

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“SÍNDROME DE LOPODISTROFIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO
DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA -VIH-
QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL”**

Estudio descriptivo transversal realizado en pacientes que consultaron a la
clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt

mayo – junio de 2011

**Claudia Angélica Cux López
Lucrecia Cruz Gutiérrez
Nereyda Alejandra de León Cividanes**

Médico y Cirujano

Guatemala, julio de 2011

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“SÍNDROME DE LIPODISTROFIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA -VIH- QUE
RECIBEN TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL”**

Estudio descriptivo transversal realizado en pacientes que consultaron a la
clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt

mayo – junio de 2011

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

**Claudia Angélica Cux López
Lucrecia Cruz Gutiérrez
Nereyda Alejandra de León Cividanes**

Médico y Cirujano

Guatemala, julio 2011

El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

Los estudiantes:

Claudia Angélica Cux López	200410110
Lucrecia Cruz Gutiérrez	200510248
Nereyda Alejandra de León Cividanes	200515118

han cumplido con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

"SÍNDROME DE LIPODISTROFIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA -VIH- QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL"

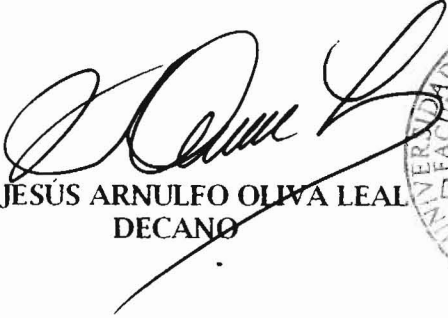
Estudio descriptivo transversal realizado en pacientes que consultaron a la clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt

mayo - junio 2011

Trabajo asesorado por el Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro y revisado por el Dr. Oscar Leonel Morales Estrada, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, dieciocho de julio del dos mil once.


DR. JESÚS ARNULFO OLIVA LEAL
DECANO



El infrascrito Coordinador de la Unidad de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que los estudiantes:

Claudia Angélica Cux López	200410110
Lucrecia Cruz Gutiérrez	200510248
Nereyda Alejandra de León Civdanes	200515118

han presentado el trabajo de graduación titulado:

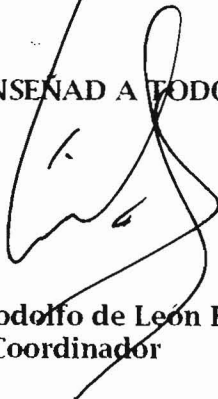
**“SÍNDROME DE LIPODISTROFIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO
DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA -VIH-
QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL”**

**Estudio descriptivo transversal realizado en pacientes que consultaron
a la clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt**

mayo - junio 2011

El cual ha sido revisado y corregido por el Profesor de la Unidad de Trabajos de Graduación -UTG- Dr. César Oswaldo García García y al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se les autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el dieciocho de julio del dos mil once.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



**Dr. Edgar Rodolfo de León Barillas
Coordinador**



Guatemala, 18 de julio del 2011

Doctor
Edgar Rodolfo de León Barillas
Unidad de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. de León Barillas:

Le informo que los estudiantes abajo firmantes:

Claudia Angélica Cux López

Lucrecia Cruz Gutiérrez

Nereyda Alejandra de León Cividanes

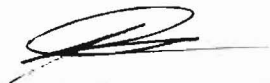
Presentaron el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

**"SÍNDROME DE LIPODISTROFIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO
DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA -VIH-
QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL"**

**Estudio descriptivo transversal realizado en pacientes que consultaron
a la clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt**

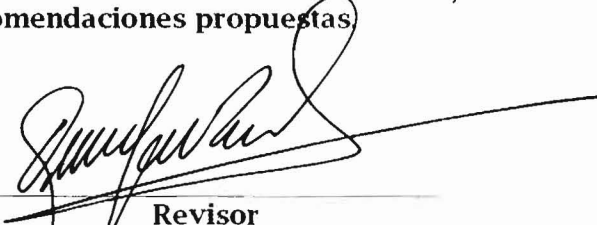
mayo - junio 2011

Del cual como asesora y revisor nos responsabilizamos por la metodología,
confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y
de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.



