.11-4.85)	2.14 (1.39-3.16)	0.0001	3.80 (3.05-4.56)	2.99 (2.20-4.53)	0.37	0.01
ApoB, mmol/l	1.11 (1.03-1.28)	1.15 (1.04-1.44)	0.29	1.10 (0.98-1.27)	1.19 (1.06-1.32)	0.24	0.86

Figura 3. Evolución en el tiempo de los niveles de VLDL en ambos grupos



Estabilidad de los parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros del metabolismo de la glucosa durante las 48 semanas de seguimientos en ambos grupos. (Tabla 8)

Tabla 8. Evolución de los parámetros del metabolismo de la glucosa durante las 48 semanas en ambos grupos.

	DHA (N = 41)			Placebo (N = 43)			
	Basal	Sem 48	P intra grupo	Basal	Sem 48	P intra Grupo	P entre grupos
Glucosa, mmol/l	5.1 (4.8-5.6)	5.3 (4.7-5.7)	0.96	5.0 (4.9-5.8)	5.1 (4.9-5.5)	0.33	0.75
HbA1c,%	5.6 (5.4-5.8)	5.4 (5.3-5.6)	0.14	5.5 (5.3-5.7)	5.5 (5.3-5.7)	0.30	0.58
Insulina, pmol/l	44.0 (32.0-57.0)	27.7 (24.4-63.3)	0.50	33.0 (26.7-79.7)	32.0 (22.9-56.5)	0.64	0.64
Péptido C mmol/l	854 (575-11919)	865 (715-1170)	0.98	783 (605-1134)	914 (762-1067)	0.58	0.90
HOMA	1.57 (1.03-2.07)	0.96 (0.76-1.89)	0.62	1.07 (0.84-2.87)	1.11 (0.72-2.05)	0.61	0.69
FGF-19, pg/ml	296.5 (168.4-568.8)	343.4 (147.6-603.2)	0.71	468.9 (332.0-603.4)	475.2 (205.2-660.9)	0.82	0.26
FGF-21, pg/ml	60.9 (37.2-150.2)	52.2 (28.8-90.3)	0.36	156.7 (49.5-380.9)	89.4 (35.3-191.2)	0.50	0.18

Disminución del grado de lipodistrofia subjetiva con estabilidad del resto de parámetros antropométricos.

Cincuenta y ocho (69%) de los pacientes tenían alteración en la distribución de la grasa al inicio del estudio, 28 (68.2%) pacientes tenían lipoatrofia en el grupo de DHA y 30 (69.7%) en el grupo de placebo ($p = 0.93$). De estos 21 (51.2%) y 17 (39.5%) pacientes respectivamente tenían también lipoacúmulo ($p = 0.39$). A las 48 semanas había 26 (63.4%) pacientes en el grupo de DHA y 28 (65.1%) pacientes en el grupo de placebo que tenían lipoatrofia ($p = 0.95$). En cambio, en el grado de lipodistrofia observado subjetivamente por los pacientes sí que se observa una evolución diferente en ambos grupos ($p = 0.04$) viéndose una disminución en el grupo DHA y un aumento en el placebo, la media basal

en DHA era de 1.21 y de 1.04 a las 48 semanas y de 2.19 y 2.27 respectivamente en el grupo placebo. (Tabla 9)

No se observó ninguna variación en el resto de medidas antropométricas:

- La media de IMC basal en el grupo DHA fue de 25.4 y de 25.4 a las 48 semanas, mientras que en el grupo placebo la media basal fue de 25.4 y a las 48 semanas de 25.0, sin observarse una diferencia en la evolución estadísticamente significativa ($p = 0.98$). (Tabla 10)
- La media de ICC basal en el grupo DHA fue de 0.97 y a las 48 semanas era de 0.97 y en el grupo placebo era de 0.95 y 0.95 respectivamente, sin evidenciarse tampoco una diferencia en la evolución estadísticamente significativa ($p = 0.56$). (Tabla 10)

Tabla 9. Resultados de los valores de las medidas antropométricas y del grado de lipodistrofia subjetivo a las 48 semanas.

	DHA (N = 41)			Placebo (N = 43)			
	Basal	Sem 48	P intra grupo	Basal	Sem 48	P intra Grupo	P entre grupos
IMC	25.4 (23.7-28.3)	25.4 (23.5-27.9)	0.40	25.4 (22.4-26.7)	25.0 (23.8-28.2)	0.44	0.98
ICC	0.97 (0.95-0.98)	0.97 (0.94-0.99)	0.63	0.95 (0.94-0.98)	0.95 (0.94-0.98)	0.90	0.56
Grado lipodistrofia Subjetivo	1.21 (1-4)	1.04 (1-3)	0.08	2.19 (1-4)	2.27 (1-5)	0.10	0.05

Estabilidad de las presión arterial durante el estudio en ambos grupos.

No se obseró diferencia estadísticamente significativa en los valores de presión arterial entre los dos grupos. (Tabla 10).

Tabla 10. Evolución de los valores de presión arterial en ambos grupos.

	DHA (N = 41)			Placebo (N = 43)			
	Basal	Sem 48	P intra grupo	Basal	Sem 48	P intra Grupo	P entre grupos
PA sistólica, mmHg	110 (110-120)	120 (110-120)	0.20	120 (110-127)	120 (120-128)	0.68	0.37
PA diastólica, mmHg	70 (60-70)	70 (65-75)	0.63	75 (70-80)	75 (70-80)	0.90	0.14

Estabilidad de los parámetros de medición de grasa, masa magra y de la distribución de la grasa medidos mediante DXA.

La cantidad de grasa total y la troncular no variaron a lo largo del estudio en ninguno de los dos grupos. La masa grasa apendicular aumentó significativamente en ambos grupos pero sin diferencias entre ambos en la semana 48. La media de ganancia neta de masa grasa apendicular en el grupo de DHA fue de 558 (IC 95%: -19, 1926) gramos, mientras que fue de 553 (-243, 1009) gramos en el grupo placebo (p = 0.52). El índice de Nolan, porcentaje de grasa en pierna izquierda normalizada por el IMC, aumentó significativamente en el grupo placebo pero no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (p = 0.73). No se observaron cambios en el resto de índices de simetría de la distribución de la grasa. (Tabla 11).

