

## HOMOCISTEINA PLASMÁTICA EN INFECTADOS CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

GABRIELA DE LARRAÑAGA<sup>1</sup>, BEATRIZ ALONSO<sup>1</sup>, LILIANA PUGA<sup>2</sup>, JORGE BENETUCCI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Hemostasia y Trombosis y <sup>2</sup>Laboratorio de retrovirus FUNDAI, Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires

**Resumen** La hiperhomocisteinemia moderada es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad vascular aterosclerótica. Sus niveles plasmáticos están condicionados por factores nutricionales y farmacológicos, tabaquismo, algunos estados metabólicos y edad. En pacientes HIV+, el síndrome de malabsorción o las diarreas crónicas podrían afectar los niveles de homocisteína (Hcy), como también, ciertos efectos adversos de las nuevas terapias antirretrovirales (síndrome de lipodistrofia: insulino resistencia y/o dislipemias). Se evaluaron los niveles de Hcy en 53 pacientes HIV+ sin tratamiento alguno y en 75 HIV+ bajo tratamiento sin alteraciones metabólicas (n=32) o con ellas (n=43). Grupo control: 31 individuos HIV negativos. Se correlacionaron con los niveles de folatos, vitamina B12, lípidos, *status* de insulino resistencia, marcadores de activación plaquetaria (P-selectina soluble) y daño endotelial (trombomodulina soluble) como así también su relación con el tabaquismo, estadio de la enfermedad y tipo de tratamiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles medios de vitamina B12, Hcy, P-selectina y *status* de insulino-resistencia entre los controles y los HIV+. El 16.4 % de los 128 pacientes HIV+ y el 12.9% de los 31 del grupo control presentaron una Hcy  $\geq 15$   $\mu\text{mol/L}$  ( $p=0.617$ ). Los niveles de Hcy correlacionaron con los niveles de ácido fólico ( $Rho=-0.314$ ,  $p<0.01$ ) y edad ( $Rho=0.277$ ,  $p<0.01$ ) en los HIV+. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Hcy entre fumadores y no fumadores ( $p=0.452$ ) o entre HIV+ sida y HIV+ no sida ( $p=0.774$ ), o con el uso de ciertos antirretrovirales ( $p=0.801$ ). La hiperhomocisteinemia (reconocida como factor de riesgo aterotrombótico) no se asocia con frecuencia a pacientes HIV+. Los niveles de Hcy parecerían no estar influenciados por la condición de HIV ni por los tratamientos antirretrovirales y sus efectos adversos.

**Palabras clave:** homocisteína, P-selectina, trombomodulina, HIV, ácido fólico, vitamina B12

**Abstract** *Plasma homocysteine in Human Immunodeficiency Virus infected patients.* Weak hyperhomocysteinemia is a risk factor for the development of atherothrombotic vascular complication. Their plasma levels are affected by nutritional and pharmacologic factors, tobacco, certain metabolic state and gender. In HIV+ patients, the wasting syndrome or chronic diarrheas could affect the levels of homocysteine (Hcy), as well as some adverse effects of the new antiretroviral therapies (lipodystrophy syndrome: insulin resistance and/or dyslipemia). The levels of Hcy were evaluated in 53 HIV+ patients without any treatment and in 75 HIV+ under treatment with and without metabolic disturbances (n=43; n=32, respectively). Control group: 32 HIV negative individuals. We looked for association with folic acid, vitamin B12, lipids, insulin resistance status, activation platelets (soluble P-selectin) and endothelial injury (soluble thrombomodulin) markers; and also their relation with tobacco, disease status and kind of treatment. There were no statistically significant differences in the mean levels of vitamin B12, Hcy, P-selectin and insulin resistance status between the control group and the HIV+; 16.4% of the 128 HIV+ patients had Hcy  $\geq 15$   $\mu\text{mol/L}$  and the control group had 12.9 % ( $p=0.617$ ). The levels of Hcy correlated with the levels of folic acid ( $Rho=-0.314$ ,  $p<0.01$ ) and age ( $Rho=0.277$ ,  $p<0.01$ ) among HIV+. There were no statistically significant differences in the levels of Hcy neither between smokers and non smokers ( $p=0.452$ ) nor between HIV+ AIDS or HIV+ no AIDS ( $p=0.774$ ) nor with the use of certain antiretrovirals ( $p=0.801$ ). The hyperhomocysteinemia (a well known atherothrombotic risk factor) is not frequently associated with HIV infected patients. The levels of Hcy would not seem to be influenced either by the HIV condition or by the antiretroviral treatments or their adverse effects.