Asesor
Firma y sello

Dr. CARLOS MEJÍA
Medicina Interna-Infectología
Colegiado 4113



Revisor
Firma y sello
Reg. de p. **17488**
Dr. Oscar Leonel Morales Estrada

RESUMEN

Objetivos: Describir el Síndrome de Lipodistrofia en pacientes con diagnóstico de infección por VIH que reciben Tratamiento Antirretroviral en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt durante mayo y junio del año 2011.

Metodología: Estudio transversal, descriptivo. Se estudiaron 500 pacientes con infección por VIH de ambos sexos mayores de 18 años que acudieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas, que tenían 12, 24 y 36 meses de tratamiento antirretroviral y los que se encontraban en estado basal. Se utilizó un cuestionario con cada paciente para obtener datos clínicos y demográficos, y se realizaron mediciones antropométricas de los pliegues cutáneos (bíceps, tríceps, y fémur), disminución de tejido adiposo de mejillas, circunferencia abdominal e índice cintura-cadera.

Resultados: La prevalencia del Síndrome de Lipodistrofia fue del 20% con mayor afección en los pacientes del sexo masculino (67%), el grupo etario de 25-44 años (63%) y que procedía del departamento de Guatemala (34%). El uso de esquemas de primera línea de tratamiento antirretroviral y por un tiempo mayor a 24 meses (69%), tienen una mayor prevalencia con el síndrome de lipodistrofia. **Conclusiones:** Los pacientes con infección por VIH que tienen mayor prevalencia de Síndrome de Lipodistrofia fueron los de sexo masculino, que proceden del departamento de Guatemala, que se encuentran entre los 25 a 44 años y tienen tiempo mayor de 24 meses de tratamiento antirretroviral de primera línea.

Palabras Claves: Lipodistrofia, VIH, tratamiento antirretroviral.

ÍNDICE

Página

1. Introducción	1
2. Objetivos	5
3. Marco Teórico	7
3.1. Contextualización del área de trabajo	7
3.2. Síndrome de Lipodistrofia asociado a infección por VIH	14
3.2.1 Etiopatogenia de la lipodistrofia	16
3.2.2. Manifestaciones clínicas	26
3.2.3. Diagnóstico.....	28
3.2.4. Pronóstico	31
3.3. Infección por VIH	32
3.4. Situación del VIH en Centroamérica	34
3.5. Situación del VIH en Guatemala	34
3.6. Percepción general de la población guatemalteca sobre VIH/SIDA....	37
3.7. Tratamiento antirretroviral	37
3.7.1. Esquema de elección de primera línea	39
3.7.2. Esquema alternativo de primera línea	39
3.8. Esquemas de segunda línea.....	43
3.9. Recuperación de CD4 con tratamiento antirretroviral.....	43
4. Metodología	45
4.1. Tipo y diseño de investigación	45
4.2. Unidad de análisis.....	45
4.2.1. Unidad primaria de muestreo	45
4.2.2. Unidad de análisis	45
4.2.3. Unidad de información	45
4.3. Población y muestra	45
4.3.1. Población/Universo	45
4.3.2. Marco Muestral	45
4.3.3. Muestra	46
4.4. Selección de los sujetos de estudio.....	46
4.4.1. Criterios de inclusión.....	46
4.1.2. Criterios de exclusión.....	46
4.5. Definición y Operacionalización de variables	47