Tabla 11. Resultados de los valores de las medidas de distribución de la grasa mediante DXA a las 48 semanas.

	DHA (N = 41)			Placebo (N = 43)			
	Basal	Sem 48	P intra grupo	Basal	Sem 48	P intra Grupo	P entre grupos
Grasa total, kg	18.3 (12.5-22.9)	17.2 (13.9-20.7)	0.29	15.3 (12.5-19.7)	14.9 (13.7-18.4)	0.35	0.31
Grasa tronco, kg	10.0 (8.5-14.3)	11.3 (7.9-13.1)	0.24	9.6 (7.2-11.9)	9.9 (8.2-11.7)	0.11	0.30
Grasa pierna izq, g	1652 (1189-2343)	2005 (1339-2588)	0.09	1569 (1033-2455)	1709 (1065-2448)	0.23	0.59
Grasa extremidades inferiores, g	3376 (2472-5646)	3969 (2820-6525)	0.09	3118 (2083-4941)	3967 (2240-5611)	0.04	0.26
Masa grasa apendicular, g	5485 (3614-7890)	5782 (3871-8987)	0.03	4393 (3424-7066)	5149 (3505-7906)	0.03	0.39
Grasa tronco/Grasa apendicular	1.98 (1.48-2.37)	1.76 (1.47-2.16)	0.24	2.07 (1.41-2.70)	1.88 (1.36-2.64)	0.42	0.84
Índice de Masa Grasa, kg/m²	10.5 (7.2-13.6)	10.2 (7.9-12.1)	0.24	8.8 (7.1-11.3)	8.9 (7.8-10.7)	0.23	0.29
Índice de Nolan	0.67 (0.52-0.91)	0.82 (0.57-0.96)	0.33	0.61 (0.41-0.88)	0.68 (0.51-1.02)	0.01	0.73
Síndrome metabólico, n (%)	21 (51.2)	22 (53.7)	0.83	17 (39.5)	21 (48.9)	0.51	0.82
Índice de Nolan: porcentaje de grasa en pierna izquierda/índice de masa corporal							

Disminución de los niveles de hsPCR y aumento de los niveles MCP-1 con estabilidad del resto de parámetros de inflamación, adipoquinas y el resto de sustancias excretadas por el tejido adiposo.

Todos los parámetros de inflamación eran comparables a nivel basal en ambos grupos (Tabla 4). Se observó un descenso estadísticamente significativo en los niveles de PCR en el grupo de DHA, la media basal era de 4.7 mg/dl y de 2.25 mg/dl a las 48 semanas ($p = 0.03$). En cambio no se observó diferencia significativa en estos niveles en el grupo de placebo. (Tabla 12).

Además se observó una diferencia estadísticamente significativa en la evolución de los niveles de MCP-1 entre ambos grupos. En el grupo de DHA los niveles basales eran de 283 pg/ml y de 292 pg/ml a las 48 semanas y en cambio en el grupo de placebo eran de 241 pg/ml y 212 pg/ml respectivamente ($p = 0.03$). (Tabla 13). No se observaron diferencias estadísticamente significativas intra ni entregrupos en el resto de parámetros. (Tabla 12).

Tabla 12. Evolución de los parámetros inflamatorios, adipoquinas y el resto de sustancias excretadas por el tejido adiposo a las 48 semanas en ambos grupos.

	DHA (N = 41)			Placebo (N = 43)			
	Basal	Sem 48	P intra grupo	Basal	Sem 48	P intra Grupo	P entre grupos
ARA, %	6.0 (4.8-7.8)	4.2 (3.4-5.0)	0.0007	5.8 (5.2-7.0)	6.0 (5.4-6.6)	0.39	0.0003
PCR, mg/dl	4.7 (2.4-6.0)	2.2 (1.6-4.5)	0.03	2.1 (1.0-5.2)	1.4 (1.0-7.3)	0.95	0.68
HGF, pg/ml	618 (412-665)	743 (681-913)	0.79	555 (407-903)	785 (349-1007)	0.14	0.66
IL-1 pg/ml	0.36 (0.30-0.47)	0.40 (0.36-0.47)	0.55	0.36 (0.30-0.44)	0.36 (0.30-0.44)	0.03	0.25
IL6, pg/ml	1.71 (0.96-2.48)	1.15 (0.90-2.48)	0.78	0.96 (0.62-2.27)	1.33 (0.71-2.65)	0.24	0.94
IL-8, pg/ml	2.30 (2.02-3.67)	2.83 (2.42-3.83)	0.18	2.47 (2.35-3.18)	2.27 (1.95-3.01)	0.16	0.18
Leptina, pg/ml	1827 (999-8145)	5086 (2418-0175)	0.39	1999 (1155-5093)	3095 (2027-4681)	0.06	0.21
MCP-1, pg/ml	283 (153-308)	292 (198-473)	0.79	241 (176-302)	212 (150-273)	0.63	0.03
NGF, pg/ml	1.28 (0.73-1.88)	1.17 (0.94-1.64)	0.95	0.94 (0.73-1.64)	1.17 (0.78-2.06)	0.14	0.97
TNF α , pg/ml	4.0 (2.64-5.49)	4.6 (2.60-6.25)	0.79	3.28 (1.86-5.07)	3.30 (2.20-50.56)	0.36	0.34

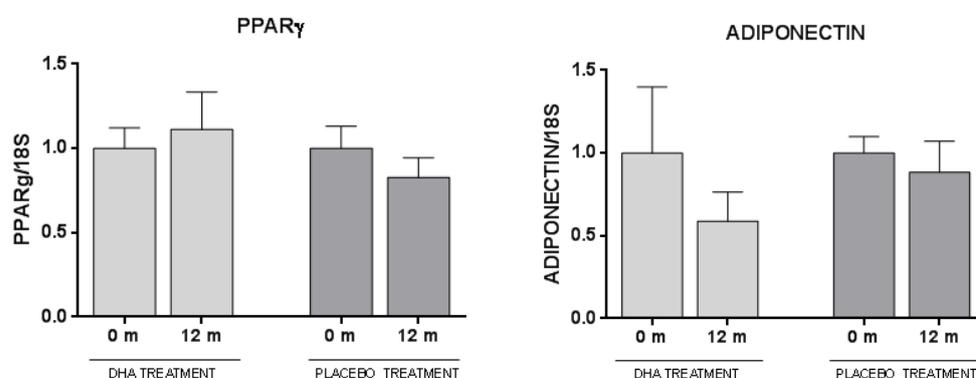
Disminución de la expresión en tejido adiposo subcutáneo de MCP-1 y TNF- α con estabilidad del resto de marcadores de adipogénesis en las biopsias de tejido subcutáneo.

