



Impacto de tratamiento antirretroviral: inhibidores de integrasa en la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH

(Impact of antiretroviral therapy: integrase inhibitors on the prevalence of metabolic syndrome in HIV patients)

Juan Pablo Orlandoni Rodríguez¹  

¹ Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela

Received: 14 de Julio de 2024.

Accepted: 16 de Febrero de 2025.

Online publication: 22 de Marzo de 2025.

[Review Manuscript]

PII: S2477-9369(24)130012-R

Resumen(español)

El VIH es una infección que requiere tratamiento de por vida, incluye medicamentos con interacciones deletéreas en el metabolismo, los inhibidores de la integrasa, aparentemente ofrecen menor riesgo para desarrollar síndrome metabólico. Esta revisión sistemática resume el conocimiento sobre la asociación entre los inhibidores de la integrasa y síndrome metabólico en individuos con VIH. Caracterizar el impacto de los inhibidores de la integrasa en la prevalencia de síndrome metabólico. La búsqueda incluyó las bases de datos PubMed, LILACS y Cochrane Library. Para el análisis se llevó a cabo una búsqueda que arrojó 54 trabajos, 18 fueron eliminados por ser duplicados, 7 se eliminaron por título y resumen, 30 artículos se estudiaron completamente y se eliminaron 4 artículos por criterios de exclusión, se escogieron finalmente 26. El tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH se vincula a mayor síndrome metabólico que en no tratados. El cambio de tratamiento a inhibidores de la integrasa mejora el perfil de seguridad para desarrollar síndrome metabólico. Todos los tratamientos para el VIH influyen en la homeostasis metabólica, aumentando el riesgo de síndrome metabólico. Sin embargo, los inhibidores de la integrasa, especialmente raltegravir, se destacan como opciones más seguras.

Palabras clave:

Palabras clave(español)

Terapia Antirretroviral Altamente Activa, Inhibidores de Integrasa, Síndrome Metabólico, Revisión Sistemática, Disbiosis, Resistencia a la Insulina.

Abstract(english)

HIV is an infection that currently requires lifelong treatment, including medications with deleterious interactions with individuals' metabolism. There are many drug families, with the most recent being integrase inhibitors, which seemingly offer fewer interactions and lower risk of developing metabolic syndrome. This systematic review summarizes knowledge about

the association between integrase inhibitors and metabolic syndrome in individuals with HIV. The study aimed to characterize the impact of integrase inhibitors on the prevalence of metabolic syndrome. The search included PubMed, LILACS, and Cochrane Library databases. A search yielded 54 papers, 18 were removed as duplicates, 7 were excluded based on title and abstract, 30 articles were fully studied, and 4 were excluded by exclusion criteria, leaving a final selection of 26. Antiretroviral treatment in HIV patients is linked to a higher prevalence of metabolic syndrome compared to untreated individuals. Changing treatment to integrase inhibitors improves the safety profile for developing metabolic syndrome. It was concluded that all HIV treatments influence metabolic homeostasis, increasing the risk of metabolic syndrome. However, integrase inhibitors, especially raltegravir, stand out as safer options.

Keywords(english)

Antiretroviral Therapy, Highly Active”, Integrase Inhibitors, Metabolic Syndrome, Systematic Review, Dysbiosis, Insulin Resistance

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una condición que para el año 2022 afecta a 39 millones de personas en todo el mundo, de las cuales 2.2 millones se encuentran en América Latina. Es a causa del alto número de individuos infectados, el elevado costo de su atención y el desfavorable desenlace de la infección sin tratamiento que se considera un problema de Salud Pública. Es así, que todas las actividades relacionadas a su diagnóstico y tratamiento se espera estén contempladas en los sistemas de seguridad social.

El tratamiento antirretroviral ha permitido un incremento en la esperanza de vida de los individuos infectados con VIH, evitando su progresión al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); es así que en relación a la cronicidad de esta infección surgen nuevos desafíos para el personal sanitario, pues una prolongada activación inmunológica provocada por antígenos virales incrementa la susceptibilidad a la aparición de comorbilidades que pueden derivar en diferentes síndromes, tales como hipertensión arterial, esteatosis hepática, enfermedad cardiovascular y resistencia a la insulina. Además, el tratamiento en sí mismo tiene implicaciones en el funcionamiento metabólico de los individuos infectados, siendo los más novedosos los inhibidores de la integrasa, los cuales ofrecen una mayor seguridad en su consumo.

En este orden de ideas, el presente trabajo se plantea como objetivo el caracterizar el impacto de los inhibidores de la integrasa en la prevalencia de síndrome metabólico y su comparación con los otros tipos de tratamiento.

Materiales y métodos

Se trata de una revisión sistemática de la literatura. La metodología y el reporte de este trabajo

se adhieren a las recomendaciones PRISMA (1). La población objetivo fueron hombres y mujeres mayores de 18 años infectados con HIV adheridos a tratamiento antirretroviral. El desenlace de interés fue la prevalencia o incidencia de síndrome metabólico.

Durante la formulación del objetivo y la pregunta de la revisión, se utilizó la estrategia PICO, en la cual P es la población (adultos diagnosticados con VIH), I es la intervención de interés (tratamiento antirretroviral), C es la alternativa a comparar (inhibidores de la integrasa) y O es el resultado (síndrome metabólico). Esta estrategia facilitó la formulación de la siguiente pregunta: ¿qué impacto tienen los inhibidores de integrasa en la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH?

Para los criterios de selección se tomaron en cuenta estudios sobre población adulta que vive con VIH adherida a tratamiento antirretroviral, terapia que se compara con inhibidores de integrasa y con el posterior riesgo de desarrollo de síndrome metabólico, requiriendo estos reportes estar escritos en inglés o español. Por lo tanto, se excluyeron estudios que incluyan población no pertinente y que no aborden directamente el impacto del tratamiento antirretroviral con inhibidores de integrasa en la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH.