**Key words:** homocysteine, P-selectin, thrombomodulin, HIV, folic acid, vitamin B12

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido sulfurado derivado del metabolismo de la metionina. Su conversión se lleva a cabo a través de rutas metabólicas de-

pendientes de vitaminas y cofactores (folatos y vitamina B12 y B6)<sup>1</sup>. En condiciones fisiológicas existen pequeñas concentraciones de Hcy en plasma, entre 5-15  $\mu\text{mol/L}$  y estos niveles están condicionados por múltiples factores (genéticos, nutricionales y farmacológicos)<sup>2,3</sup>. También pueden verse influenciados por citoquinas, por ciertos hábitos (tabaquismo, consumo de alcohol, café), por algunos estados metabólicos (insulino-

Recibido: 26-V-2003

Aceptado: 22-VII-2003

**Dirección postal:** Dra. Gabriela de Larrañaga, Hospital de Infecciones F. J. Muñiz, Uspallata 2272, 1282 Buenos Aires, Argentina  
FAX: (54-237) 4630894 e-mail: gabyl@infovia.com.ar

resistencia), por determinadas patologías (insuficiencia renal, enfermedades gastrointestinales, ciertos tipos de carcinomas, hipotiroidismo), por el sexo, edad y factores étnicos<sup>4-7</sup>. Dentro de los micronutrientes, bajos aportes de folatos y vitamina B correlacionan con altos niveles de Hcy<sup>8</sup>. Desde el año 1969, los trabajos de McCully y col. y numerosas investigaciones posteriores han confirmado la asociación entre la "hiperhomocisteinemia moderada" y la patología arterial, siendo considerada como un factor de riesgo independiente y modificable para el desarrollo de enfermedad vascular aterosclerótica<sup>9,10</sup>. Estudios en animales y humanos han demostrado que la hiperhomocisteinemia induce el desarrollo de enfermedad cardiovascular y aterosclerótica, a través de la injuria endotelial y/o activación plaquetaria<sup>1</sup>.

Ciertas circunstancias dentro de la infección crónica por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), como síndrome de malabsorción, candidiasis orofaríngeas y diarreas crónicas podrían afectar el metabolismo de la Hcy, elevar sus niveles y, consecuentemente, aumentar el riesgo de enfermedad vascular<sup>11-14</sup>. En los últimos años la "terapia antirretroviral de alta eficiencia" (*highly active antiretroviral treatment*: HAART) produjo beneficios inmunológicos, virológicos y clínicos en el curso de la infección HIV. Sin embargo, se han descrito numerosos efectos adversos: dislipemias, insulino-resistencia, alteraciones en la distribución de grasa corporal, que son denominados en su conjunto "síndrome de lipodistrofia"<sup>15,16</sup>. Los mismos constituyen *per se* factores de riesgo cardiovascular. Algunos autores han podido demostrar que ciertos antirretrovirales (inhibidores de proteasa)<sup>17,18</sup> se encuentran estrechamente relacionados con el desarrollo de las dislipemias y otros (análogos nucleosídicos)<sup>19</sup> en relación con la lipoatrofia periférica. Estos disturbios metabólicos podrían influenciar los niveles de Hcy.