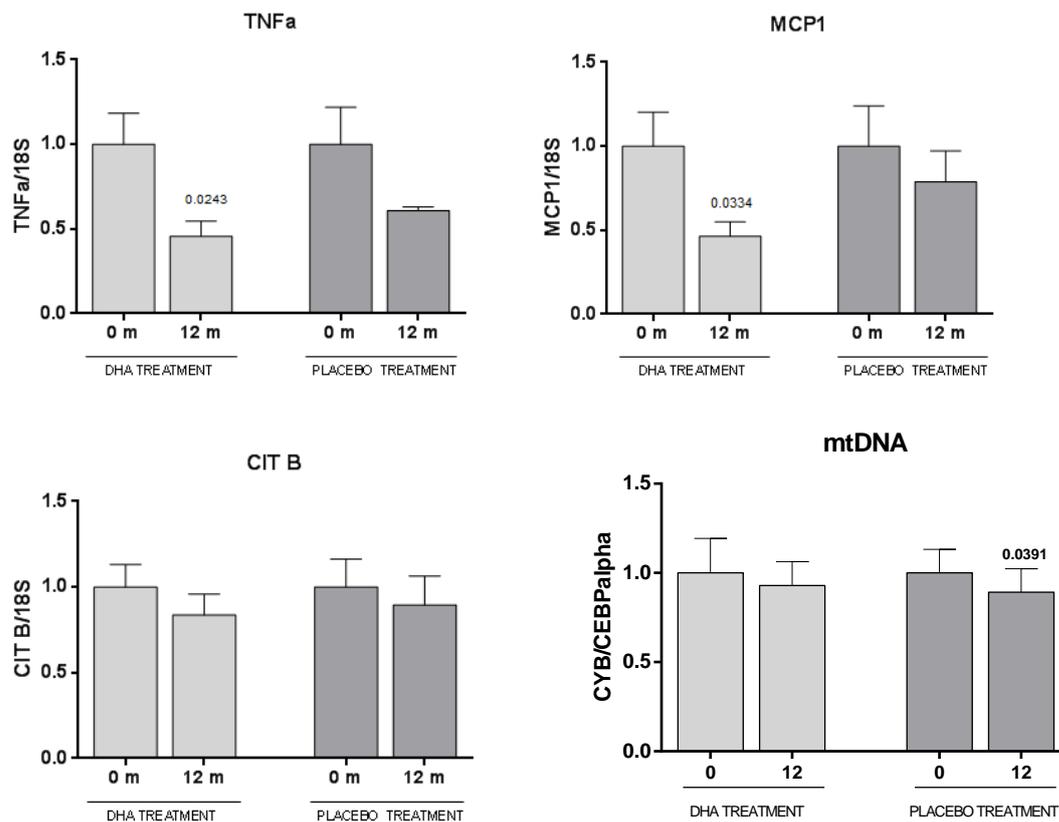
Los niveles de DNA mitocondrial y de expresión génica de citocromo b eran comparables en ambos grupos a nivel basal ($p = 0.78$ y $p = 0.46$ respectivamente). Se observó un descenso de los niveles de DNA mitocondrial en el grupo de placebo a las 48 semanas ($p = 0.04$) mientras que no se observaron diferencias significativas en el grupo de DHA ($p = 0.73$) y tampoco se observaron diferencias entre los dos grupos a las 48 semanas ($p = 0.31$). No se observaron diferencias intra ni entre grupos ($p = 0.46$) en los niveles de expresión génica de citocromo b. (Figura 4)

La expresión de PPAR- γ y de adiponectina eran comparables a nivel basal ($p = 0.43$ y $p = 0.74$, respectivamente) y no se observaron variaciones significativas durante el estudio en ninguno de los dos grupos. Tampoco se observaron diferencias a las 48 semanas al comparar los niveles de expresión de PPAR- γ y de adiponectina entre ambos grupos ($p = 0.24$ y $p = 0.44$, respectivamente). (Figura 4)

Los niveles de transcripción de MCP-1 y TNF- α fueron comparables en ambos grupos a nivel basal ($p = 0.69$ y $p = 0.40$, respectivamente). La transcripción de MCP-1 y TNF- α disminuyó significativamente a las 48 semanas en el grupo de DHA mientras que no se observó una diferencia significativa en el grupo de placebo. También se observó una diferencia significativa al comparar los niveles entre ambos grupos a las 48 semanas ($p = 0.04$ y $p = 0.04$, respectivamente) (Figura 4).

Figura 4. Evolución de la expresión de los marcadores de adipogénesis en tejido adiposo subcutáneo en ambos grupos.





Niveles de DHA y ARA a lo largo del estudio.

Tanto los niveles de DHA como de ARA fueron comparables a nivel basal en ambos grupos (Tabla 3). En la semana 4 los niveles de DHA aumentaron con una media de 5.01% (4.2-5.8%) ($p < 0.0001$ respecto a los niveles basales) en el grupo de DHA y en cambio se mantuvieron en una media de 1.2% (1.0-1.5%) ($p = 0.11$ respecto a los niveles basales) en el grupo de placebo ($p < 0.0001$ entre grupos). A las 48 semanas la media en el grupo DHA era 3.38% (2.22-4.58%) y de 1.16% (0.97-1.88%) en el grupo placebo ($p < 0.0001$).