4.6.	Técnicas, procedimientos e instrumentos utilizados en la Recolección de datos	49
4.6.1.	Técnica	49
4.6.2.	Procedimiento	49
4.6.3.	Instrumentos	51
4.7.	Procesamiento y análisis de datos	52
4.7.1.	Procesamiento.....	52
4.7.2.	Análisis	53
4.8.	Alcances y límites de la investigación.....	53
4.8.1.	Alcances.....	53
4.8.2.	Límites.....	54
4.9.	Aspectos éticos de la investigación	54
5.	Resultados	55
5.1.	Características Demográficas	56
5.2.	Prevalencia de Síndrome de Lipodistrofia según TARV	57
5.3.	Alteraciones metabólicas y signos de lipohipertrofia	58
5.4.	Signos de Lipoatrofia	59
5.5.	Frecuencia de Síndrome de Lipodistrofia según esquema TARV	60
6.	Discusión	61
7.	Conclusiones	65
8.	Recomendaciones	67
9.	Aportes	69
10.	Referencias bibliográficas	71
11.	Anexos	83

1. INTRODUCCIÓN

En Guatemala la prevalencia de SIDA es alta (53 por 100.000 habitantes, en 2008), con cifras que superan los 100 casos por 100.000 habitantes en los grupos de alto riesgo como los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres (HSH) y las trabajadoras comerciales del sexo (TCS)⁽¹⁾. La transmisión es preponderantemente sexual. ⁽¹⁾ La epidemia está concentrada en el grupo de edad de 20 a 39 años (67% de los casos) y particularmente en grupos de alto riesgo (prevalencias de infección por VIH de 11,5% en HSH y entre 5-10 % en TCS). ⁽²⁾

El departamento de Guatemala ya no es el más afectado, otros 7 departamentos del país (30% del territorio nacional) concentran el 75% de los casos de SIDA. ⁽³⁾ Se concentra en ciertas áreas, pero se considera generalizada en algunas regiones. Geográficamente está concentrada 16 departamentos los cuales son: Izabal, Suchitepéquez, Escuintla, Guatemala, Retalhuleu y Quetzaltenango, que aportan el 77% de los casos SIDA. Además, Guatemala recibe el flujo de migrantes provenientes de otros países centro y sudamericanos que pasan por la ruta de la costa sur con rumbo a México y Estados Unidos. ⁽⁴⁾

Según un estudio del Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica divulgado por la agencia de noticias mexicana Notimex, Guatemala tiene 118 mil personas viviendo con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). ⁽⁵⁾

Debido al alto índice de personas viviendo con VIH en Guatemala y las estadísticas reportadas, la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt recibe la mayor afluencia de personas infectadas con VIH en el país. Siendo actualmente 5000 personas infectadas que asisten regularmente a sus citas de control y que reciben Tratamiento Antirretroviral. Además cada año se adhieren 600 nuevos pacientes al tratamiento los cuales son de reciente diagnóstico. ⁽⁴⁾ Desde 1992 la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, inicia el programa de atención a pacientes infectados con VIH, luego en 1996, da inicio al programa de Tratamiento Antirretroviral a estos pacientes. Desde entonces la Clínica se independiza y se reestructura contando para entonces con áreas de atención de Nutrición, Psicología, Farmacia, Laboratorio y Clínica.

La necesidad de realizar este estudio, radica en que todos los pacientes reciben atención integral pero no se han tomado en cuenta las consecuencias que a largo plazo tiene el tratamiento, y que pueden ser causantes de otras patologías asociadas que deteriorarán aún más el estado de salud y calidad de vida de estas personas.

En un estudio realizado en Sidney, Australia en el año 2010; se concluye que el 64% de los pacientes evaluados, los cuales recibieron Tratamiento Antirretroviral con Inhibidores de la Proteasa durante una mediana de 13.9 meses presentaron Síndrome de Lipodistrofia. Esto asociado mayormente al uso de Indinavir en un 35%, seguido de Ritonavir-Saquinavir con 21%. ⁽⁶⁾

Otro estudio realizado en el año 2002, en Alemania publicó una prevalencia del 34% de Síndrome de Lipodistrofia en pacientes que tenían 3 años de recibir tratamiento antirretroviral, y de los cuales la dos terceras partes tomaban inhibidores de las proteasas. ⁽⁷⁾