La búsqueda de estudios se hizo el 19 de noviembre del 2023, en las bases de datos National Center for Biotechnology Information (NCBI/PubMed), Latin-American and Caribbean Center on Health Sciences Information(LILACS) y Cochrane Library. Para esta búsqueda se utilizaron descriptores seleccionados en inglés del Medical Subject Headings (MeSH). Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda en MedLine y luego se adaptó a las otras bases de datos: (((HIV) AND (Antiretroviral Therapy)) AND (Integrase Inhibitor)) AND (Metabolic Syndrome) (ver Tabla 1)

Luego de ejecutar la búsqueda, un total de 54 estudios fueron identificados, de los cuales 18 fueron eliminados por ser duplicados. Así, se tamizaron 37

Tabla 1. Estrategia de búsqueda de los artículos en las diferentes bases de datos, y descriptores y palabras clave empleadas.

	P	I	C	O
MeSH	HIV	Antiretroviral Therapy	Integrase inhibitor	Metabolic syndrome

títulos y resúmenes, eliminándose 7. El texto completo de 30 artículos fue estudiado, y se eliminaron 4 artículos por los criterios de exclusión. Finalmente se escogieron 26 artículos para caracterizar la revisión. La Figura 1 detalla este proceso y los motivos que llevaron a excluir textos completos.

De los artículos estudiados el diseño más frecuente fue de tipo longitudinal retrospectivo, también hubo longitudinales prospectivos y dentro de estos se encontraron ensayos clínicos. Se estudio población adulta infectada con VIH, algunos incluyeron poblaciones no infectadas como grupo control. Las edades promedio se acercan a la 4ta década de la vida y hubo una mayor prevalencia de sexo masculino sobre el femenino, información detallada en el Tabla 2.

Resultados

Los resultados destacan una mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH tratados con antirretrovirales en comparación con los no tratados. No se observaron diferencias en el riesgo de síndrome metabólico entre regímenes basados en inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTI) o inhibidores de proteasa (PI). Iniciar el tratamiento con inhibidores de la integrasa (INSTI) o PI, en lugar de NNRTI, podría aumentar el riesgo de diabetes, especialmente con raltegravir. La microbiota de pacientes con inhibidores de la integrasa muestra disbiosis, con menos diversidad bacteriana y escasa presencia de bacterias productoras de AGCC.

Figura 1.

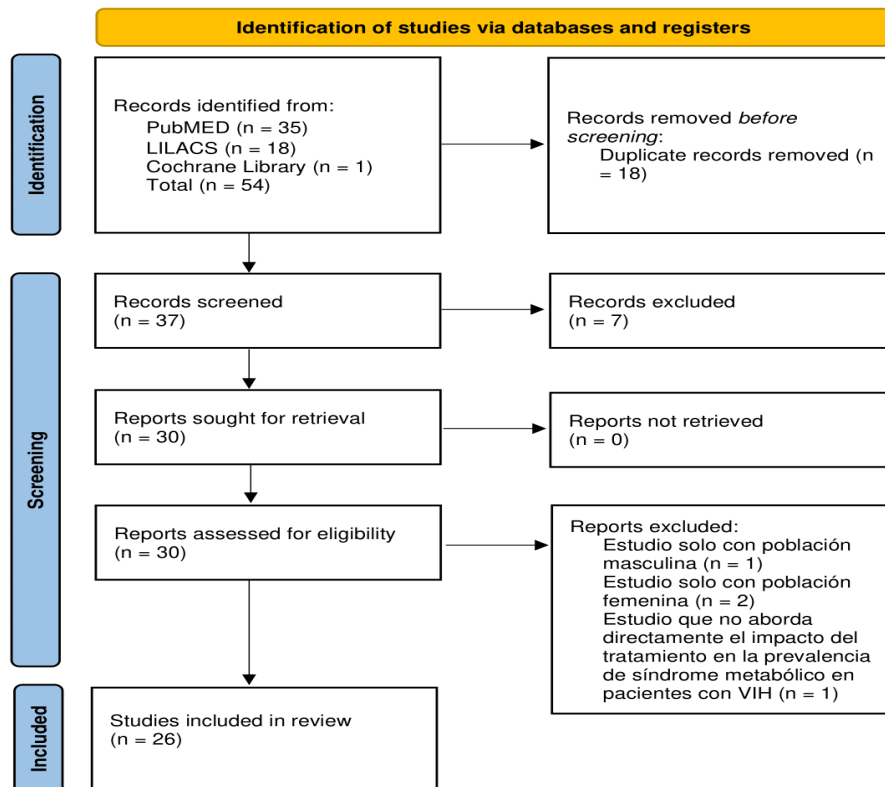


Tabla 2. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática según autores, población, variables demográficas, método de estudio, y relación con síndrome metabólico.

