

**Universidad Abierta Interamericana**

Sede Regional Rosario

*Facultad de Medicina*

**Lipodistrofia en Pacientes  
HIV/SIDA bajo Tratamiento  
Antirretroviral de Alta  
Eficacia**

**Alumna:** Silvina E. Lorenzo

**Tutor:** Dr. Sergio Lupo

Agosto de 2003

## RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de lipodistrofia en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en tratamiento antirretrovírico representa una entidad clínica cuya definición no ha sido aún bien establecida. Engloba diversos trastornos, que consisten en una redistribución de la grasa visceral y subcutánea y en alteraciones metabólicas, tales como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina e hiperlactacidemia. Las manifestaciones clínicas pueden ser agrupadas en dos categorías generales: lipoacumulación y lipoatrofia.

En un primer momento estos problemas fueron atribuidos exclusivamente a los inhibidores de proteasa (IP) pero existen múltiples factores de riesgo que interrelacionándose contribuyen a desarrollar el síndrome de lipodistrofia.

**Métodos:** Dentro de la población de 1100 pacientes que se atienden en el CAICI se tomó una muestra al azar de cien pacientes con serología positiva para HIV (Elisa y WB) en tratamiento por un plazo no menor de seis meses con esquemas antirretrovirales. Cincuenta pacientes en tratamiento con IP y otros cincuenta bajo tratamiento con esquemas que no contengan IP. Se seleccionaron pacientes que estuvieran realizando su primer esquema de tratamiento antirretroviral.

De cada paciente se tomaron los siguientes datos: edad, sexo, forma de transmisión, tipo y tiempo de tratamiento, presencia y tipo de lipodistrofia, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos y carga viral.

**Resultados:** El 29% de los pacientes presentó lipodistrofia, 97% Lipoatrofia y 21% lipoacumulación.

Se encontró asociación significativa entre lipodistrofia y tratamiento con IP ( $p=0.015$ ); lipoatrofia y tratamiento con D4T ( $p = 0.018$ ); y lipodistrofia y dislipidemia ( $p = 0.018$ ).

**Interpretación:** Contraponiéndose a la gran disminución en la morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados por el HIV bajo TAAE en los países desarrollados, el uso a largo plazo de los agentes antirretrovirales ha generado nuevas morbilidades y complicaciones que influyen la calidad de vida del paciente y podrían incrementar la morbilidad y mortalidad cardiovascular, como así también afectar la adherencia al tratamiento. El próximo paso consiste en encontrar estrategias para prevenir y tratar estas complicaciones.

# INTRODUCCIÓN

El síndrome de lipodistrofia en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en tratamiento antirretrovírico representa una entidad clínica cuya definición no ha sido aún bien establecida. En él se incluyen tanto alteraciones morfológicas como analíticas<sup>i[1]</sup>. Engloba diversos trastornos, que consisten en una redistribución de la grasa visceral y subcutánea y en alteraciones del perfil lipídico e hidrocarbonado, tales como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina e hiperlactacidemia (Tabla 1)<sup>ii[2]</sup>. Las manifestaciones clínicas pueden ser agrupadas en dos categorías generales: las que tienen un predominio de obesidad central o lipoacumulación y las que tienen un predominio de pérdida de grasa periférica o lipoatrofia (Tabla 2). No existen criterios objetivos para el diagnóstico de los cambios del hábito corporal, basándose éste en el reconocimiento subjetivo por parte del paciente y del médico. Debido a la ausencia de valores de referencia, la TAC, como la sonografía y la absorciometría de doble energía de rayos X (DEXA) son solo relevantes para el propósito del monitoreo.<sup>iii[3]</sup>

**Tabla 1 - Alteraciones analíticas en el síndrome de lipodistrofia**

---

Hipertrigliceridemia
Hipercolesterolemia con aumento de VLDL y LDL y disminución de HDL
Resistencia insulínica (aumento de insulina y péptido C)
Intolerancia a la glucosa/diabetes mellitus tipo 2
Hiperlactacidemia

**Tabla 2 - Alteraciones del hábito corporal en el síndrome de lipodistrofia**

---

Disminución de la grasa subcutánea en mejillas , extremidades y nalgas	}	<i>Lipoatrofia periférica</i>
Venas superficiales prominentes en extremidades		
“Joroba de Búfalo” (aumento de la grasa subcutánea dorsocervical	}	<i>Lipoacumulación central</i>
Aumento del perímetro abdominal (acumulación de grasa visceral)		
Aumento del volumen mamario (acumulación de tejido glandular)		
Acumulación de grasa subcutánea en regiones supraclaviculares		

Recientemente se ha descrito alteraciones en las hormonas que provienen del tejido adiposo. Una de ellas, la leptina se relaciona con la cantidad de grasa. Otra denominada adiponectina, con la distribución de la misma<sup>iv[4]</sup>.