El estudio realizado en pacientes italianos durante septiembre 1999 a marzo de 2000 en donde se incluyeron 655 pacientes con diagnóstico de infección por VIH y tratamiento antirretroviral. Se llegó a la conclusión, que las alteraciones del tejido adiposo tienen una muy alta incidencia en pacientes que llevaban 2 años de Tratamiento Antirretroviral de primera línea. El uso de los Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (NRTI), particularmente estavudina, se relacionan con el Síndrome de Lipoatrofia y la adición de un Inhibidor de la Proteasa (IP) en el régimen de los pacientes que han recibido previamente 2 NRTI aumenta el riesgo significativamente de alteraciones morfológicas. ⁽⁸⁾

En el estudio realizado en el año 2001 en Canadá que tomó como muestra a 1035 pacientes infectados con VIH que están bajo Tratamiento Antirretroviral; reporta una prevalencia de Síndrome de Lipodistrofia de 50%, dentro de esta el 84% usaba Inhibidores de la Proteasa; un 99.2% utilizaba Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa. ⁽⁹⁾

Un estudio del año 2002, realizado en Suiza en 4641 pacientes de los cuales 3564 recibían Tratamiento Antirretroviral. Durante las cuatro semanas de recolección de datos 1359 pacientes que recibían tratamiento fueron evaluados y 578 (43%) de ellos presentaban al menos un signo de distribución anormal de tejido adiposo. ⁽¹⁰⁾

Otro estudio realizado en México, país con condiciones semejantes a las del nuestro, en 2008; el cual fue publicado con el título "Síndrome de Lipodistrofia en Pacientes con Infección por VIH que reciben Tratamiento Antirretroviral": tomó como muestra a 123 pacientes que llevaban por lo menos un año de Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA); de los cuales el 11% refirió haber notado adelgazamiento de las extremidades, 21% adelgazamiento de la cara, 43% aumento del perímetro abdominal, 10% aumento de la grasa en la región dorsocervical, 19% aumento en la prominencia de las venas de los brazos, 20% aumento de la prominencia de las venas de los muslos, lo que resultó en una prevalencia del síndrome de 16%. ⁽¹¹⁾

Este estudio responde a las interrogantes: ¿Cuál es la descripción del Síndrome de Lipodistrofia en los pacientes con infección por VIH que reciben Tratamiento Antirretroviral, que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt?, ¿En qué sexo, rango etario y en qué departamento del país se presenta con mayor frecuencia el síndrome?, ¿Cuál es el esquema de tratamiento antirretroviral que más se asocia al apareamiento del síndrome y cuánto tiempo se tiene de recibirlo?; para lo cual se realizó una investigación descriptiva transversal en 500 pacientes que asistieron a su cita de consulta durante los meses de mayo y junio a la citada clínica y que al momento del estudio presentaban diferentes intervalos de tratamiento recibido; en quienes se realizó las distintas técnicas de evaluación clínica para definir el diagnóstico.

Los principales resultados obtenidos en el presente estudio, se resumen en una prevalencia del Síndrome de Lipodistrofia del 20%, en la cual se obtuvieron pacientes de predominio masculino (67%), en una relación de 2:1. Las personas procedentes del departamento de Guatemala fueron las que presentaron mayor asociación al Síndrome y referencia al esquema de tratamiento antirretroviral y el tiempo de recibido se pudo evidenciar que la mayor parte de casos se documentaron en pacientes que han recibido sólo esquemas de primera línea (65%) y por más de 24 meses (70%).

La mayor frecuencia de desarrollo del síndrome se evidenció en pacientes comprendidos entre los 44 y 65 años de edad (39%).

2. OBJETIVOS

2.1. General

- Describir el Síndrome de Lipodistrofia en pacientes con diagnóstico de infección por VIH que reciben Tratamiento Antirretroviral, que consultan a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt durante el período de mayo a junio 2011.