Los niveles de ARA disminuyeron significativamente en el grupo de DHA a las 48 semanas ($p = 0.0007$), mientras que no se observó un cambio significativo en el grupo de placebo ($p = 0.39$). Comparando ambos grupos los niveles de ARA a las 48 semanas disminuyeron más en el grupo de DHA respecto a los del grupo de placebo (4.2% (3.4-5.0%) versus 6.0% (5.4-6.6%), $p = 0.0003$) (Tabla 13). Además existía correlación entre los niveles de DHA y de ARA ($r = 0.53$, $p = 0.001$).

Tabla 13. Evolución de los niveles de DHA y ARA.

	DHA (N = 41)			Placebo (N = 43)			
	Basal	Sem 48	P intra grupo	Basal	Sem 48	P intra Grupo	P entre grupos
DHA, %	1.27 (0.89-1.74)	3.38 (2.22-4.58)	0.0001	1.38 (1.27-1.60)	1.16 (0.97-1.88)	0.23	0.0001
ARA, %	6.0 (4.8-7.8)	4.2 (3.4-5.0)	0.0007	5.8 (5.2-7.0)	6.0 (5.4-6.6)	0.39	0.0003

DHA=ácido docosahexanóico, ARA=ácido araquidónico

DISCUSIÓN.

El objetivo principal de esta tesis era comprobar si la administración de DHA a altas dosis es eficaz como tratamiento para disminuir los niveles de TG en pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento y que presentan dislipemia, así como se ha visto en población general ¹.

En el estudio aquí presentado la administración de DHA demostró reducir los niveles de TG en población con infección por VIH-1 de forma significativa tanto en las primeras 4 semanas, que era el objetivo principal, como a las 48 semanas de estudio. La pérdida de potencia del efecto al analizar los datos de todas las determinaciones hasta el final del seguimiento, creemos que se puede explicar por la pérdida de adherencia al tratamiento a lo largo del tiempo como se demuestra con la medición de los niveles de DHA en dichas muestras.

La mayoría de los estudios que se han realizado hasta el momento sobre el efecto de la administración de omega 3 en pacientes con infección por VIH-1 en los niveles de triglicéridos tienen una duración de entre 4 y 16 semanas ^{2,8}. Esta tesis presenta datos a mayor largo plazo, con un seguimiento de hasta 48 semanas y demostrando una disminución de los niveles de triglicéridos estadísticamente significativa hasta las 48 semanas, por lo tanto demuestra la efectividad mantenida a largo plazo del tratamiento de la hipertrigliceridemia con DHA.

El hecho de que también se observe un descenso estadísticamente significativo en los niveles de colesterol VLDL, que es la fracción de colesterol directamente relacionada con los niveles de TG, analizando los datos de las 48 semanas, apoya la conclusión del efecto sobre los triglicéridos del omega 3 en estos pacientes. En cuanto al colesterol total y el resto de fracciones de colesterol solo se observa un aumento transitorio del LDL en la semana 4 en el grupo de DHA. En otros estudios en población infectada por el virus del VIH-1 tratados con aceites de pescado se observó aumento de los niveles de LDL de entre un 5 y un 20% ^{6,9}. Aunque el aumento de los niveles de LDL se ha atribuido al DHA que se encuentra en los aceites de pescado ⁹, se ha observado que el tamaño de las partículas de LDL aumenta significativamente con la suplementación con DHA y esto contribuiría a reducir el riesgo aterogénico ¹⁰, por lo tanto sería un aumento beneficioso de cara al riesgo cardiovascular. El aumento de los niveles de LDL puede estar relacionado con

el efecto hipotriglicéridémico ¹¹ dado que reducen la síntesis hepática y la secreción de VLDL y por lo tanto las partículas de VLDL son más pequeñas y se convierten más fácilmente a LDL ¹⁰. En algunos artículos se ha descrito también un aumento de colesterol HDL que nosotros no hemos observado ¹³.

En nuestro trabajo confirmamos la excelente tolerabilidad y seguridad del tratamiento con omega 3 observada en estudios previos en población sin infección por el VIH. Cabe destacar, que la mayoría de los participantes reportaron mal gusto de la preparación y esto, aunque no supusiera un efecto adverso como tal y no llegara a provocar el abandono del estudio o pérdida de seguimiento, sí que podría explicar la progresiva disminución observada en los niveles de DHA y por lo tanto una menor adherencia y menor efectividad del tratamiento con DHA.

Las recomendaciones en cuanto al tratamiento y manejo de la hipertriglicéridemia siempre incluyen como primer paso cambiar la dieta y hacer ejercicio. Esto puede disminuir los niveles de TG entre un 5 y un 15% ^{6,8,9} pero es realmente difícil de realizar. En la literatura se ha descrito una disminución de los niveles de triglicéridos gracias al tratamiento con DHA de entre 10-56% ^{5-7,14,15}, de entre 7-30% con fibratos y de 20-50% con estatinas ^{16,17} y más potente cuando se combinan entre sí ¹⁸⁻²⁰. Esta heterogeneidad en la efectividad del tratamiento con DHA puede ser debida en parte a las diferencias de diseño de los ensayos clínicos, a las diferencias en la dosis de omega 3 utilizadas en cada ensayo y la forma de presentación del mismo (pescado, aceite de pescado o aceite purificado que es mucho más efectivo). En nuestro trabajo hemos observado una disminución de casi el 44% tratando únicamente con DHA en forma de aceite purificado. Por lo tanto creemos que el tratamiento con DHA en los pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral que presentan hipertriglicéridemia es efectivo y seguro. Pensamos que esto tiene relevancia dado que actualmente se trata de pacientes con una esperanza de vida larga y por lo tanto interesa minimizar el número de fármacos y en consecuencia los efectos secundarios a largo plazo de los mismos. El DHA es un producto natural que ha demostrado no tener grandes efectos adversos ni a corto ni a largo plazo. La suplementación con DHA puede ofrecer beneficios adicionales respecto al riesgo cardiovascular especialmente en pacientes que ya tienen enfermedad coronaria ²¹ y los pacientes con infección por VIH-1 son pacientes con un elevado riesgo cardiovascular como ya se ha comentado en

la introducción (gran parte de esta población son hombres, mayores de 50 años, fumadores, en un estado de mayor inflamación por la infección crónica que padecen y con tratamiento antirretroviral que puede tener como efecto secundario alteraciones en el metabolismo de la glucosa y/o de los lípidos) por lo tanto conviene tratar los factores de riesgo como es la hipertrigliceridemia y tenerlos bien controlados, si es necesario con varios fármacos y el DHA es una opción natural sin efectos adversos graves y bien tolerada. Además hasta el momento no hay descritas interacciones entre el DHA y el tratamiento antirretroviral o la recuperación de la inmunidad ⁶ confirmado también en nuestro estudio en el que los niveles de CD4, CD8 y carga viral se mantuvieron estables durante todo el seguimiento.