### ***Factores de riesgo***

Las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal fueron descritas en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa (IP) poco después de la introducción de estos fármacos en la rutina clínica. Además se ha demostrado que los IP pueden inducir alteraciones metabólicas similares en personas sanas<sup>v[5] vi[6]</sup>. Por todo ello en un primer momento estos problemas fueron atribuidos exclusivamente a los IP. En la actualidad sabemos que las alteraciones de la grasa corporal pueden afectar también a personas infectadas por el HIV que han recibido exclusivamente análogos de nucleósidos o en combinación con un no análogo, aunque la inclusión de los inhibidores de proteasa en el régimen antirretroviral aumenta el riesgo y acelera la progresión de la lipodistrofia<sup>vii[7]</sup>. Sin embargo, no todo paciente infectado por el HIV tratado con una determinada combinación de fármacos antirretrovirales desarrolla cambios de la grasa corporal. Por lo tanto, el tratamiento antirretroviral prolongado es necesario pero no suficiente para que se produzcan alteraciones de la grasa corporal en los pacientes infectados por el HIV. Existen múltiples factores de riesgo que interrelacionándose contribuyen a desarrollar el síndrome de lipodistrofia (Tabla 3).

### **Tabla 3 - Posibles factores de riesgo de lipodistrofia**

---

Fármacos antirretrovíricos  
    Inhibidores de proteasa  
    Análogo de nucleósidos  
    Duración del tratamiento  
Disregulación de citokinas  
Receptor beta-3 adrenérgico  
Infección por el HIV  
Sexo  
Bajo peso  
Dieta  
Factores genéticos  
Otros

### **Inhibidores de proteasa**

Carr et al han propuesto que los IP podrían unirse a proteínas involucradas en el metabolismo lipídico<sup>viii[8]</sup>. Existe una homología del 60% entre la proteasa del HIV-1 y dos proteínas humanas: la proteína de baja densidad relacionada con el receptor de las lipoproteínas (LRP) y la proteína citoplasmática de unión al ácido retinoico tipo 1 (CRABP-1). Al inhibir estas proteínas los IP producirían por un lado una elevación de los niveles de lípidos en sangre y por otro estimularían la apoptosis de los adipositos periféricos impidiendo su diferenciación, con la consiguiente atrofia grasa característica de la lipodistrofia.

Más recientemente, se demostró que el IP Indinavir impide la función de un importante regulador del metabolismo lipídico (proteína enlazante del elemento regulador del colesterol (SREBP-1) e inhibe la diferenciación del preadipocito in vitro<sup>ix[9]</sup>.

### **Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTR). Toxicidad mitocondrial**

Los INTR han sido también relacionados con el síndrome de lipodistrofia. El mecanismo por el que podrían estar involucrados sería el de toxicidad mitocondrial<sup>x[10]</sup>. Los INTR pueden actuar sobre las ADN polimerasas de la célula eucariota humana. Estas enzimas, al igual que la transcriptasa inversa, utilizan los INTR como sustratos, bloqueando la elongación de la cadena de ADN. La ADN polimerasa  $\gamma$  es la única responsable de la replicación del ADN mitocondrial (ADNmt). Su inhibición por los INTR conduce a una depleción del ADNmt y de las proteínas por el codificadas, entre ellas trece subunidades del sistema de fosforilación oxidativa (cadena respiratoria). Se produciría entonces una disminución de la producción de energía celular en forma de adenosina trifosfato (ATP), y el flujo metabólico a través del ciclo de Krebs se

invertiría. La acetil-coenzima A se catabolizaría a lactato, cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres y triglicéridos, aumentando sus niveles en sangre. La disminución de la lipólisis en los adipositos de la grasa parda localizada en el abdomen, ricos en mitocondrias, podría ser el mecanismo responsable de acumulación de grasa visceral abdominal. A su vez, la pérdida de grasa subcutánea en la cara y extremidades podría venir mediada por un factor mitocondrial inductor de apoptosis. Además se ha propuesto que estos fármacos, particularmente la estavudina (d4T), se relacionarían con la depleción de masa grasa subcutánea<sup>xi[11]xii[12]</sup>.

### **Disregulación de las citokinas**

El TNF- $\alpha$  es una citokina activadora del proceso de apoptosis de los adipositos. La terapia antirretroviral de alta eficacia (TAAE) podría interferir en el metabolismo lipídico de los pacientes con lipodistrofia a través de los linfocitos CD8+, responsables de la producción de TNF- $\alpha$ , cuyo aumento se correlacionaría con la elevación de los niveles de colesterol, triglicéridos y apoB<sup>xiii[13]</sup>. El TNF- $\alpha$  estimula la síntesis hepática de triglicéridos y su exceso en suero se acumularía en los adipositos de la grasa visceral abdominal.