Nuestro objetivo fue medir los niveles plasmáticos de Hcy total en pacientes HIV positivos (HIV+) que nunca recibieron tratamiento antirretroviral (grupo NAIVE), en pacientes HIV+ bajo terapia HAART sin lipodistrofia (grupo LPD-) y con lipodistrofia (grupo LPD+), y compararlos frente a los encontrados en sujetos HIV negativos (HIV-) (grupo control); a su vez relacionar los niveles de Hcy con los de folatos, vitamina B12 (B12), lípidos, *status* de insulino resistencia, marcadores de activación plaquetaria (P-selectina soluble) y daño endotelial (trombomodulina soluble) como así también su relación con el tabaquismo, estadio de la enfermedad y tipo de tratamiento.

## Materiales y métodos

### Pacientes

Se estudiaron 128 pacientes HIV+: 53 HIV+ vírgenes de todo tratamiento antirretroviral (grupo NAIVE), 32 HIV+ bajo terapia

HAART sin lipodistrofia (grupo LPD-) y 43 HIV+ bajo terapia HAART con lipodistrofia (grupo LPD+). La lipodistrofia fue definida por cambios visibles en la distribución de grasa corporal: pérdida de grasa en cara, piernas y/o brazos, y/o incremento de grasa abdominal, y/o venas subcutáneas más visibles en combinación con una disminución de grasa subcutánea; y/o marcados cambios en el perfil lipídico (principalmente triglicéridos). El grupo LPD- consistió en pacientes con dos a seis meses de terapia HAART sin ningún cambio substancial en los parámetros que definen el síndrome de lipodistrofia comparado con su estado basal (antes de comenzar el tratamiento). Este tiempo fue el adecuado para permitir una respuesta virológica (descenso en la carga viral) pero suficientemente corto como para evitar cambios en los parámetros mencionados. Como grupo control de los parámetros metabólicos se utilizaron 31 individuos HIV- (grupo control) con similar edad ( $\pm 2$  años), sexo e índice de masa corporal ( $BMI \pm 0.5 \text{ Kg/m}^2$ ) respecto al grupo NAIVE.

Fueron excluidos del protocolo de estudio aquellos sujetos con embarazo en curso, menores de 18 años o aquellos con recuento absoluto de neutrófilos menor de 100 células/mm<sup>3</sup>, hemoglobina menor de 10g/dl, creatinina > 1.40 mg/dl o si estaban cursando hepatitis B o C activa, pancreatitis activa, o si habían estado bajo tratamiento anabólico seis meses previos de comenzar el estudio. Ningún paciente tenía historia personal de trombosis venosa y/o arterial, enfermedad cardíaca, renal, diabetes mellitus, o había estado ingiriendo alcohol o drogas que afecten el metabolismo de la Hcy (trimetoprima, metotrexato). Ningún paciente estuvo recibiendo suplementos con complejos vitamínicos seis meses previos de la inclusión al estudio.

Para cada paciente fue obtenido un consentimiento por escrito antes de su inclusión en el estudio y el protocolo fue aprobado por el comité de docencia del hospital.

### Datos infectológicos

Los pacientes HIV+ fueron controlados por un médico infectólogo, quien realizaba el control físico, registraba el recuento de células CD4+, la carga viral, edad, sexo, comportamiento de riesgo, estadio de la enfermedad, marcadores de hepatitis B y/o C (HBV y HCV respectivamente), tensión arterial, tabaquismo, antecedentes familiares y/o personales, BMI (peso/talla<sup>2</sup>) y tipo de régimen antirretroviral (con o sin inhibidores de proteasa).

De acuerdo a su estado clínico los pacientes eran clasificados como: pacientes no sida (grupo A y B: asintomáticos o sintomáticos infectados por HIV no sida) y pacientes con sida (grupo C) de acuerdo a los criterios del Centro de Prevención y Control de Enfermedades Infecciosas de Atlanta (CDC)<sup>20</sup>.