Autor/año	Población	Edad (Media)	Sexo (%)	Método de estudio	Tratamiento utilizado	Relación con síndrome metabólico
Calza, et al., 2017 ²	586	45.2	M = 479 (81.7%) F = 107 (18.3%)	cross-sectional study	NRTI NNRTI PI INSTI	Mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes tratados que no tratados. Sin diferencia en el riesgo de síndrome metabólico entre regímenes basados en NNRTI o PI. Raltegravir, en comparación con el régimen basado en INSTI, mostró menor riesgo de síndrome metabólico. No hubo un riesgo significativo asociado con elvitegravir/cobicistat o dolutegravir.
Rebeiro, et al., 2021 ⁴	22 884	41	M= 19 778 (86,43 %) F = 3106 (13,57 %)	Longitudinal retrospectivo	INSTIs NNRTIs Pis	Iniciar cART con INSTI o PI en lugar de NNRTI puede aumentar el riesgo de diabetes, especialmente con raltegravir.
Baltazar-Díaz, et al., 2023 ⁹	HIV: 46 (16 PI, 30 INSTI) Control: 18	HIV: 48.75 (16 PI), 42.8 (30 INSTI) Control: 48.72	HIV: M: 38 (82,6%) Control: M: 11 (61.1%)	Longitudinal prospectivo	INSTI PI	La microbiota de pacientes con INSTI presenta una marcada disbiosis: menos diversidad bacteriana, escasa presencia de bacterias productoras de AGCC y alteraciones.
Han WM, et al., 2021 ¹²	4931	34	M: 3252 (66%) F: 1679 (34%)	Longitudinal prospectivo	INSTI NNRTIs	Mayor aumento de peso al iniciar TAR con bajo CD4, alta carga viral y régimen INSTI.
Rebeiro, et al., 2023 ¹⁶	INSTI: 10115 Non INSTI: 3961	INSTI: 39 Non INSTI: 39	INSTI: M: 7789 F: 2366 (23%) Non INSTI: M: 590 F: 951 (24%)	Longitudinal retrospectivo	INSTI	El uso de INSTI en personas con VIH sin tratamiento se vinculó con mayor riesgo cardiometabólico.
Ang LW, et al., 2021 ¹⁷	2,231	48	M: 2095 (93.9%) F: 136 (6,1%)	Longitudinal retrospectivo	NRTIs Pis non-NRTIs INSTI	El síndrome metabólico es frecuente en personas con VIH, y se prevé que aumente con su envejecimiento.
Offor O, et al., 2018 ¹⁸	37	43	-	Longitudinal prospectivo	NNRTI PI Raltegravir (INSTI)	En mujeres con VIH y obesidad central, el marcador Chi3L1 y la adiponectina disminuyen junto con sST2 después del cambio a RAL.
Domingo P, et al., 2014 ¹⁹	42	45.3±7.43	M: 32 (76.2%) F: 10 (23.8%),	Longitudinal retrospectivo	Stavudine d4T Raltegravir (INSTI)	Cambiar de d4T a RAL mejora la masa grasa de las extremidades y la función mitocondrial en la grasa subcutánea en pacientes con HALS.
Young L, et al., 2015 ²⁰	30	38	M: 26 (85%) F: 4 (15%)	Prospectivo de un solo brazo	Raltegravir Tenofovir/emtricitabine	RAL con TDF/FTC aumentó grasa, sin cambios significativos en lípidos ni resistencia insulínica, con leve disminución de la DMO.
Martin A, et al., 2013 ²¹	210	38,8	M: 100 (47,6%) F: 110 (52,4%)	Longitudinal prospectivo	Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) +2-3 non-NRTIs LPV/r + Raltegravir	En cambio a segunda línea, r/LPV con RAL tuvo mejoras similares en grasa en extremidades que N(t)RTI + r/LPV, pero empeoró relación total:HDL colesterol en 48 semanas.

Tabla 2. continuación.

Autor/año	Población	Edad (Media)	Sexo (%)	Método de estudio	Tratamiento utilizado	Relación con síndrome metabólico
Hanttu A, et al, 2021 ²²	Switch a PI or EFV to RAL (n = 19) Unchanged therapy (n = 24)	-	-	Longitudinal prospectivo	Raltegravir (RAL) (PI) Efavirenz (EFV)	La grasa hepática y visceral no cambiaron. Aumentó peso, grasa corporal y tejido adiposo subcutáneo, pero los adipocitos disminuyeron en RAL, no en el grupo de control. Mejora en lípidos circulantes y marcadores inflamatorios en RAL vs. Control
van Wyk J, et al, 2021 ²³	dolutegravir/lamivudine (n = 369) tenofovir/alafe namide (n = 372)	39	male (92%) F: 8%	Longitudinal prospectivo	tenofovir/alafenamida dolutegravir /lamivudine	Cambiar de regímenes con tenofovir alafenamida a dolutegravir/lamivudina mejoró los parámetros metabólicos.
Ofotokun I, et al, 2015 ²⁴	1797	37.37	M: 1365 (76%) F: 432 (24%)	Ensayo clínico fase 3 Prospectivo	Ritonavir-Boosted Darunavir Atazanavir	Raltegravir produjo el perfil lipídico más favorable.
Quercia R, et al, 2015 ²⁵	2240	36	M: 1907 (85,13%) F: 333 (14,87%)	Longitudinal prospectivo, ensayo clínico	Raltegravir Dolutegravir Efavirenz, Raltegravir Ritonavir-Boosted Darunavir	Dolutegravir tiene un perfil lipídico más seguro en la combinación antirretroviral, siendo una opción clave para pacientes mayores con riesgo de síndrome metabólico.
Allavena C, et al, 2018 ²⁶	53	52.5	M: 38 (71.7%) F: 15 (28,9%)	Longitudinal prospectivo	abacavir/lamivudine nevirapine abacavir/lamivudine/do lutegravir	Cambiar de nevirapina a dolutegravir con abacavir/lamivudina fue seguro y logró supresión viral sostenida.
Katlama C, et al, 2014 ²⁷	44	55	M: 38 (86%) F: 6 (14%)	Ensayo clínico fase 2 Prospectivo	Maraviroc plus raltegravir	La terapia maraviroc/raltegravir carece de robustez virológica a pesar de un beneficio en el perfil lipídico y la densidad ósea.

personas con VIH no tratadas se asoció con mayor riesgo cardiometabólico. En mujeres con VIH y obesidad central, el cambio a raltegravir resultó en la disminución de marcadores como Chi3L1 y adiponectina, mientras que aumentaron con el cambio de d4T a raltegravir en pacientes con HALS. Raltegravir con Tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) aumentó la grasa, con una leve disminución de la densidad mineral ósea.