Además del TNF- $\alpha$ , la elevación de IL-6 e interferón alfa (INF- $\alpha$ ) se observa también en pacientes con HIV/Sida. Estas citokinas aumentan la síntesis hepática *de novo* de ácidos grasos y la lipólisis en el tejido graso, aumentando de este modo los niveles plasmáticos de lípidos. Estos hallazgos sugieren que la disregulación de citokinas vista en pacientes HIV/Sida puede contribuir al desarrollo de la lipodistrofia<sup>xiv[14]</sup>.

### **Receptor beta-3 adrenérgico**

El receptor beta-3 adrenérgico se expresa fundamentalmente en la grasa visceral y está involucrado en la lipólisis y en la regulación de la termogénesis. Ha sido identificada una mutación en el codón 64 del gen que codifica este receptor (Trp64Arg), que se ha asociado con un síndrome de obesidad troncular, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2<sup>15</sup>. Se ha demostrado posteriormente que en pacientes infectados por el HIV tratados con TAAE dicha mutación es más prevalente entre los sujetos con LD, por lo que podría constituir un posible factor de riesgo genético para su desarrollo<sup>xv[15]</sup>.

### **Infección por el HIV**

La aparición del síndrome de lipodistrofia bastantes años después del inicio de la epidemia del HIV hace improbable que sea debido a un efecto directo del virus. La lipodistrofia y su gravedad parecen ser independientes de la viremia plasmática, aunque algunos estudios encuentran una asociación entre redistribución grasa y una elevada carga vírica antes del tratamiento. Los cambios corporales se han encontrado mucho más frecuentemente en pacientes con enfermedad avanzada. Lichtenstein y colegas encontraron que la incidencia de lipoatrofia era mayor entre pacientes que tenían un conteo previo de CD4+ <100 cel/mm<sup>3</sup><sup>xvi[16]</sup>.

### **Sexo**

La pérdida de grasa subcutánea parece ser más frecuente en los hombres, mientras que en las mujeres predomina la lipoacumulación.

## **Otros**

La hiperlipidemia podría ser debida, al menos en parte, a una dieta rica en grasas saturadas. El aumento del apetito asociado a la supresión vírica lograda por la TAAE conllevaría un incremento en las calorías de la dieta, que podría influir en el desarrollo de lipoacumulación.

Algunos autores muestran como un bajo peso previo a la TAAE puede asociarse a lipoatrofia. Por otro lado, hay factores genéticos que protegen y otros que predisponen a lipodistrofia.

## ***Implicaciones clínicas***

Las consecuencias clínicas a largo plazo del síndrome de lipodistrofia son aún inciertas. Los trastornos lipídicos y la resistencia a la insulina constituyen factores de riesgo cardiovascular. Asimismo el uso prolongado de IP se ha asociado a una mayor incidencia de infarto de miocardio. En cuanto a la hipertrigliceridemia asociada a TAAE, no es infrecuente encontrar cifras muy elevadas que pueden condicionar el desarrollo de una pancreatitis<sup>xvii[17]</sup>.

Habitualmente estos cambios son asintomáticos pero se han reportado en algunos pacientes malestar, calor local y restricción en los movimientos del cuello. Algunos estudios demostraron la asociación del aumento de grasa intraabdominal con la existencia de síntomas digestivos como náuseas, plenitud y dolor abdominal 4. Los cambios morfológicos pueden inducir síntomas clínicos deletéreos, como dolor cervical crónico, dificultad respiratoria, hernia umbilical, dolor asociado con agrandamiento mamario y reflujo gastroesofágico<sup>xviii[18]</sup>.

Por otro lado los cambios corporales no son un mero problema estético. Tienen un impacto psicológico y social negativo que afecta la calidad de vida de los

pacientes<sup>xix[19]</sup>. Probablemente el impacto negativo más importante se debe a la estigmatización. Los cambios corporales, particularmente la lipoatrofia facial, pueden identificar al sida de forma similar a como lo hacía la emaciación en el pasado 7. El impacto psicológico puede incluir erosión de la imagen corporal y de la autoestima, problemas en las relaciones sociales y sexuales, ansiedad y depresión 19. La mayor importancia de esta patología radica principalmente en las connotaciones negativas sobre la calidad de vida que trae aparejadas para el paciente. Los característicos cambios morfológicos que se observan son muy estigmatizantes con el consiguiente perjuicio en relación con los aspectos psicológicos, sociolaborales y de adherencia al tratamiento.

### ***Prevalencia***

Resulta difícil determinar la prevalencia de lipodistrofia porque el diagnóstico de esta entidad se ha basado en definiciones clínicas subjetivas. Las tasas de prevalencia de lipodistrofia que se han comunicado oscilan entre el 2 y el 81%.<sup>xx[20]</sup>

En pacientes que comienzan la TAAE se ha demostrado una prevalencia de cambios morfológicos del 20% al cabo de 2 años. El patrón mixto (lipoatrofia y lipoacumulación) parece ser el más común, seguido de lipoatrofia y lipoacumulación aisladas.