### Datos de laboratorio

Las extracciones de sangre se realizaron por la mañana, con ayuno de 12 hs, sin éstasis venosa. La sangre fue recogida en tubos plásticos conteniendo citrato de sodio (relación sangre: anticoagulante 9:1, para la determinación de trombomodulina soluble) y en tubos con EDTA K3 (para la determinación de Hcy total). Dentro de los 30 minutos de extraída la sangre, se realizó una doble centrifugación a 2500g durante 15 minutos y el plasma pobre en plaquetas se conservó a -40°C hasta su utilización. Para la obtención de suero se recogió sangre en tubos plásticos y se dejó coagular a 37°C y luego fue centrifugada a 1500 g y conservada a -40°C para futuros tests.

La glucosa sérica se determinó por el método de glucosa-oxidasa (*Randox*, UK). La insulina sérica se analizó por enzimoimmunoensayo por micropartículas (*MEIA*, *Abbott*, USA). La insulino-resistencia fue estimada por el modelo matemático

HOMA (*homeostasis model assessment*) utilizando los valores de glucosa e insulina basal. Los niveles de triglicéridos (TG) fueron medidos por métodos enzimáticos (*Vitros 250 System, Ortho Clinical Diagnostic, USA*). Los niveles séricos de apolipoproteína-B (APO-B) fueron evaluados por método inmunoturbidimétrico (*Roche, USA*). Los dosajes séricos de B12 y folatos se realizaron mediante un inmunoensayo por electroquimioluminiscencia (*ECLIA, Roche, USA*).

Los niveles plasmáticos de trombomodulina soluble (sTM) y p-selectina soluble (sP-sel) fueron determinados mediante inmunoensayos (*Asserachrom Thrombomodulin, Diagnostica Stago, France* y *R&D System, USA*, respectivamente).

Para el dosaje de Hcy total plasmática se realizó un inmunoensayo con previa reducción (*Axis® Homocysteine EIA, Norway*). El nivel de corte para definir hiperhomocisteinemia fue de 15  $\mu\text{mol/L}$ .

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows (*SPSS, Chicago, IL, USA*). Los resultados fueron expresados como mediana y cuartiles (25% y 75%) o en porcentajes. Para comparar datos cuantitativos se utilizaron tests no paramétricos (U-Mann-Whitney y Kruskal Wallis). Se utilizó el test *Chi-square* para comparar proporciones. El test de comparación de medianas, asumiendo varianzas desiguales, se utilizó para comparar las variables dependiendo del nivel de Hcy. Las correlaciones bivariantes se realizaron mediante test de Spearman's.

### Resultados

Los pacientes HIV+ NAIVE, LPD- y LPD+ presentaron similitud en cuanto a edad, sexo, BMI, tabaquismo, drogadicción, *status* de hepatitis B y C y estadio de la en-

fermedad. Como era de esperar, el grupo LPD+ presentó niveles de células CD4+ más bajas y cargas virales significativamente más bajas respecto del grupo NAIVE o LPD- (Tabla 1).

Los pacientes LPD+ presentaron los niveles más altos de TG, APO B y sTM (Tabla 2). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles medios de B12, Hcy, sP-sel, HOMA y BMI entre los pacientes controles y los HIV+. Llamativamente, el grupo control presentó los niveles medios más bajos de ácido fólico. El 16.4% de los 128 pacientes HIV+ presentaron una Hcy  $\geq 15 \mu\text{mol/L}$  y en el caso del grupo control fue del 12.9% ( $p=0.617$ ).

Los niveles de Hcy correlacionaron con los niveles de ácido fólico ( $Rho=-0.356$ ,  $p<0.05$ ) y APO-B ( $Rho=0.371$ ,  $p<0.05$ ) en el grupo control; con la edad ( $Rho=0.452$ ,  $p<0.01$ ) en el grupo NAIVE; y con ácido fólico ( $Rho=-0.504$ ,  $p<0.01$ ) y B12 ( $Rho=-0.387$ ,  $p<0.05$ ) en el grupo LPD+. Si evaluamos a todos los pacientes HIV+, los niveles de Hcy correlacionaron con los niveles de ácido fólico ( $Rho=-0.314$ ,  $p<0.01$ ) y con la edad ( $Rho=0.277$ ,  $p<0.01$ ).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Hcy entre fumadores y no fumadores en el grupo NAIVE ( $p=0.220$ ), en el grupo LPD- ( $p=0.975$ ) en el grupo LPD+ ( $p=0.375$ ).