El cambio a segunda línea, Lopinavir/Ritonavir (r/LPV) con raltegravir tuvo mejoras similares en grasa en extremidades que inhibidores de transcriptasa inversa nucleotídicos N(t)RTI + r/LPV, pero empeoró la relación total:HDL colesterol en 48 semanas. La grasa hepática y visceral no cambiaron, pero el tratamiento con raltegravir mostró aumento de peso y mejora en lípidos circulantes y marcadores inflamatorios en comparación con el grupo de control. Cambiar de regímenes con tenofovir alafenamida a

dolutegravir/lamivudina mejoró parámetros metabólicos. Raltegravir tuvo un perfil lipídico más favorable, mientras que dolutegravir mostró un perfil más seguro en combinación con la terapia antirretroviral, siendo una opción clave para pacientes mayores con riesgo de síndrome metabólico. Cambiar de nevirapina a dolutegravir con abacavir/lamivudina fue seguro y logró supresión viral sostenida. La terapia maraviroc/raltegravir carece de robustez virológica, a pesar de incluir beneficios en el perfil lipídico y densidad ósea.

Discusion

Pronóstico Según Tiempo Diagnóstico. Es importante mencionar que la infección por VIH se caracteriza por dos etapas distintas. La primera fase, de

naturaleza aguda, se caracteriza por un pico de replicación viral y el establecimiento de reservorios inmunológicos. La segunda etapa, crónica, se caracteriza por la estabilización a largo plazo de la replicación viral. Se ha comprobado que, si el tratamiento se inicia en la etapa crónica, los marcadores serológicos proinflamatorios y la actividad de los linfocitos TCD8+ nunca alcanzarán los mismos niveles que tenían antes de la infección. Por el contrario, aquellos que comienzan el tratamiento durante la fase aguda informan haber logrado reducir sus marcadores proinflamatorios y restaurar los niveles de linfocitos TCD8+ a los que tenían antes de la infección. (2)

Activación Inmunológica Crónica. Se ha descrito a la inflamación crónica como la vía patógena común para el desarrollo de síndrome metabólico en pacientes con VIH. (2) Una vez que un individuo es infectado por el virus, se produce una regulación a la baja de los receptores TCR en los linfocitos TCD4+, mediada por la glicoproteína gp120 del virus. Este proceso resulta, entre muchas cosas, en una disminución de las células Treg, lo que impide la modulación de las respuestas inflamatorias. Además, la presencia del VIH en las células dendríticas presentadoras de antígenos induce la activación de los linfocitos TCD8+ a través de las vías Th1, mediante receptores tipo toll. Estos linfocitos permanecen sobreestimulados debido a la regulación descendente de las células TCD4+Reg, responsables de la tolerancia inmunológica, fomentando así un sistema inmune hiperactivo que desencadena la activación de la quimiotaxis. Esta activación conduce a un aumento en la permeabilidad del endotelio vascular para permitir la extravasación celular.

Además, se activan varios marcadores inmunológicos, como CD38+, que se une a su ligando CD31+ para liberar citoquinas, y la proteína HLA-DR, perteneciente a la familia del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II y asociada con procesos autoinmunes. La liberación de factor de crecimiento dependiente de plaquetas, que desempeña un papel clave en la angiogénesis y la quimiotaxis, así como la expresión de proteínas de adhesión, como I-CAM1 y V-CAM1, facilita la unión de leucocitos al endotelio. La expresión crónica excesiva de estas proteínas puede fomentar posibles estados de arterosclerosis. (2)

Finalmente, se observa un aumento en la expresión de endotelina-1, ya que los linfocitos T sobreestimulados migran al tejido renal, donde liberan citoquinas, TNF e IF-gamma, causando daño renal y, por ende, retención de sodio, aumentando la osmolaridad

plasmática. Esta osmolaridad activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que, a su vez, resulta en la liberación de aldosterona y endotelina-1. Ambas sustancias actúan como potentes vasodilatadores, pero esta última también representa un agente remodelador endotelial, lo que provoca disfunción vascular.

Resistencia a la Insulina. El desarrollo de trastornos adiposos en cualquier población predispone la aparición de efectos adversos sobre la eliminación de glucosa y la resistencia a la insulina. (3) En este sentido, la alta prevalencia de lipodistrofia en individuos infectados con VIH aumenta en ellos el riesgo de padecer trastornos en el metabolismo de la glucosa y la insulina, así también, el aumento de peso después del inicio del tratamiento antirretroviral tiende a ser mayor entre las personas con un índice de masa corporal y un recuento de CD4+ más bajos antes del tratamiento, y un ARN viral más alto. (4) El estatus proinflamatorio prolongado resultará en un aumento de la expresión de IL-6 y la liberación de TNF-alpha. Estas moléculas, junto con los lipopolisacáridos que ingresan como resultado de la traslocación bacteriana característica del VIH, se unirán a sus respectivos receptores, siendo los lipopolisacáridos a los receptores tipo toll 4. Este suceso desencadenará un incremento en el estrés oxidativo, afectando el retículo endoplásmico rugoso y generando inflamomas que activarán vías de tirosina quinasa, las cuales, a su vez, fosforilarán los sustratos del receptor de insulina 1/2 en su aminoácido serina, produciendo una regulación descendente de los mismos. Esto provocará una predisposición al desarrollo de resistencia a la insulina, ya que se producirá una menor cantidad de receptores.