La aparición clínica de determinados cambios en la distribución de la grasa corporal puede depender de la duración del tratamiento con IP. Los efectos beneficiosos del tratamiento con IP en cuanto al peso y al estado nutricional se han comunicado al cabo de muy poco tiempo (3-6 meses). La aparición de LD se ha descrito en pacientes que generalmente llevaban más de 6 meses de tratamiento. Los cambios en la distribución de la grasa corporal parece que se desarrollan antes en aquellos con un predominio de obesidad central (mediana de tiempo 6 meses) que en aquellos con un predominio de

pérdida de la grasa periférica (mediana de tiempo 12 meses). La prevalencia de lipodistrofia se incrementa durante los 2 primeros años de TAAE, pero luego parece estabilizarse.

### **HIPÓTESIS PROPUESTAS**

Los pacientes bajo tratamiento antirretroviral presentan lipodistrofia.

Los pacientes cuyo esquema de tratamiento incluye un IP tienen una incidencia mayor de lipodistrofia que aquellos que no lo incluyen.

La stavudina (D4T) tiene relación con el desarrollo de lipoatrofia.

### **HIPÓTESIS DE TRABAJO (OBJETIVOS)**

- 1- 1- Determinar la presencia de lipodistrofia en una población de pacientes HIV/SIDA bajo TAAE.
- 2- 2- Establecer la relación del síndrome de lipodistrofia con los esquemas antirretrovirales que contienen IP.
- 3- 3- Determinar si en nuestra población la stavudina tiene implicancias específicas en la producción de lipoatrofia.
- 4- 4- Investigar los potenciales factores de riesgo relacionados.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### ***Participantes***

El estudio se realizó en el CAICI (Centro de Asistencia e Investigación Clínica para Personas Inmunocomprometidas) de la ciudad de Rosario. Dentro de la población de 1100 pacientes que se atienden en el centro se tomó una muestra al azar de cien pacientes con serología positiva para HIV (Elisa y WB) en tratamiento por un plazo no menor de seis meses con esquemas antirretrovirales. Cincuenta pacientes en tratamiento con IP y otros cincuenta bajo tratamiento con esquemas que no contengan IP. Se seleccionaron pacientes que estuvieran realizando su primer esquema de tratamiento antirretroviral.

### ***Estudios efectuados***

De cada paciente se tomaron los siguientes datos: edad, sexo, forma de transmisión, tipo y tiempo de tratamiento, presencia y tipo de lipodistrofia, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos y carga viral.

El método utilizado para la evaluación de la lipodistrofia fue la apreciación clínica, clasificándola en lipoatrofia periférica (miembros, facial) y/o lipoacumulación central (giba, tronco, mamas, abdomen).

Se evaluaron las variables metabólicas (medidas luego de 12 horas de ayuno) a los 6, 12 y 24 meses, ya que es a partir de los 6 meses y dentro de los dos primeros años de tratamiento que se incrementa la prevalencia de la lipodistrofia. Los métodos de laboratorio utilizados fueron los siguientes:

*Colesterol total*: Método enzimático colorimétrico. Equipo automatizado.

*HDL y LDL*: Precipitación y método enzimático colorimétrico.

*Triglicéridos*: Método enzimático colorimétrico.

*Carga viral: Cobas Amplicor versión 1.5 o Amplicor monitor versión 1.5 (ROCHE)*

### ***Análisis estadístico***

Para el análisis de los resultados de este estudio se utilizaron distintas medidas descriptivas: media, mediana, desvío estándar, valores mínimos y máximos, razón de odds, frecuencia de casos y proporciones; teniendo siempre presente el tipo de variable estudiada.

Se realizaron las siguientes pruebas de hipótesis:

Prueba de la t – Student

Prueba de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ )

Prueba de la probabilidad exacta de Fisher: se aplica cuando el Test Chi cuadrado no se puede utilizar.

En todas estas pruebas el nivel de significación que se utilizó fue del 5%.

## **MODELO DEL ESTUDIO**

### **VARIABLES INDEPENDIENTES (PREDICTORAS)**

- 1) 1) Sexo
- 2) 2) Edad
- 3) 3) Tratamiento antirretroviral
- 4) 4) Tiempo tratamiento
- 5) 5) Carga viral

### **VARIABLES DEPENDIENTES (DE IMPACTO)**

- 1) 1) Lipodistrofia

- 2) 2) Colesterol total
- 3) 3) HDL
- 4) 4) LDL
- 5) 5) Triglicéridos

## **DEFINICIONES OPERATIVAS**

*Tratamiento antirretroviral:* esquemas que incluyan por lo menos un INTR (AZT, ddI, ddC, d4T, 3TC y Abacavir) combinado con un INNTR (Nevirapina , Efavirenz y Delavirdina) o uno o dos IP ( Saquinavir, Indinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir, Lopinavir y Atazanavir) .