En cuanto a los objetivos secundarios de nuestro ensayo clínico no se observó ningún efecto sobre los parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa, incluidos los niveles de insulina o de HbA1c como se había reportado en otros estudios ^{14,22}. Por otro lado, los niveles circulantes de FGF21 y FGF19, dos hormonas beneficiosas para el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, no parecen sufrir ninguna variación por el efecto del tratamiento del DHA. Se ha descrito que FGF21 está aumentado y FGF19 disminuido en pacientes infectados por VIH-1 ya sean tratados o no tratados con TARGA ²³. Del mismo modo pacientes obesos y diabéticos presentan la misma alteración ²⁴. Aunque estos parámetros parecen más directamente relacionados con el metabolismo de la glucosa, la resistencia a la insulina y la obesidad, también se ha observado relación con la dislipemia. De hecho, se ha propuesto que este aumento de FGF21 puede ser debido a un descenso de sus receptores en el tejido adiposo (una de sus principales dianas) y esto puede provocar una resistencia a FGF21 que acompañada por el descenso de FGF19 provoca un empeoramiento en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. En estos pacientes, se aprecia un porcentaje alto de individuos con síndrome metabólico, y los niveles observados de FGF21 son altos comparados con los niveles estándar de los controles, así como los de FGF19 bajos. Con los datos analizados podemos proponer que DHA puede no tener suficiente potencia como para mejorar la respuesta a los niveles altos de FGF21 ni normalizar los niveles de FGF19.

Otro de los objetivos secundarios era valorar el posible efecto antiinflamatorio al disminuir los parámetros de inflamación tras la

administración de DHA. Los ácidos grasos tipo omega 3 tienen efecto antiinflamatorio porque disminuyen la producción de eicosanoides y citoquinas proinflamatorias ²⁵. Además son sustrato de la síntesis de otros lípidos mediadores como protectivas y resolvinas antiinflamatorias ²⁶. En la literatura, la mayoría de ensayos clínicos publicados administran DHA en población no infectada por VIH-1 y los resultados son dispares. En los estudios en los que se observa una disminución de los parámetros de inflamación tras la administración de DHA se describen descensos de IL1, IL6, y TNF α , pero este descenso no se observa en otros ensayos publicados ²⁷. Está bien descrito que la infección por VIH provoca un estado proinflamatorio y que los pacientes con dicha infección tienen mayor riesgo de mortalidad como consecuencia directa de la misma. En estos pacientes se observan aumentados los niveles de IL6, TNF α y dímero D, entre otros ¹⁵. En nuestro ensayo clínico hemos observado cambios significativos derivados del tratamiento con DHA en los niveles de hsPCR y ARA. La hsPCR es un conocido marcador de enfermedad cardiovascular ²⁸ y los ácidos grasos omega 3 se proponen como cardioprotectores ²⁹. Respecto a los efectos de los ácidos grasos omega 3 sobre la hsPCR la evidencia en la literatura es dispar dado que en algunos estudios no se observan diferencias ^{30,31} mientras que en otros como en el nuestro sí que se observa un descenso significativo ³². Respecto a las citoquinas pro-inflamatorias circulantes estudiadas se observa que MCP-1 tiende a aumentar en el grupo tratado con DHA mientras parece disminuir en el grupo tratado con placebo. En cambio cuando miramos una de las citoquinas más relacionadas con un estado proinflamatorio en los pacientes se observa un descenso de IL-6 en el grupo DHA con un aumento en el grupo placebo aunque no es significativo. El descenso de los niveles de IL-6 en el grupo de DHA respecto a un aumento en el grupo placebo coincide con el descrito en la literatura ³³ y se hipotetiza como posible efecto antiinflamatorio sistémico del DHA. Es relevante que este estudio se realiza en una población de pacientes con infección por VIH-1 tratados y en este tipo de población ha sido ampliamente descrito anteriormente un nivel muy alto de marcadores de inflamación circulantes respecto a los individuos sin infección por VIH-1 ¹⁵ a pesar de la supresión virológica sostenida. Las diferencias observadas entre los pacientes que recibieron DHA o placebo podrían no haber resultado significativas debido a su carácter sutil dentro de un estado de inflamación

generalizado. De hecho es interesante observar como los niveles circulantes del marcador de inflamación general y más utilizado TNF α tienden siempre a aumentar en ambos grupos a pesar de que sí está descrito en la literatura un cierto efecto antiinflamatorio tras la administración de DHA disminuyendo los niveles de TNF α ³³. Este hecho nos indica que si bien DHA puede estar mejorando otros aspectos en el metabolismo de los pacientes, no parece tener efecto sobre los marcadores circulantes de inflamación.

Puede ocurrir que los efectos antiinflamatorios del tratamiento con DHA sean transitorios y sólo objetivables en un espacio corto de tiempo, sobretodo si pueden existir sesgos derivados de una pérdida de adherencia a largo plazo o por el efecto de otros factores que no son controlados. En los estudios descritos en la literatura se ha reportado el efecto del DHA en los parámetros de inflamación a 4-12 semanas, esto podría ser una explicación de porqué en nuestro ensayo no observamos estas variaciones tan claramente.

Varios estudios describen la mejoría de los parámetros metabólicos en pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento antirretroviral tras realizar una dieta sana tipo dieta mediterránea con abundante contenido de ácidos grasos tipo omega 3 ^{34,35}. En estos también se postula el posible efecto de los mismos sobre el síndrome de lipodistrofia al estar éste asociado con el síndrome metabólico. La inflamación junto con las alteraciones en la transcripción génica de los adipocitos inducidos por el tratamiento antirretroviral son parte de la patogénesis del síndrome de lipodistrofia ³⁶. Por lo tanto el teórico efecto del DHA sobre la lipodistrofia se debería a su efecto antiinflamatorio y a su efecto sobre la transcripción génica ^{37,38}. Ningún estudio hasta el momento había evaluado directamente el efecto sobre los parámetros de lipodistrofia en pacientes con infección por VIH-1 tras la administración de DHA como en el estudio en el que está basado este trabajo de tesis.