En los últimos años, los regímenes iniciales para la mayoría de las personas con VIH se han basado en inhibidores de la integrasa (INSTI). Esto se debe a su buen perfil de potencia y tolerabilidad. Sin embargo, diversos ensayos clínicos han reportado efectos metabólicos adversos, como hiperglicemia, aumento de peso, glucosuria y niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c). (3) Así también, se ha reportado que el uso de INSTI se asocia con un menor riesgo de hiperglucemia y trastornos de la insulina en comparación con otros tratamientos antirretrovirales. (5)

Dislipidemia. El aumento de peso después del inicio de la terapia antirretroviral es común entre personas con virus de inmunodeficiencia humana. (6) El síndrome metabólico, también común entre estos pacientes podría estar causado indirectamente por el aumento de grasa al iniciar tratamiento antirretroviral (7). Este fenómeno puede hallar una explicación en que

los niveles de adipocinas se ven afectados por cambios en la adiposidad general, la distribución anatómica de los depósitos de grasa, el tamaño de los adipocitos y el contenido de lípidos, y la composición de células inmunes del tejido adiposo.

Dentro de las adipocinas circulantes destaca la leptina, con roles fundamentales en la regulación del metabolismo y la respuesta inmune, actúa como hormona al regular la homeostasis energética, la función reproductiva, el metabolismo óseo y otros sistemas, y cumple funciones de citoquina al modular la respuesta inmune tanto innata como adaptativa. También cumple con la regulación del peso corporal contrarrestando la disfunción metabólica en períodos de sobrealimentación, promoviendo lipólisis y captación de glucosa, reduciendo la producción hepática de glucosa y suprimiendo el apetito. (6)

Se ha demostrado niveles alterados de adipocinas en síndromes de lipodistrofia clínicamente evidentes, así como una acumulación desproporcionada de tejido adiposo visceral y subcutánea (6). Las alteraciones del tejido adiposo se pueden ver favorecidas por la liberación prolongada de proteínas virales en individuos infectados con VIH, una vez el virus ha generado suficientes reservorios inmunológicos se persiste en la liberación de estas proteínas, incluso en situaciones en las que se encuentra en un estado indetectable e intransmisible. Los linfocitos TCD4+ y los macrófagos representan los principales reservorios inmunológicos del VIH, liberando al medio las proteínas Tat, Nef y Vpr, esto resulta en una disminución de la liberación de adiponectina, un factor endocrino liberado por el tejido adiposo que mejora la sensibilidad a la insulina, así como una disminución en la liberación de leptina, la cual regula la sensación de saciedad. Por otro lado, promueve la liberación de adipocinas, incluyendo IL-6, IL-8, TNF e IF-gamma.

La proteína Tat, se libera en cantidades significativas y conlleva un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno, provocando estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y fomentando vías de apoptosis mediante la liberación de citocromo C y SMAC/diablo. Asimismo, las proteínas Vpr y Nef reducen la liberación de lipoproteína lipasa y proteína de unión a los ácidos grasos tipo 4, debido a la inhibición de dos factores de transcripción, PPAR γ y C/EBP α , lo que a su vez suprime la adipogénesis. Tat y Nef también fomentan la fibrosis en el tejido al incrementar la producción de colágeno tipo 1 y 6, mediada por un aumento en la expresión de factor de crecimiento transformador tipo beta y actina de músculo liso.

La alteración de la distribución de la grasa, ha sido reportada en el uso de con los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) de primera generación y algunos IP. El uso de algunos INSTI ha reportado un aumento de peso/grasa, alteración de los parámetros lipídico, con aumento del colesterol total y LDL y de los triglicéridos. (7) Algunos estudios reportan que los INSTI, cuando se usan con tenofovir disoproxil fumarato, pueden tener menos implicaciones metabólicas. (8)

Disbiosis. El VIH en sí mismo conduce a la aparición de una traslocación bacteriana específica, caracterizada por la reducción de especies de firmicutes y bacteroidetes, así como un aumento de enterobacterias como Shigella, Klebsiella y E. coli. Cuando el virus penetra en el tracto gastrointestinal, logra infiltrarse en las células M y activar los linfocitos localizados en sus criptas, desencadenando una respuesta inmune inflamatoria que, sostenida en el tiempo, ocasiona daño en la mucosa, destrucción de las vellosidades y desestabilización de las uniones estrechas. Esta inestabilidad puede ser causada por el propio virus una vez que penetra en los enterocitos, provocando una alteración en el citoesqueleto. Todos estos factores contribuyen a la alteración de la distribución y diversidad normal de la microbiota intestinal, proporcionando una vía de entrada para elementos patógenos hacia la submucosa. (9)

Es importante mencionar que esta alteración afecta el metabolismo de aminoácidos como la fenilalanina, prolina, lisina y triptófano, lo que conduce a un aumento en la producción de quinurenina, metabolito del triptófano que actúa como antagonista de los receptores de glutamato: AMPA, NMDA y KAINATO. Esto se ha relacionado con confusión y delirio.

Injuria Hepática. La coinfección del virus de la hepatitis B, C y VIH es un escenario común, debido a que comparten una gran cantidad de factores de riesgo, este escenario sumado al riesgo de hepatotoxicidad por tratamiento antirretroviral supone un riesgo elevado en la patología hepática dentro de la población con VIH (10). La contribución al desarrollo de enfermedad hepática se atribuye a la sobreexpresión de mediadores inmunológicos, el aumento de grasa visceral, la liberación de proteínas virales desde sus reservorios inmunológicos y la resistencia a la insulina. Esto se justifica por la acción directa ejercida por las proteínas virales en el tejido adiposo, ya que estas promueven la acumulación lipídica visceral en el hígado. Además, se observa una reducción en la expresión de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y un aumento en la expresión de lipoproteína de alta densidad (HDL), lo que

facilita la recolección de colesterol de la periferia y su depósito en el tejido hepático.

El incremento en la liberación de insulina induce una proliferación de células hepáticas estrelladas de Ito, que se consideran un marcador de fibrosis hepática. Este estadio es favorecido por las consideraciones mencionadas anteriormente.