*Dislipidemias:* Según la clasificación ATP III (Adult Treatment Panel)

Colesterol total: Deseable <200 mg/dl

Alto límite 200-239 mg/dl

Alto  $\geq$  240 mg/dl

Colesterol HDL: Bajo <40 mg/dl

Normal 40-60 mg/dl

Alto  $>60$  mg/dl

Colesterol LDL: Óptimo <100 mg/dl

Cerca o por encima del óptimo 100-129 mg/dl

Alto límite 130-159 mg/dl

Alto 160-189 mg/dl

Muy alto  $>190$  mg/dl

Triglicéridos: Normal <150 mg/dl

Alto límite 150-199 mg/dl

Elevados 200-499 mg/dl

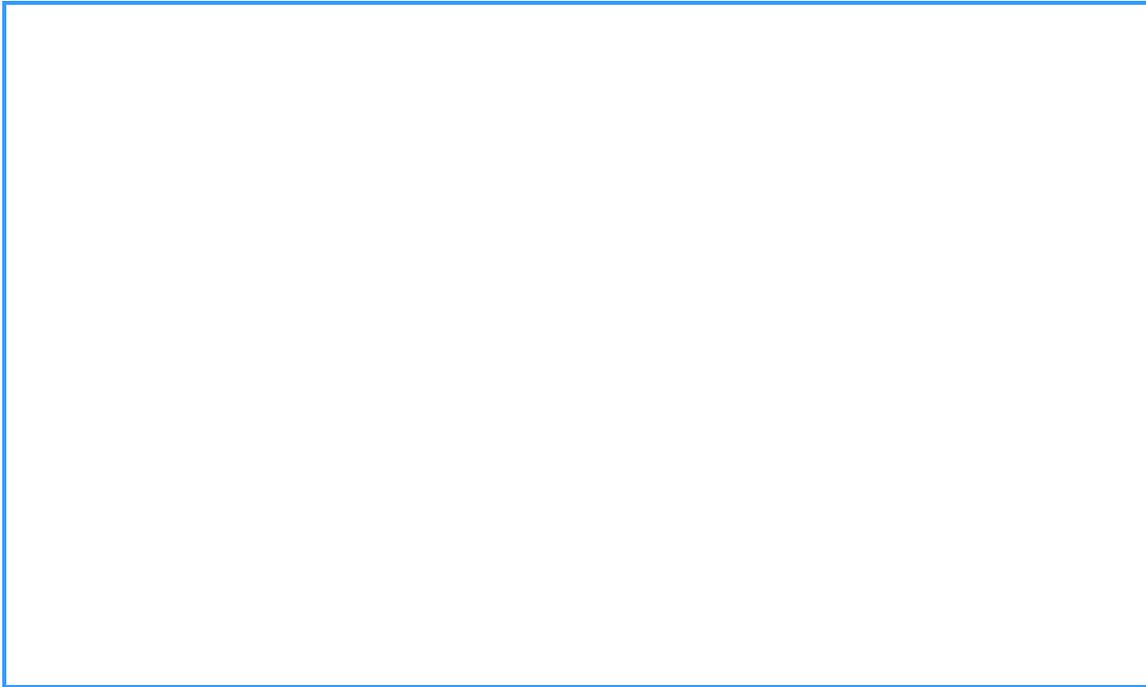
Muy elevados >500 mg/dl

Para la definición de dislipidemia se tomaron por lo menos dos determinaciones fuera del rango normal

*Carga viral:* Se toman dos grupos, aquellos que tiene carga viral indetectable y aquellos con carga viral detectable. Llamamos carga viral indetectable o supresión virológica cuando presentan carga viral menor de 200 copias/ml. Se estableció por lo menos dos de las tres mediciones de carga viral menor de 200 copias/ml para determinar la supresión virológica.

## RESULTADOS

### Distribución de la edad de los pacientes con VIH/SIDA que participaron de este estudio



Media = 40.6 años

Desvío estándar (DE) = 9.07 años

Los pacientes que participaron de este estudio tenían un rango de edades de 24 y 70 años. La mayoría de ellos se ubicaba entre 35 y 45 años, siendo los 35 años la edad que presentó una mayor frecuencia.

La edad promedio de los pacientes fue de 40.6 años con un DE de 9.07 años.

La mayoría de los pacientes (81%) era de sexo masculino, mientras que sólo el 19% eran mujeres.

### **Cantidad de pacientes clasificados según la forma de transmisión del virus**

<b>Forma de transmisión</b>		n
<b>SEXUAL</b>	homosexual	44
	heterosexual	44
<b>SANGUÍNEA</b>	drogas endovenosas	8
	transfusión	3
<b>DESCONOCIDA</b>		1
Total		100

La forma de transmisión del virus que presentó una mayor frecuencia fue la sexual, ya sea por relaciones homosexuales o heterosexuales.