Los pacientes que recibieron DHA reportaron una disminución en el grado de lipodistrofia percibida que no se confirmó al analizar los datos antropométricos tipo IMC o ICC. Al analizar los datos de las medidas de los diferentes índices de distribución de grasa medidos mediante DXA los resultados fueron parcialmente congruentes con la percepción subjetiva reportada por los pacientes. Se observó un aumento de la grasa en tronco y en extremidad izquierda y un descenso en los índices que relacionan la distribución entre tronco y extremidades, con un aumento del índice de Nolan,

es decir los índices que indican si existe una distribución anómala de la grasa, pero sin diferencias significativas entre ambos grupos. La media de ganancia neta de masa grasa apendicular en el grupo de DHA fue ligeramente mayor en el grupo de DHA pero sin diferencias significativas. Los pacientes que presentan lipodistrofia suelen presentar un acúmulo de grasa en el tronco y una pérdida en las extremidades. En los pacientes de nuestro estudio se observó un aumento de grasa en ambas localizaciones con un descenso en los índices, es decir un aumento de grasa total sin alteración de la distribución de la misma a lo largo del tiempo, aunque no pueda atribuirse al tratamiento con DHA.

Los pacientes incluidos en el ensayo tenían una media de 15 años de infección por VIH-1, tratada con antiretrovirales por una media de 13 años, dos factores que pueden haber favorecido el desarrollo del síndrome de lipodistrofia previo. El 69% de los pacientes participantes en el ensayo presentaban lipodistrofia basalmente, un porcentaje superior al descrito en la literatura ^{28,39}. Además, en un 83% de la población estudiada existía historia de exposición a tratamiento con AZT, ddI, d4T y/o EFV todos ellos claramente relacionados con el desarrollo de lipodistrofia. Sin embargo, sólo se incluyeron pacientes en los que no se había cambiado la pauta antirretroviral en los últimos 12 meses, por lo que el aumento de la grasa total corporal no creemos que refleje el efecto positivo sobre la recuperación de grasa tras la retirada de estos fármacos.

Otro de los objetivos secundarios de este trabajo de tesis es estudiar la expresión génica en el tejido adiposo subcutáneo tras la administración de DHA. Hay diversos estudios en los que se describen las diferentes alteraciones que sufre la grasa subcutánea tanto en marcadores de expresión génica (mRNA) como de proteína. Dichas alteraciones se observan desde el momento en que los pacientes se infectan, individuos *naive*. Y van evolucionando a medida que la infección evoluciona y según si se inicia tratamiento ²⁹. Diversos estudios indican que PPAR γ que es un máster gen de la adipogénesis, disminuye su expresión en pacientes lipodistróficos respecto a no lipodistróficos tratados y pacientes infectados por HIV-1 no tratados, así como respecto a los controles sanos ³⁰. Se ha descrito que el DHA es agonista de PPAR γ ⁴⁰ y hay evidencias de la implicación del PPAR γ en los efectos del DHA sobre la secreción de adiponectina ^{41,42}. A pesar de esto en nuestro estudio no se observan diferencias en la expresión de PPAR γ , tal y como se ha descrito en

otros estudios ⁴³, si bien hay que tener en cuenta que se trata de pacientes con lipodistrofia en ambos grupos. La distribución de pacientes con lipodistrofia en ambas ramas tras la aleatorización fue equivalente, por lo tanto esto podría justificar el que no haya diferencias en la expresión de PPAR γ . Además, hay que tener en cuenta que los niveles de expresión se estudiaron en el tejido adiposo subcutáneo por su mayor accesibilidad, pero se ha descrito cómo el comportamiento del tejido adiposo visceral es marcadamente diferente al subcutáneo en muchos aspectos, por lo tanto los efectos del tratamiento con DHA sobre el tejido adiposo visceral podrían variar ^{30,32}.

Por otro lado también se estudiaron los niveles de expresión en el tejido adiposo subcutáneo de diferentes adipoquinas y citoquinas que se sabe que son expresadas y secretadas por el tejido adiposo subcutáneo, para determinar si el tratamiento con DHA es capaz de variar su expresión. La adiponectina es una conocida adipoquina relacionada sobre todo con un efecto antidiabético ^{44,45}. En ambos grupos por igual, placebo y DHA, no se observaron cambios en esos marcadores en la expresión en tejido adiposo subcutáneo.

Siguiendo con la expresión en el tejido adiposo subcutáneo, la citoquina inflamatoria más reconocida y utilizada como marcador de inflamación local expresada en el tejido adiposo subcutáneo de los pacientes, TNF α , presenta una tendencia a disminuir en el tiempo en ambos grupos. Este descenso es significativo en el grupo tratado con DHA pero no en el grupo de placebo. Este hecho ya ha sido observado en modelos animales alimentados con una dieta rica en grasa en los cuales el aceite de pescado atenúa la inflamación local en el tejido adiposo subcutáneo ⁴⁶. En cambio en estudios con humanos los resultados son controvertidos ²⁴. Este hecho nos indica que el tejido adiposo subcutáneo no está contribuyendo al aumento de TNF α que sí se observa a nivel circulante. Por lo tanto parece que el tratamiento con DHA es capaz de reducir la inflamación local sufrida en el tejido adiposo subcutáneo de estos pacientes. Si bien el grupo de placebo también presenta un descenso de expresión de TNF α en el tejido adiposo subcutáneo, al no ser este descenso significativo se asume un efecto beneficioso del DHA sobre la inflamación. Una de las diferencias más marcadas entre el tejido adiposo subcutáneo y el visceral es a nivel de factores de inflamación expresados, por lo tanto en el futuro resultaría muy interesante poder estudiar estas diferencias en el tejido adiposo visceral de estos dos grupos de pacientes.