Cabe destacar que el metabolismo hepático es la principal vía de eliminación sistémica para muchos antirretrovirales; como tal, la disfunción hepática puede afectar la eliminación del medicamento y puede resultar en una acumulación significativa de fármacos y toxicidades. (11)

Así también, se ha reportado que el inicio del TAR puede provocar un aumento de peso relacionado con la recuperación inmunitaria, este aumento de peso se asocia con diferentes factores donde destaca la dislipidemia. (12)

Los pacientes tratados con raltegravir han presentado reducciones significativas en los niveles de colesterol total, LDL, no HDL y triglicéridos tras 32 semanas de tratamiento. También se ha evidenciado una disminución en biomarcadores de inflamación como IL6, hsCRP y dímero D con el uso prolongado de raltegravir. Sin embargo, este tratamiento se ha asociado con el desarrollo de lipodistrofia, específicamente la formación de joroba de búfalo, en personas con VIH. Este efecto adverso puede manifestarse varios meses después de iniciar la terapia y tiende a agravarse con el tiempo. (13)

Inhibidores de la Integrasa. Estos fármacos actúan inhibiendo la enzima integrasa del virus, que normalmente se encarga de integrar el ADN viral en el material genético del huésped. Esta acción impide que el ADN viral se incorpore al cromosoma del individuo infectado, bloqueando así la replicación viral. (13) Además de su acción antiviral, se ha planteado la posibilidad de que los INSTI interfieran con la vía de señalización de la melanocortina en el sistema nervioso central. Esto podría tener efectos similares a las alteraciones causadas por mutaciones en el receptor de melanocortina o por la terapia antipsicótica, potencialmente induciendo cambios en el peso corporal y el equilibrio metabólico. (14) Se ha observado que los INSTI desencadenan una respuesta proinflamatoria en los neutrófilos, resultando en una marcada generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y una liberación de elastasa. Estas interacciones inflamatorias ocurren a concentraciones no citotóxicas del medicamento, que son alcanzables en el contexto terapéutico. (15)

Estrategias para Minimización de Riesgos y Futuro en Terapias. Los pacientes tratados con raltegravir han mostrado mejoras significativas en el perfil lipídico y en biomarcadores inflamatorios, indicadores clave de salud metabólica en personas que viven con VIH, evidenciándose una reducción sustancial en los niveles de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol no HDL y triglicéridos tras 32 semanas de tratamiento, cambios asociados con una disminución del riesgo cardiovascular que posicionan a raltegravir como una opción terapéutica beneficiosa para pacientes con dislipidemias relacionadas con la infección o la terapia antirretroviral. Además, el tratamiento continuado con raltegravir ha demostrado reducir biomarcadores inflamatorios como la interleucina 6 (IL6), la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) y el dímero D, relacionados con la inflamación crónica y el estrés oxidativo, factores que contribuyen al desarrollo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares (13); sin embargo, a pesar de estos beneficios, el uso de raltegravir puede asociarse con efectos adversos como la lipodistrofia, incluyendo la formación de joroba de búfalo, una manifestación caracterizada por la acumulación de grasa en la región dorsocervical que suele aparecer varios meses después del inicio del tratamiento y puede empeorar con el tiempo, afectando negativamente la calidad de vida y la percepción corporal del paciente. Para minimizar el riesgo de síndrome metabólico, es crucial implementar estrategias integrales que aborden tanto la inflamación crónica como el estrés oxidativo, con enfoque en reducir este último mediante la incorporación de antioxidantes en la dieta, el uso de suplementos específicos como vitaminas C y E, y la optimización del manejo de comorbilidades, además de priorizar intervenciones que mejoren el metabolismo energético, como actividad física adaptada, dietas equilibradas en macronutrientes y, en ciertos casos, el uso de medicamentos sensibilizadores de insulina como metformina, estrategias que buscan prevenir el daño metabólico y mejorar los resultados clínicos. Asimismo, la optimización de terapias antirretrovirales con menor impacto en la composición corporal y el metabolismo lipídico debe ser una prioridad, combinada con un monitoreo regular de la composición corporal, los perfiles lipídicos y los marcadores inflamatorios para identificar riesgos tempranamente y ajustar el tratamiento según sea necesario. Además, es fundamental adoptar un enfoque centrado en el paciente que incluya el manejo de efectos adversos visibles como la lipodistrofia, con terapias reconstructivas, soporte psicológico y educación para el

autocuidado, mientras que los futuros enfoques terapéuticos deberían orientarse hacia el desarrollo de antirretrovirales con perfiles metabólicos más seguros y propiedades antioxidantes, así como el diseño de terapias combinadas que integren moduladores del metabolismo, antiinflamatorios específicos y agentes antioxidantes, una perspectiva que no solo podría reducir las complicaciones asociadas, sino también mejorar significativamente la calidad y esperanza de vida de estas personas.

Limitaciones. A pesar de que la presente revisión sistemática se adhirió a los lineamientos PRISMA y empleó estrategias de búsqueda robustas en múltiples bases de datos, existen algunas limitaciones que deben considerarse. En primer lugar, la búsqueda estuvo restringida a artículos publicados en inglés y español, lo que podría haber excluido investigaciones relevantes en otros idiomas. Además, la inclusión de estudios con diseños predominantemente observacionales, como cohortes retrospectivas, puede limitar la capacidad para establecer relaciones causales entre los inhibidores de integrasa y el síndrome metabólico. Por otra parte, la variabilidad en las definiciones del síndrome metabólico y los métodos de diagnóstico entre los estudios seleccionados podría introducir heterogeneidad en los resultados. La exclusión de literatura gris y la dependencia de datos disponibles en bases de datos específicas también

podrían haber limitado la exhaustividad de la revisión. Finalmente, los posibles sesgos de publicación y la ausencia de datos de poblaciones subrepresentadas, podrían afectar la generalización de los hallazgos.