### **Tiempo de tratamiento**

<b>Tiempo de tratamiento en meses</b>				
Media	Mediana	Desvío estándar	Mínimo	Máximo
39,13	38	14,94	11	76

El tiempo medio de tratamiento de los pacientes que participaron de este estudio fue de  $39.13 \pm 14.94$  meses.

### **Comparación del tiempo medio de tratamiento entre los hombres y las mujeres**

Sexo	Media	Desvío estándar
Femenino	36,96	12,96
Masculino	39,64	15,39

Prueba t-Student:  $t=0.71$   $p=0.48$ , no significativo (n.s.)

El tiempo de tratamiento medio no difirió entre hombres y mujeres.

### **Cantidad de pacientes clasificados según el nivel de Colesterol**

Colesterol	N
Deseable	69
Alto límite	22
Alto	9
	100

La mayoría de los pacientes tuvo un nivel deseable de colesterol

### **Cantidad de pacientes clasificados según el nivel de Triglicéridos**

Triglicéridos	n
Normal	57
Alto límite	21
Elevado	16
Muy elevado	4
	98

Observación: no se obtuvo registro de triglicéridos para 2 pacientes. En los que sí se disponía de tal información, la mayoría de ellos tuvo un nivel normal de triglicéridos.

### **Cantidad de pacientes clasificados según el nivel de HDL**

HDL	n
Bajo	39
Normal	44
Alto	4
	87

Observación: no se obtuvieron registros de HDL para 13 pacientes. En los restantes se observa que la mayoría de los mismos presentaban HDL Normal y Bajo.

### **Cantidad de pacientes clasificados según el nivel de LDL**

LDL	n
Óptimo	24
Cerca o por encima del óptimo	37
Alto límite	16
Alto límite	5
Muy alto	4
	86

Observación: no se obtuvo registro de LDL en 14 casos. En el resto de la muestra, la mayoría de los pacientes presentaron LDL cerca o por encima del óptimo.

En cuanto a la presencia de Lipodistrofia puede observarse que el 29% de los pacientes presentó dicha anomalía. Como se muestra en la Tabla siguiente ello no estuvo asociado con el sexo.

### **Relación entre la presencia de lipodistrofia y el sexo**

Sexo	Lipodistrofia		Total
	NO	SI	
Femenino	16	3	19
Masculino	55	26	81
Total	29	71	100

Prueba de  $\chi^2 = 1.988$        $p = 0.16$  n.s.

### **Clasificación de los casos de Lipodistrofia**

	n	Proporción
Lipoatrofia	28	0,97
Lipoacumulación	6	0,21

-

De los pacientes que tenían Lipodistrofia el 97% de ellos presentó Lipoatrofia, mientras que el 21% restante eran casos de lipoacumulación.

En cuanto a los casos de lipoatrofia la gráfica indica que se presentó una mayor cantidad de casos con lipoatrofia facial y de miembros

En lo concerniente a los pacientes con lipoacumulación, en la mayoría de ellos el trastorno se presentó en el abdomen.

**Análisis de la relación entre el tratamiento con Inhibidores de Proteasa ( IP ) y la presencia de Lipodistrofia**

Tratamiento con IP	Presencia de Lipodistrofia		Total
	NO	SI	
NO	41	9	50
SI	30	20	50
Total	71	29	100

Prueba de  $\chi^2 = 5.87$        $p = 0.015 < 0.05$

Razón de odds = 3.04

Intervalo de confianza del 95% [1.21 - 7.61]

Por lo tanto, la presencia de lipodistrofia está asociada en forma significativa al tratamiento con Inhibidores de Proteasa (IP).

Al confrontar la presencia de lipodistrofia con la ingesta de IP se constató que existía una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables. Dicho en otros términos, la chance de que un paciente desarrollara lipodistrofia era 3 veces mayor para aquellos que recibían IP.

En un paso posterior se verificó que la presencia de Lipoatrofia está asociada en forma significativa con tratamientos que incluyen a la droga D4T. En este caso, la chance de que un paciente presentara lipoatrofia fue 3 veces mayor para aquellos que eran tratados con D4T.

### **Análisis de la relación entre el tratamiento con Staduvina ( d4t) y la presencia de Lipoatrofia**

Tratamiento con D4T	Presencia de Lipoatrofia		Total
	NO	SI	
NO	34	6	40
SI	38	22	60
Total	72	28	100

Prueba de  $\chi^2 = 5.59$      $p = 0.018 < 0.05$

Razón de odds = 3.3

Intervalo de confianza del 95% [1.19 - 9.12]

### **Análisis de la relación entre el tratamiento con Inhibidores de proteasa ( IP ) y la presencia de dislipidemia**

Tratamiento con IP	Dislipidemia		Total
	NO	SI	
NO	28	22	50
SI	34	16	50
Total	62	38	100

Prueba de  $\chi^2 = 1.53$      $p = 0.22$  n.s.

No se observó asociación significativa entre el tratamiento con IP y la presencia de dislipidemia.