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Hcy entre pacientes con sida o no sida en el grupo NAIVE ( $p=0.480$ ), en el grupo LPD- ( $p=0.136$ ), en el grupo LPD+ ( $p=0.955$ ), o al analizar a todos los pacientes HIV+ en conjunto ( $p=0.774$ ).

TABLA 1.— Datos clínicos e infectológicos de 128 pacientes HIV+. Los datos son expresados en medianas y cuartiles (25% y 75%) o en porcentajes

	Grupo NAIVE n=53	Grupo LPD- n=32	Grupo LPD+ n=43	<i>p</i>
Hombre/mujer	31/22	21/11	31/12	0.129**
Edad (años)	35 (29-41)	35 (30-40)	39 (33-41)	0.093*
Drogadictos (%)	39.6	39.0	25.6	0.063**
Fumadores (%)	43.4	31.3	47.0	0.060**
HBV (%)	32.1	32.1	32.6	0.996**
HCV (%)	28.3	28.1	27.9	0.998**
Estadio, CDC (%)				0.341**
No sida	74.5	75.0	66.7	
Sida	25.5	25.0	33.3	
Carga viral (copias/ml)	83600 (45959-287384)	203 (50-2464)	25 (25-200)	<0.001*
CD4+ (células /mm <sup>3</sup> )	160 (283-414)	327 (235-458)	383 (269-587)	0.014*
Tipo de tratamiento (%)				0.162**
Con inhibidor de proteasa		65.6	75.6	
Sin inhibidor de proteasa		34.4	24.4	

\* Test de Kruskal Wallis

\*\*Test de Chi-square

Tabla 2.– Comparación de parámetros metabólicos, hemostáticos y lipídicos en 128 pacientes HIV+ y en un grupo control HIV negativo. Los datos son expresados en medianas y cuartiles (25% y 75%).

	Grupo control n=31	Grupo NAIVE n=53	Grupo LPD - n=32	Grupo LPD + n=43	p
TG (mg/dl)	104 (75-155)	121 (85-164)	133 (111-205)	210 (129-344)	<0.001
APO-B (mg/dl)	88.6 (66.3-100.5)	83.6 (67.3-93.5)	106.0 (78.0-128.4)	117.9 (95.4-133.4)	<0.001
HOMA (mIU.mmol/l <sup>2</sup> )	1.6 (1.2-2.4)	2.1 (1.2-2.8)	1.7 (1.2-2.4)	2.4 (1.3-3.8)	0.305
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.0 (22.5-28.4)	24.4 (21.9-27.5)	25.2 (22.4-26.4)	23.3 (20.7-25.3)	0.163
Edad (años)	33 (30-41)	35 (29-41)	35 (30-40)	39 (33-41)	0.107
sP-sel (ng/ml)	37.2 (30.1-75.2)	56.5 (41.5-82.3)	49.3 (41.0-84.2)	55.8 (47.1-65.2)	0.304
sTM (ng/ml)	32.4 (24.0-40.0)	45.0 (35.0-52.5)	41.3 (36.8-50.8)	50.0 (41.5-60.0)	<0.001
Hcy total (µmol/L)	9.0 (7.2-13.0)	8.0 (6.1-11.3)	10.3 (7.1-16.7)	9.2 (6.0-11.5)	0.068
Acido fólico (ng/ml)	2.54 (2.08-3.12)	3.94 (2.36-6.08)	3.68 (2.90-5.14)	3.10 (2.22-6.18)	0.025
B12 (pg/ml)	309 (268-477)	334 (203-467)	349 (242-489)	333 (197-524)	0.933

No hubo diferencias significativas en los niveles de Hcy entre pacientes bajo HAART con inhibidores de proteasas o sin ellos en el grupo LPD- ( $p=0.851$ ) y en el grupo LPD+ ( $p=0.586$ ), o al analizar a todos los pacientes HIV+ bajo terapia antirretroviral en conjunto ( $p=0.801$ ).