Conclusión

El momento de inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH es crucial para determinar la calidad de vida y el riesgo de comorbilidades. Este enfoque se asocia con un menor riesgo de síndrome metabólico a lo largo del tiempo. La activación inmunológica crónica en pacientes con VIH conduce a una serie de eventos que resultan en inflamación persistente, alteración de la microbiota intestinal, injuria hepática y resistencia a la insulina. Estos factores contribuyen al desarrollo de síndrome metabólico y otras comorbilidades. Finalmente, todos los tratamientos para el VIH pueden modificar el perfil metabólico, aumentando el riesgo de síndrome metabólico. Sin embargo, los inhibidores de la integrasa, especialmente raltegravir, se destacan como opciones más seguras.

Conflictos de interés

Ninguna que declarar

Referencias

1. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021; 74: 790-9. doi: 10.1016/j.rec.2021.07.010. Erratum in: *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75: 192. doi:10.1016/j.rec.2021.10.019. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Calza L, Colangeli V, Magistrelli E, Rossi N, Rosselli Del Turco E, Bussini L, Borderi M, Viale P. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients naive to antiretroviral therapy or receiving a first-line treatment. *HIV Clin Trials*. 2017; 18: 110-7. doi: 10.1080/15284336.2017.13115027. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Hulgán T. Factors associated with insulin resistance in adults with HIV receiving contemporary antiretroviral therapy: A brief update. *Curr HIV/AIDS Rep [Internet]*. 2018; 15: 223-32. <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-018-0399-7>. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Rebeiro PF, Jenkins CA, Bian A, Lake JE, Bourgi K, Moore RD, Horberg MA, Matthews WC, Silverberg MJ, Thorne J, Mayor AM, Lima VD, Palella FJ, Saag MS, Althoff KN, Gill MJ, Wong C, Klein MB, Crane HM, Marconi VC, Shepherd BE, Sterling TR, Koethe JR. Risk of Incident Diabetes Mellitus, Weight Gain, and Their Relationships With Integrase Inhibitor-Based Initial Antiretroviral Therapy Among Persons With Human Immunodeficiency Virus in the United States and Canada. *Clin Infect Dis*. 2021; 73: e2234-e2242. doi: 10.1093/cid/ciaa1403. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1403>. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Mulindwa F, Kamal H, Castelnuovo B, Byonanebye DM, Schwarz JM, Bollinger R, Brusselaers N. Association between integrase strand transfer inhibitor use with insulin resistance and incident diabetes mellitus in persons living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023; 11: e003136. doi: 10.1136/bmjdr-2022-003136. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2022-003136>. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Koethe JR, Moser C, Brown TT, Stein JH, Kelesidis T, Dube M, Currier J, McCormsey GA. Adipokines, Weight Gain and Metabolic and Inflammatory Markers