### **Análisis de la relación entre la presencia de Lipodistrofia y de dislipidemia**

Dislipidemia	Presencia de Lipodistrofia		Total
	NO	SI	
NO	49	13	62
SI	22	16	38
Total	71	29	100

-

Prueba de  $\chi^2 = 5.11$   $p = 0.024 < 0.05$

Razón de odds = 2.74

Intervalo de confianza del 95% [1.13 - 6.62]

Por lo tanto, la presencia de lipodistrofia está asociada en forma significativa con la presencia de dislipidemia. Dicho en otros términos, la chance de que un paciente presente lipodistrofia es casi 3 veces mayor para aquellos que presentan dislipidemia.

### **Análisis de la relación entre la lipodistrofia y la supresión virológica.**

Supresión virológica	Presencia de Lipodistrofia		Total
	NO	SI	
NO	6	2	8
SI	65	27	92
Total	71	29	100

Prueba de la probabilidad exacta de Fisher,  $p = 1$  n. s.

Al comparar la presencia de supresión virológica con lipodistrofia, los resultados de la Tabla no revelaron relaciones de valor estadístico alguno.

## DISCUSIÓN

Mientras que el Sida fue descrito por primera vez en 1981, el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) se identificó y estableció como agente causal en 1983. Desde su introducción en 1996, la terapia antirretroviral de alta eficacia (TAAE) llevó a una dramática mejoría en el pronóstico y la calidad de vida de los individuos infectados con el HIV. En 1998, un síndrome consistente en lipodistrofia hiperlipidemia e insulina resistencia en pacientes tratados con IP se describió por primera vez. Más recientemente, también otros componentes de la TAAE se han asociado con la ocurrencia de lipodistrofia y anormalidades metabólicas indicando una patogénesis multifactorial.

Desde su descripción en 1998 se han realizado numerosos estudios referentes al síndrome de lipodistrofia. Estudios epidemiológicos previos han reportado una prevalencia que varía ampliamente entre un 2 y un 84%. La incidencia de lipodistrofia en el presente estudio fue similar a la encontrada en otros estudios.<sup>xxi[21]</sup> En nuestro estudio se encontró asociación entre lipodistrofia y el tratamiento con IP, coincidiendo con numerosos estudios internacionales<sup>xxii[22]</sup>. Por otro lado se encontró correlación entre el uso de D4T y la presencia de lipoatrofia, lo cual también se había demostrado previamente <sup>11 12</sup>. Por último la relación entre dislipidemia y lipodistrofia también se había encontrado en otros estudios <sup>22</sup>.

Contra poniéndose a la gran disminución en la morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados por el HIV bajo TAAE en los países desarrollados, el uso a largo plazo de los agentes antirretrovirales ha generado nuevas morbilidades y complicaciones que influyen la calidad de vida del paciente y podrían incrementar la morbilidad y mortalidad cardiovascular, como así también afectar la adherencia al tratamiento.

La lipodistrofia como los trastornos en el perfil lipídico afecta a una proporción significativa de los individuos infectados con el HIV bajo TAAE. Por lo tanto es esencial un screening riguroso de los efectos adversos relacionados con el tratamiento y la búsqueda de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Un seguimiento a largo plazo es necesario para evaluar el desarrollo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con el síndrome de lipodistrofia. Es recomendable prestar atención a otros factores que puedan acelerar la enfermedad vascular, como el hábito de fumar, la inactividad física y la hipertensión.

## **CONCLUSIONES**

El 29% de los pacientes bajo tratamiento antirretroviral presentó lipodistrofia. Presentando un 97% de ellos lipoatrofia, mientras que el 21% restante eran casos de lipoacumulación.

Entre los casos de lipoatrofia se encontró una mayor afección conjuntamente en cara y miembros. Mientras que en lo concerniente a la lipoacumulación, la mayoría de los pacientes presentó este trastorno en abdomen.

Se constató una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de lipodistrofia y el tratamiento con IP. Por otro lado también se encontró que la lipoatrofia se encuentra asociada en forma significativa con el tratamiento con D4T.

Finalmente se encontró asociación entre lipodistrofia y dislipidemia.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer profundamente al Doctor Sergio Lupo quien desde un primer momento me brindó su guía, sus conocimientos, su tiempo y su calidez para que yo pudiera realizar este trabajo, demostrando así su inmensa generosidad.

También quiero darle las gracias a Noelia Castellana quien colaboró en el análisis de los datos aportando sus conocimientos en el campo de la estadística.

*Silvina E. Lorenzo*

## APÉNDICE

Sexo	N
Femenino	19
Masculino	81
Total	100

Lipodistrofia	N
Si	29
No	71
Total	100

Lipoatrofia	N	%
Facial	5	17,86
Miembros	8	28,57
Miembros y facial	15	53,57
Total	28	100

Lipoacumulación	N	%
Abdomen	4	66,67
Abdomen y mama	1	16,67
Giba y tronco	1	16,67
Total	6	100

D4T	IP		Total
	SI	NO	
SI	32	28	60
NO	18	22	40
Total	50	50	100

Prueba de  $\chi^2 = 0.67$      $p = 0.41$  n.s.