Por último, se analizaron los niveles de DNA mitocondrial de estos pacientes ya que se ha descrito que ciertos fármacos antirretrovirales como la zidovudina o la stavudina son capaces de provocar toxicidad mitocondrial reduciendo los niveles de DNA mit de los adipocitos. Esta toxicidad mitocondrial, podría ser responsable de una disfunción permanente en el funcionamiento de los adipocitos afectando a diferentes niveles sus funciones primarias y provocando alteraciones metabólicas ⁴⁵. Los niveles de DNA mitocondrial disminuyeron en el grupo tratado con placebo y se mantuvieron estables en el grupo de DHA, indicando que quizá el DHA esté protegiendo frente a una toxicidad mitocondrial provocada por algunos fármacos. Revisando la literatura nuestro estudio parece el primero en el que se intenta demostrar el efecto beneficioso del DHA sobre el tejido adiposo subcutáneo en pacientes con infección por VIH-1.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. La primera es que los resultados son solo aplicables a una población similar a la de nuestro estudio, es decir no obesos, no insulino-resistentes, con infección por VIH-1 bien controlada y con hipertrigliceridemia moderada. La segunda es que la dosis de DHA fue elevada pero sin sobrepasar la dosis recomendada ⁴⁷. La tercera es que a pesar de que se insistió a los pacientes en no cambiar sus hábitos alimentarios o de ejercicio no se realizó una monitorización estrecha de estos. La cuarta es que se realizó un control de la adherencia midiendo los niveles de DHA pero estos no se pueden asegurar en los periodos intermedios. Además es posible que el estudio no tuviera suficiente potencia para detectar diferencias clínicamente significativas en los niveles de marcadores de inflamación plasmáticos y en tejido adiposo. Finalmente los niveles de marcadores de inflamación plasmáticos pueden verse modificados por factores inevitables de la vida diaria como el estrés emocional o alguna enfermedad aguda leve no reportados por los participantes ⁴⁸. Por otro lado se trata de un estudio doble ciego, randomizado, controlado por placebo, con control de adherencia midiendo los niveles de DHA y de un año de duración.

BIBLIOGRAFÍA DISCUSIÓN.

1. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 2292-2333.
2. Oliveira JM, Rondó PHC. Omega-3 fatty acids and hypertriglyceridemia in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *HIV Clin Trials*. 2011 Sep-Oct;12(5):268-74.
3. Thusgaard M, Christensen JH, Mørn B, et al. Effect of fish oil (n-3 polyunsaturated fatty acids) on plasma lipids, lipoproteins and inflammatory markers in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Infect Dis*. 2009;41:760–766.
4. Baril JG, Kovacs CM, Trottier S, et al. Effectiveness and tolerability of oral administration of low-dose salmon oil to HIV patients with HAART-associated dyslipidemia. *HIV Clin Trials*. 2007;8:400–411.
5. De Truchis P, Kirstetter M, Perier A, et al. Reduction in triglyceride level with N-3 polyunsaturated fatty acids in HIV-infected patients taking potent antiretroviral therapy: a randomized prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:278–285.
6. Wohl DA, Tien HC, Busby M, et al. Randomized study of the safety and efficacy of fish oil (omega-3 fatty acid) supplementation with dietary and exercise counselling for the treatment of antiretroviral therapy-associated hypertriglyceridemia. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1498–1450.
7. Carter VM, Woolley I, Jolley D, Nyulasi I, Mijch A, Dart A. A randomised controlled trial of omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of hypertriglyceridemia in HIV-infected males on highly active antiretroviral therapy. *Sex Health*. 2006;3:287–290.
8. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Polyunsaturated ethyl esters of n-3 fatty acids in HIV-infected patients with moderate hypertriglyceridemia: comparison with dietary and lifestyle changes, and fibrate therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36: 878–880.
9. Mori TA, Burke V, Puddey IB, et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1085-94.
10. Suzukawa M, Abbey M, Howe PR, Nestel PJ. Effects of fish oil fatty acids on low density lipoprotein size, oxidizability, and uptake by macrophages. *J Lipid Res* 1995;36: 473-84.
11. Schmidt EB, Kristensen SD, De Caterina R, Illingworth DR. The effects of n3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins and other cardiovascular risk factors in patients with hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1993; 103: 107-21.
12. Packard CJ, Munro A, Lorimer AR, Gotto AM, Shepherd J. Metabolism of apolipoprotein B in large triglyceride-rich very low density lipoproteins of normal and hypertriglyceridemic subjects. *J Clin Invest* 1984; 74: 2178-92.

13. Paranandi A, Asztalos BF, Mangili A, et al. Effects of omega-3 fatty acids on triglycerides and high-density lipoprotein subprofiles in HIV-infected persons with hypertriglyceridemia. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014;30: 800-5.
14. Gerber JG, Kitch DW, Fichtenbaum CJ, et al. Fish oil and fenofibrate for the treatment of hypertriglyceridemia in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy: results of ACTG A5186. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:459–466.
15. Metkus TS, Timpone J, Leaf D, Bidwell Goetz M, Harris WS, Brown TT. Omega-3 fatty acid therapy reduces triglycerides and interleukin-6 in hypertriglyceridemic HIV patients. *HIV Med*. 2013 Oct;14(9):530-9.
16. Harris WS. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:1645S–1654S.
17. 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.
18. Kim SH, Kim MK, Lee HY, Kang HJ, Kim YJ, Kim HS. Prospective randomized comparison between omega-3 fatty acid supplements plus simvastatin versus simvastatin alone in Korean patients with mixed dyslipidemia: lipo-protein profiles and heart rate variability. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:110–116.
19. Eslick GD. Benefits of fish oil supplementation in hyper-lipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2009;136:4–16.
20. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J. Cardiovasc. Risk*. 1997; 4, 385-391.
21. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, for the AHA Nutrition Committee. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease. New Recommendations From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 151-52.
22. Gallego-Escuredo JM, Domingo P, Gutiérrez Mdel M, Mateo MG, Cabeza MC, Fontanet A, Vidal F, Domingo JC, Giralt M, Villarroya F. Reduced levels of serum FGF19 and impaired expression of receptors for endocrine FGFs in adipose tissue from HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Dec 15;61(5):527-34.
23. Gallego-Escuredo JM, Gómez-Ambrosi J, Catalan V, Domingo P, Giralt M, Frühbeck G, Villarroya F. Opposite alterations in FGF21 and FGF19 levels and disturbed expression of the receptor machinery for endocrine FGFs in obese patients. *Int J Obes (Lond)*. 2014 May 12.
24. Rangel-Huerta OD, Aguilera CM, Mesa MD, Gil A. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: a systematic review of randomised clinical trials. *Br J Nutr*. 2012 Jun;107 Suppl 2:S159-70.
25. Calder PC. N_3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1505S–19S.