- After Antiretroviral Therapy Initiation: AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5260s. *Clin Infect Dis*. 2022; 74: 857-64. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab542>. [PubMed] [Google Scholar]
7. Lagathu C, Béréziat V, Gorwood J, Fellahi S, Bastard J-P, Vigouroux C, et al. Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2019; 18: 829-40. <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2019.1644317>. [PubMed] [Google Scholar]
 8. Shah S, Hill A. Risks of metabolic syndrome and diabetes with integrase inhibitor-based therapy. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2021;34: 16-24. <http://dx.doi.org/10.1097/qco.0000000000000695>. [PubMed] [Google Scholar]
 9. Baltazar-Díaz TA, Amador-Lara F, Andrade-Villanueva JF, González-Hernández LA, Cabrera-Silva RI, Sánchez-Reyes K, Álvarez-Zavala M, Valenzuela-Ramírez A, Del Toro-Arreola S, Bueno-Topete MR. Gut Bacterial Communities in HIV-Infected Individuals with Metabolic Syndrome: Effects of the Therapy with Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based and Protease Inhibitor-Based Regimens. *Microorganisms*. 2023; 11: 951. <http://dx.doi.org/10.3390/microorgani sms11040951>. [PubMed] [Google Scholar]
 10. Sonderup MW, Wainwright HC. Human immunodeficiency virus infection, antiretroviral therapy, and liver pathology. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2017; 46: 327-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2017.01.007>. [PubMed] [Google Scholar]
 11. Pau AK, Penzak SR, Boyd SD, McLaughlin M, Morse CG. Impaired maraviroc and raltegravir clearance in a human immunodeficiency virus-infected patient with end-stage liver disease and renal impairment: A management dilemma. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2012; 32: e1-6. <http://dx.doi.org/10.1002/phar.1003>. [PubMed] [Google Scholar]
 12. Han WM, Law MG, Choi JY, Ditangco R, Kumarasamy N, Chaiwarith R, Ly PS, Khusuwan S, Merati TP, Do CD, Yunihastuti E, Azwa I, Lee MP, Pham TN, Chan YJ, Kiertiburanakul S, Ng OT, Tanuma J, Pujari S, Zhang F, Gani Y, Mave V, Ross J, Avihingsanon A; TREAT Asia HIV Observational Database of IeDEA Asia-Pacific. Weight changes, metabolic syndrome and all-cause mortality among Asian adults living with HIV. *HIV Med*. 2022; 23: 274-86. [PubMed] [Google Scholar]
 13. Srinivasa S, Grinspoon SK. Metabolic and body composition effects of newer antiretrovirals in HIV-infected patients. *Eur J Endocrinol*. 2014; 170: R185-202. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-13-0967>. [PubMed] [Google Scholar]
 14. Buzón-Martín L. Weight gain in HIV-infected individuals using distinct antiretroviral drugs. *AIDS Rev*. 2020; 22: 158-67. <http://dx.doi.org/10.24875/aidsrev.m20000036>. [PubMed] [Google Scholar]
 15. Theron AJ, Anderson R, Madzime M, Rossouw TM, Steel HC, Meyer PWA, Cholo MC, Kwofie LLI, Feldman C, Tintinger GR. Pro-Inflammatory Interactions of Dolutegravir with Human Neutrophils in an In Vitro Study. *Molecules* [Internet]. 2022; 27: 9057. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules 27249057>. [PubMed] [Google Scholar]
 16. Rebeiro PF, Emond B, Rossi C, Bookhart BK, Shah A, Caron-Lapointe G, Lafeuille MH, Donga P. Incidence of cardiometabolic outcomes among people living with HIV-1 initiated on integrase strand transfer inhibitor versus non-integrase strand transfer inhibitor antiretroviral therapies: a retrospective analysis of insurance claims in the United States. *J Int AIDS Soc*. 2023; 26: e26123. <http://dx.doi.org/10.1002/jia2.2612>. [PubMed] [Google Scholar]
 17. Ang LW, Ng OT, Boudville IC, Leo YS, Wong CS. An observational study of the prevalence of metabolic syndrome in treatment-experienced people living with HIV in Singapore. *PLoS One* [Internet]. 2021; 16: e0252320. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0252320>. [PubMed] [Google Scholar]
 18. Offor O, Utay N, Reynoso D, Somasunderam A, Currier J, Lake J. Adiponectin and the steatosis marker Chi3L1 decrease following switch to raltegravir compared to continued PI/NNRTI-based antiretroviral therapy. *PLoS One* [Internet]. 2018; 13: e0196395. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0196395>. [PubMed] [Google Scholar]
 19. Domingo P, Gutierrez Mdel M, Gallego-Escuredo JM, Torres F, Mateo GM, Villarroya J, de los Santos I, Domingo JC, Villarroya F, Del Rio L, Estrada V, Giralt M. Effects of switching from stavudine to raltegravir on subcutaneous adipose tissue in HIV-infected patients with HIV/HAART-associated lipodystrophy syndrome (HALS). A clinical and molecular study. *PLoS One*. 2014; 9: e89088. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089088>. [PubMed] [Google Scholar]
 20. Young L, Wohl DA, Hyslop WB, Lee YZ, Napravnik S, Wilkin A. Effects of raltegravir combined with tenofovir/emtricitabine on body shape, bone density, and lipids in African-Americans initiating HIV therapy. *HIV Clin Trials* [Internet]. 2015; 16: 163-9. <http://dx.doi.org/10.1179/1945577115.y.0000000002>. [PubMed] [Google Scholar]
 21. Martin A, Moore CL, Mallon PW, Hoy JF, Emery S, Belloso WH, Phanuphak P, Ferret S, Cooper DA, Boyd MA; Second-Line Study Team. HIV lipodystrophy in participants randomised to lopinavir/ritonavir (LPV/r) +2-3 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (N(t)RTI) or LPV/r + raltegravir as second-line antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2013; 8: e77138. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0077138>. [PubMed] [Google Scholar]
 22. Hanttu A, Vuoti S, Kivelä P, Arkkila P, Lundbom N, Hakkarainen A, Lundbom J, Lehtimäki T, Viskari H, Lehtinen V, Pietiläinen KH, Sutinen J. Liver Fat, Adipose Tissue, and Body Composition Changes After Switching from a Protease Inhibitor or Efavirenz to Raltegravir. *AIDS Patient Care STDs*. 2021; 35: 335-41. <http://dx.doi.org/10.1089/apc.2021.01.06>. [PubMed] [Google Scholar]

23. van Wyk J, Ait-Khaled M, Santos J, Scholten S, Wohlfeiler M, Ajana F, Jones B, Nascimento MC, Tenorio AR, Smith DE, Wright J, Wynne B. Brief Report: Improvement in Metabolic Health Parameters at Week 48 After Switching From a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen to the 2-Drug Regimen of Dolutegravir/Lamivudine: The TANGO Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021; 87: 794-800. <http://dx.doi.org/10.1097/qai.0000000000002655>. [PubMed] [Google Scholar]
24. Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaud HJ, McComsey GA, Godfrey C, Aweeka F, Cohn SE, Sagar M, Kuritzkes DR, Brown TT, Patterson KB, Para MF, Leavitt RY, Villasis-Keever A, Baugh BP, Lennox JL, Currier JS; AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5257 Team. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis.* 2015; 60: 1842–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ193>. [PubMed] [Google Scholar]
25. Quercia R, Roberts J, Martin-Carpenter L, Zala C. Comparative changes of lipid levels in treatment-naive, HIV-1-infected adults treated with dolutegravir vs. Efavirenz, raltegravir, and ritonavir-boosted darunavir-based regimens over 48 weeks. *Clin Drug Investig.* 2015; 35: 211–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s40261-014-0266-2>. [PubMed] [Google Scholar]
26. Allavena C, Volteau C, André-Garnier E, Guimard T, Hall N, Khatchatourian L, Morrier M, Billaud E, Rodallec A, Reliquet V, Jovelin T, Le Guen L, Perré P, Grégoire M, Raffi F. Switching from abacavir/lamivudine plus nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically controlled HIV-infected adults (SWAD study). *Med Mal Infect.* 2019;49: 505–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2018.11.012>. [PubMed] [Google Scholar]
27. Katlama C, Assoumou L, Valantin MA, Soulié C, Duvivier C, Chablais L, Kolta S, Pialoux G, Mercié P, Simon A, Costagliola D, Peytavin G, Marcelin AG; ROCnRAL ANRS 157 Study Group. Maraviroc plus raltegravir failed to maintain virological suppression in HIV-infected patients with lipohypertrophy: results from the ROCnRAL ANRS 157 study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69: 1648–52. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt536>. [PubMed] [Google Scholar]

Como citar este artículo. Orlandoni Rodríguez JP. Impacto de tratamiento antirretroviral: inhibidores de integrasa en la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH. *Avan Biomed* 2024; 13: 113-24



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://qr.me-qr.com/DYedoGow>