No se observa asociación significativa entre los inhibidores de proteasa y la droga D4T.

## REFERENCIAS

- 
- <sup>i[1]</sup> Carr A, Cooper D. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423-30.
- <sup>ii[2]</sup> Blanco Quintana F, García Benayas T, Soriano Vázquez V. Síndrome de lipodistrofia asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (I). Características generales y etiopatogenia. *Rev Clin Esp* 2002;202(1):27-31.
- <sup>iii[3]</sup> Holstein A, Plaschke A, Egberts E. Lipodystrophy and metabolic disorders as complication of antiretroviral therapy of HIV infection. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2001;109:389-392
- <sup>iv[4]</sup> Lupo Sergio. *Clínica y Terapéutica de la Infección por VIH y Sida*. Tomo II. 1º ed. Rosario: UNR, 2003.
- <sup>v[5]</sup> Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000;14:51-7
- <sup>vi[6]</sup> Noor M, Lo J, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001;15:11-8.
- <sup>vii[7]</sup> Martínez E, Fernández-Miranda C, Conget I, Moreno S, Santamaría J, Boix V, Dalmau D, Muñoz-Sanz A, Romeu J, Domingo P, Miralles C, Polo R, Pompeyo V, Guerra L. Actitud ante las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antiretroviral. Documento de Consenso de GESIDA y del Plan Nacional sobre el Sida. Disponible desde: URL: [www.gesidaseimc.com](http://www.gesidaseimc.com)
- <sup>viii[8]</sup> Carr A, Samaras K, Chisholm D, Cooper D. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hiperlipidemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;351:1881-3.
- <sup>ix[9]</sup> Caron M, Auclair M, Vigoroux D, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intracellular localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes* 2001;50: 1378-1388.
- <sup>x[10]</sup> Brinkman K, Hofstede H. Mitochondrial toxicity of nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antirretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-5.
- <sup>xi[11]</sup> Sanit-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Bruno F, Rouviere O, Lang JM, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999;13:1659-67.
- <sup>xii[12]</sup> Mallal S, John M, Moore C, James I, McKinnon E. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14:1309-16.
- <sup>xiii[13]</sup> Ledru E, Christeff N, Patey O, de Truchis P, Melchior J, Gougeon M. Alteration of tumor necrosis factor- $\alpha$ , T-cell homeostasis following potent antirretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood* 2000;95:3191-8.
- <sup>xiv[14]</sup> Kino T, Miran M, Alesci S, Chrousos G. Aids-Related lipodystrophy/Insuline resistanse síndrome. *Horm Metab Res* 2003;35:129-136.
- <sup>xv[15]</sup> Vonkemann H, Napel C, Oeveren-Dybiczyk A, Vermes I. Beta3-adrenergic receptor polymorphism and the antirretroviral therapy-related lipodystrophy síndrome. *AIDS* 2000;14:1463-4.
- <sup>xvi[16]</sup> Lichtenstein K, Delaney K, Ward D, Moorman A, Wood K, Holmberg S. Incidence and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1 infected patients. Program and abstracts of the 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002; Seattle, Washington. Abstract 684A.

---

<sup>xvii</sup>[17] Blanco Quintana F, García Benayas T y Soriano Vázquez V. Síndrome de lipodistrofia asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (II). Aspectos clínicos y terapéuticos. *Rev Clin Esp* 2002; 202 (4): 217-20

<sup>xviii</sup>[18] Smith Kimberly. Selected metabolic and morphologic complications associated with highly active antiretroviral therapy. *The Journal of Infectious Diseases* 2002;185(Suppl 2):S123-7.

<sup>xix</sup>[19] Collins E, Wagner C, Walmsley S. Psychological impact of the lipodystrophy syndrome in HIV infection. *The AIDS Reader* 2000; 10:546-51.

<sup>xx</sup>[20] Martínez E, Gatell JM. Síndrome de lipodistrofia en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. *Endocrinología y Nutrición*. 1999;46 (8):269-75.

<sup>xxi</sup>[21] Bonjoch A, Torralba M, Montiel P, Pariente S, Paredes R, Carmena J, Clotet B. Incidence Of Lipodystrophy Syndrome In 672 Hiv-Infected Patients Maintaining The Initial Highly Antiretroviral Active Therapy (Haart). 1st International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2001 July 8-11; Buenos Aires, Argentina.

<sup>xxii</sup>[22] Martínez E, Mocroft A, García Viejo M, Pérez Cuevas J, Blanco J, Mallolas J, Bianchi L, Conget I, Blanch J, Phillips A, Gatell J. Risk of lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357:592-598.