Para un posterior análisis los 128 pacientes HIV+ se dividieron en dos grupos de acuerdo a los niveles de Hcy y se compararon las variables estudiadas. Aquellos

pacientes con Hcy  $\geq 15$  µmol/L presentaron los niveles más bajos de ácido fólico (Tabla 3). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de marcadores de activación plaquetaria y de daño endotelial entre los pacientes con y sin hiperhomocisteinemia.

## Discusión

La infección por HIV es condición suficiente para esperar niveles elevados de Hcy pues estos pacientes presentan comúnmente alteraciones gastrointestinales, síndrome de desgaste (*wasting*), déficit nutricionales, diarreas crónicas y múltiples tratamientos farmacológicos. Sin embargo, en los pacientes NAIVE estudiados no se han encontrado niveles más elevados de Hcy respecto de los hallados en un grupo control. Muller y col.<sup>21</sup> informaron que los niveles plasmáticos de Hcy total fueron semejantes a los hallados en un grupo control HIV negativo. Sin embargo describen un aumento en los niveles de Hcy reducida, implicada en el *stress* oxidativo. Este estudio fue realizado antes del advenimiento de los HAART, sobre un número reducido de pacientes y en un momento evolutivo del virus (1996) diferente al de nuestro estudio. Si bien los resultados finales son similares, no son comparables. Por el contrario, Bernasconi y col.<sup>22</sup> informaron una mayor frecuencia de hiperhomocisteinemia en pacientes HIV+. Esta discrepancia en los resultados obtenidos puede ser explicada teniendo en cuenta la diferencia en la prevalencia de hiperhomocisteinemia en los grupos controles: Bernasconi observó un 5% de hiperhomocisteinemia en sujetos sanos con un nivel de corte cercano a 12 µmol/L; y por el contrario, la serie control aquí estudiada presentó niveles más bajos de ácido fólico y un alto porcentaje de sujetos con Hcy  $\geq 15$  µmol/L (12.9%). Los niveles de B12 tampoco mos-

Tabla 3.– Comparación de las variables estudiadas en 128 pacientes HIV+ con Hcy  $\geq 15$  µmol/L (n=21) y con Hcy  $\leq 15$  µmol/L (n=107).

	Hcy	Media	Desvío estándar	p
TG mg/dl	$\geq 15$	164	74	0.181
	$< 15$	203	247	
APO-B mg/dl	$\geq 15$	106.9	32.2	0.222
	$< 15$	96.8	27.8	
HOMA mIU.mmol/l <sup>2</sup>	$\geq 15$	2.4	1.1	0.973
	$< 15$	2.5	1.9	
BMI Kg/m <sup>2</sup>	$\geq 15$	25.3	5.2	0.489
	$< 15$	24.4	3.8	
Edad años	$\geq 15$	37	7	0.427
	$< 15$	36	8	
sP-Selectina ng/ml	$\geq 15$	60.8	20.9	0.899
	$< 15$	61.6	29.6	
sTM ng/ml	$\geq 15$	42.2	16.4	0.122
	$< 15$	48.6	18.0	
Ácido Fólico ng/ml	$\geq 15$	3.69	1.78	0.01
	$< 15$	6.15	8.82	
B12 pg/ml	$\geq 15$	356	212	0.188
	$< 15$	445	498	

traron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo NAIVE.

Los pacientes LPD+ presentaron un disturbio metabólico caracterizado por altos niveles de TG y APO-B (molécula altamente aterogénica). Estos datos concuerdan con lo publicado por otros autores hasta el presente<sup>16</sup>. La insulino-resistencia no fue un hallazgo distintivo en este grupo. Los niveles medios de Hcy, ácido fólico y B12 no resultaron significativamente diferentes a los encontrados en pacientes NAIVE o en pacientes LPD-. La terapia HAART parece no influenciar los niveles plasmáticos de Hcy en pacientes HIV+, desarrollen o no alteraciones metabólicas.