26. Serhan DW, Petasis NA. Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chem Rev* 2011; 111:5922-5943.
27. Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, Ledergerber B, Lundgren J, Neuhaus J, Nixon D, Paton NI, Neaton JD; INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008 Oct 21;5(10):e203.
28. Giralt M, Domingo P, Guallar JP, Rodriguez de la Concepción ML, Alegre M, Domingo JC, Villarroya F. HIV-1 infection alters gene expression in adipose tissue, which contributes to HIV-1/HAART-associated lipodystrophy. *Antivir Ther*. 2006;11(6):729-40.
29. Giralt M, Domingo P, Villarroya F. HIV-1 infection and the PPAR γ -dependent control of adipose tissue physiology. *PPAR Res*. 2009;2009:607902.
30. Gallego-Escuredo JM, Villarroya J, Domingo P, Targarona EM, Alegre M, Domingo JC, Villarroya F, Giralt M. Differentially altered molecular signature of visceral adipose tissue in HIV-1-associated lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Oct 1;64(2):142-8.
31. Oliveira JM, Rondó PH, Lima LR, Fortuna ES, Yudkin JS. Effects of a low dose of fish oil on inflammatory markers of brazilian HIV-infected adults on antiretroviral therapy: a randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2015 Aug 5;7(8):6520-8.
32. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009 Jul 8;302(2):179-88.
33. Falco M, Castro Ade C, Silveira EA. Nutritional therapy in metabolic changes in individuals with HIV/AIDS. *Rev Saude Publica*. 2012 Aug;46(4):737-46. Epub 2012 Jul 10.
34. Loonam CR, Mullen A. Nutrition and the HIV-associated lipodystrophy syndrome. *Nutr Res Rev*. 2012 Dec;25(2):267-87.
35. Kotler DP, Rosenbun KB, Pierson RN. Alterations in body fat distribution in HIV-infected men and women. 12th World Conference of AIDS Geneve 1998: abstract 32273.
36. Domingo P, Estrada V, López-Aldeguer J, Martínez E. Fat redistribution syndromes associated with HIV-1 infection and combination antiretroviral therapy: systematic review of current knowledge. *AIDS Rev* 2012; 14: 112-123.
37. Calder PC. n-3 fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions. *Proc Nutr Soc*. 2013;72: 326-36.
38. Jump. Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 155-64.
39. Domingo P, Pérez A, Torres OH, Montiel JA, Vázquez G. Lipodystrophy in HIV-1-infected patients. *Lancet* 1999; 354: 867-868.
40. Martin H. Role of PPAR-gamma in inflammation. Prospects for therapeutic intervention by food components. *Mutat Res* 2010; 690: 57-63.
41. Oster RT, Tishinsky JM, Yuan Z, Robinson LE. Docosahexaenoic acid increases cellular adiponectin mRNA and secreted adiponectin protein, as well as PPAR γ mRNA, in 3T3-L1 adipocytes. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010; 35: 783-9.

42. Tishinsky JM, Ma DW, Robinson LE. Eicosapentaenoic acid and rosiglitazone increase adiponectin in an additive and PPAR γ -dependent manner in human adipocytes. *Obesity* (Silver Spring) 2011; 19: 262-8.
43. Kratz M, Kuzma JN, Hagman DK, van Yserloo B, Matthys CC, Callahan HS, Weigle DS. n3 PUFAs do not affect adipose tissue inflammation in overweight to moderately obese men and women. *J Nutr* 2013; 143: 1340-7
44. Monier PL, Wilcox R. Metabolic complications associated with the use of highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults. *Am J Med Sci*. 2004 Jul;328(1):48-56.
45. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet*. 1999 Sep 25;354(9184):1112-5.
46. Todoric J, Löffler M, Huber J, et al. Adipose tissue inflammation induced by high-fat diet in obese diabetic mice is prevented by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Diabetologia* 2006; 49: 2109-19.
47. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747-57 (erratum:*Circulation* 2003; 107:512).
48. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 901-12.

CONCLUSIONES.

- La administración de DHA reduce los niveles de TG en los pacientes con infección por VIH-1 que están en tratamiento antirretroviral y presentan hipertrigliceridemia.
- La administración de DHA reduce los niveles de colesterol VLDL en los pacientes con infección por VIH-1 que están en tratamiento antirretroviral y presentan hipertrigliceridemia. Y no tiene efecto sobre el colesterol total y el resto de fracciones de colesterol y la apoproteína b.
- La administración de DHA a pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento antirretroviral no afecta al nivel de glicemia basal en sangre, péptido C, insulina ni a los niveles de hemoglobina glicosilada.
- La administración de DHA a pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento antirretroviral no modifica los niveles de marcadores de metabolismo glucídico en sangre (FGF-19 y FGF-21).
- La administración de DHA a pacientes con infección por VIH-1 disminuye los niveles circulantes de hsPCR y de ARA sin observarse efecto sobre el resto de marcadores de inflamación.
- La administración de DHA a pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento antirretroviral mejora el grado de lipodistrofia percibido subjetivamente por los pacientes, pero no mejora los parámetros de la DXA.
- La administración de DHA a pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento antirretroviral no altera los marcadores de adipogénesis en tejido adiposo subcutáneo.
- La administración de DHA a pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento antirretroviral disminuye la expresión de los marcadores de inflamación TNF y MCP-1 en el tejido adiposo subcutáneo.
- La administración de DHA a pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento antirretroviral evita un descenso en los niveles de DNA mitocondrial en tejido adiposo subcutáneo.