El daño endotelial (evaluado mediante sTM)<sup>23</sup> fue significativamente mayor en el grupo NAIVE respecto al grupo control pero fue mayor aún en LPD+. Numerosas publicaciones previas sostienen que el endotelio de los pacientes HIV+ se encuentra perturbado por el propio virus, citoquinas inflamatorias, carga viral, agentes oportunistas, falta de micronutrientes y por el estado de *stress* oxidativo<sup>12,24-27</sup>. Hay evidencias que sostienen que la Hcy tiene un rol fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis provocando una ruptura en el equilibrio anticoagulante-procoagulante propio del endotelio. En la serie de pacientes HIV+ estudiados, el daño endotelial no guardó relación con los niveles de Hcy. Harker y col<sup>28</sup>, proponen un mecanismo de injuria endotelial inducido por altos niveles de Hcy que llevan a una exposición de moléculas subendoteliales y, consecuentemente, activación plaquetaria (medida por los niveles de sP-sel)<sup>29</sup>. Los pacientes HIV+ estudiados no presentan niveles medios de sP-sel superiores a los hallados en el grupo control, y los mismos no guardaron relación con los niveles de Hcy.

El tabaquismo no fue un factor condicionante de los niveles de Hcy. El desarrollo de sida o el uso de inhibidores de proteasa tampoco fueron condiciones que influenciaran los niveles de este factor de riesgo vascular. Un estudio reciente<sup>30</sup> realizado en 69 niños HIV+ bajo tratamiento HAART mostró niveles significativamente más elevados de Hcy respecto de un grupo similar pero HIV negativo. Al analizar la influencia de ciertos antirretrovirales, los niños bajo tratamiento que incluía inhibidores de proteasa, presentaron los niveles más altos de Hcy total plasmática acompañado de un marcado descenso en los niveles de ácido fólico. En otro estudio, Bernasconi y col<sup>22</sup>, mostraron en adultos HIV+ resultados semejantes.

De los datos extraídos del presente estudio, los niveles de ácido fólico y la edad parecerían ser los factores condicionantes más fuertes para los niveles de Hcy en pacientes HIV+, independientemente de la condición de portador crónico del virus, del estadio de la enfermedad, del tipo de terapia antirretroviral utilizada, de los disturbios metabólicos asociados al HAART o del tabaquismo. Los pacientes eran relativamente jóvenes (la condi-

ción de HIV se asocia a los estratos poblacionales más jóvenes) y tenían niveles de ácido fólico aún más elevados que en un grupo HIV- de población general, lo que explicaría la baja prevalencia de hiperhomocisteinemia por la edad y por el nivel de folatos.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. El número de pacientes y controles estudiados no es lo suficientemente importante como para mostrar significación en algunas de las variables estudiadas (por ejemplo influencia de ciertos antirretrovirales).

En resumen, la hiperhomocisteinemia (reconocida como factor de riesgo aterotrombótico) no se asocia con frecuencia a pacientes HIV+ en nuestro hospital, y por lo tanto, tendría un papel no trascendente en el incremento del riesgo aterotrombótico. Los niveles de Hcy parecerían no estar influenciados por la condición de HIV ni por los tratamientos antirretrovirales y sus efectos adversos.

## Bibliografía

1. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-50.
2. Falcon CR, Carreras LO. Hiperhomocisteinemia moderada: fisiopatología de la lesión endotelial e implicación clínica. *Sangre* 1998; 43: 47-54.
3. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 165-76.
4. Bergmark C, Mansoor MA, Svardal A, Ulf de Faire. Redox status of plasma homocysteine and related aminothiols in smoking and nonsmoking young adults. *Clin Chem* 1997; 43: 1997-9.
5. Alpert MA. Homocyst(e)ine, atherosclerosis, and thrombosis. *South Med J* 1999; 92: 858-65.
6. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 1403-10.
7. Godsland IF, Rosankiewicz JR, Proudler AJ, Johnston DG. Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the metabolic syndrome in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2719-23.
8. Selhub J, Jacques PF, Rosemberg IH, et al. Serum total homocysteine concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): Population references ranges and contribution of vitamin status to high serum concentration. *Ann Intern Med* 1999; 131: 331-9.
9. McCully K. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996; 2: 386-9.
10. Warren C. Emergent cardiovascular risk factor: homocysteine. *Prog Cardiovasc Nurs* 2002; 17: 34-41.
11. Remacha A., Cadafalch J. Cobalamin deficiency in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Semin Hematol* 1999; 3: 75-87.
12. Staal F, Ela S, Roederer M, Anderson M, Herzenberg L. Glutathione deficiency and human immunodeficiency virus infection. *Lancet* 1992; 339: 909-12.
13. Constans J, Peuchant E, Pellegrin JL, et al. Fatty acids and plasma antioxidants in HIV positive patients: correlation with nutritional and immunological status. *Clin Biochem* 1995; 28: 421-6.
14. Paltiel O, Falutz J, Veilleux M, Rosenblatt DS, Gordon K. Clinical correlates of subnormal vitamin B12 levels in

- patients infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Haematol* 1995; 49: 318-22.
15. Currier J, Carpenter C, Daar E, Kotler D, Wanke C. Identifying and managing morphologic complications of HIV and HAART. *AIDS Read* 2002; 12: 114-25.
  16. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an international AIDS society-USA panel. *JAIDS* 2002; 31: 257-75.
  17. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 51-8.
  18. Carr A, Samaras K, Chisholm D, Cooper D. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hiperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351: 1881-3.
  19. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14: 1309-16.
  20. Centers for Diseases Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992, 41(N° RR-17).
  21. Muller F, Svardal AM, Aukrust P, Berge RK, Ueland PM, Froland SS. Elevated plasma concentration of reduced homocysteine in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 242-8.
  22. Bernasconi E, Uhar M, Magenta L, Ranno A, Telenti A. Homocysteinaemia in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 1081-2.
  23. Blann AD, Taberner DA. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist? *Br J Haematol* 1995; 90: 244-8.
  24. de Larrañaga GF, Petroni A, Deluchi G, Alonso BS, Benetucci JA. Viral load and diseases progression as responsible for endothelial activation and/or injury in HIV-1 infected Patients. *Blood Coag Fibrinol* 2002; 14:15-8.
  25. de Larrañaga GF, Bocassi AR, Puga LM, Alonso BS, Benetucci JA. Endothelial markers and HIV infection in the era of highly active antiretroviral treatment. *Thromb Research*. In press 2003.
  26. Zietz C, Hotz B, Sturz M, Rauch E, Penning R, Lohrs U. Aortic endothelium in HIV-1 infection. *Am J Pathol* 1996; 149: 1887-98.
  27. Seigneur M, Constans J, Blann A, et al. Soluble adhesion molecules and endothelial cell damage in HIV infected patients. *Thromb Haemost* 1997; 77: 646-9.
  28. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocysteinaemia: vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974; 291: 537-43.
  29. Blann A, Seigneur M, Constans J, Pellegrin JL, Conri C. Soluble P-selectin, thrombocytopenia and von Willebrand in HIV infected patients. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1221-2.
  30. Vilaseca MA, Sierra C, Colome C, et al. Hyperhomocysteinaemia and folate deficiency in human immunodeficiency virus-infected children. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 992-8.

-----

*I do not know what I may appear to the world, but to myself I seem to have been only like a boy playing on the seashore, and diverting myself in now and then finding a smoother pebble or a prettier shell than ordinary, whilst the great ocean of truth lay all undiscovered before me.*

No sé qué imagen tendrá de mí el mundo, pero para mí mismo tengo la impresión de haber sido sólo un muchachito jugando en la playa, divirtiéndome en encontrar de tanto en tanto, un guijarro más pulido o una conchilla más bonita que de costumbre, mientras el inmenso océano de la verdad aun sin descubrir se extiende delante mío.

Sir Isaac Newton (1642-1727)