2.2. Específicos

- Proponer los criterios para definir el diagnóstico de Síndrome de Lipodistrofia asociado a infección por VIH.
- Definir cuál es el sexo, en qué rangos etarios y en qué departamento del país se presenta con mayor frecuencia el Síndrome de Lipodistrofia en pacientes con diagnóstico de infección por VIH.
- Determinar la prevalencia de Síndrome de Lipodistrofia en pacientes con diagnóstico de Infección por VIH en estado basal, y con Tratamiento Antirretroviral durante 12, 24 y 36 meses.
- Establecer el esquema de Tratamiento Antirretroviral usado por pacientes con diagnóstico de Infección por VIH con mayor asociación a Síndrome de Lipodistrofia.
- Caracterizar los hallazgos clínicos (morfológicos y de laboratorio) más comunes que se asocian al Síndrome de Lipodistrofia en los pacientes con diagnóstico de Infección por VIH.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Contextualización del Área de Trabajo:

Historia:

La Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt es la División de Seguimiento por Consulta Externa de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala. ⁽¹²⁾

Nació en los años 70 como una necesidad para brindar seguimiento a los pacientes del Departamento de Traumatología y Ortopedia con problemas infecciosos tales como: Osteomielitis aguda y crónica y Artritis séptica. Funcionó de esta manera hasta finales de la década de los 80, dando consulta una vez por semana. En agosto de 1989 sin una sede fija inicia el diagnóstico y seguimiento de personas infectadas con el Virus de Inmunodeficiencia Humana que se empezaban a detectar esporádicamente en los servicios de encamamiento general del Departamento de Medicina Interna. ⁽¹²⁾

Funcionó de esta manera hasta finales del año 1992, cuando dado el crecimiento de la epidemia y de la demanda de atención, se inició un proyecto de Atención y tamizaje voluntario como un Programa conjunto de la entonces: Asociación Guatemalteca para la Prevención y Control del SIDA (AGPCS), con el financiamiento del Proyecto de Atención Materno-infantil (PAMI), que era auspiciado por la Agencia para el Desarrollo Internacional (AID) de Estados Unidos y el cual se desarrollaba simultáneamente en el Hospital General San Juan de Dios. ⁽¹²⁾

Este proyecto funciona de 1993-1995, periodo durante el cual se desarrollaron muchas actividades conjuntas entre ambas clínicas. A partir de 1996 la Clínica de Enfermedades Infecciosas con ayuda del Patronato de Asistencia Social del Hospital Roosevelt y el Programa Nacional de SIDA, inicio su actividad de manera independiente en el espacio físico de la Consulta externa II, en el área física donde funciona actualmente la toma de muestras del Departamento de Laboratorios clínicos para los servicios médico-quirúrgicos. (Clínica Numero 8).

⁽¹²⁾

A partir del año 2000 con el apoyo de las autoridades hospitalarias y el Patronato de Asistencia Social se traslado al área actual de Consulta Externa Numero 1, en la Clínica Numero 17, en donde funcionó hasta el mes de octubre del año 2007. ⁽¹²⁾

En el año 1999 se inicio la participación del equipo médico y paramédico en estudios de investigación clínica para el tratamiento de infecciones fúngicas, particularmente Cándida y Criptococo, así como en dos proyectos de investigación con antirretrovirales que se han constituido en las primeras experiencias de manejo de antirretrovirales en el país. ⁽¹²⁾

En el año 2000 se inicio conversaciones con la organización de ayuda humanitaria: Médicos sin Fronteras Suiza, para brindar acceso a Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia en el Contexto de Atención Integral, el cual ha dado acceso hasta la fecha a tratamiento a 100 pacientes, con un límite en 130. Esta colaboración permitió mejorar la calidad de vida de muchos enfermos de SIDA, que de otra manera habrían fallecido. ⁽¹²⁾

El Programa contempla el acceso a medicamentos para la Prevención primaria y secundaria de la mayoría de las Infecciones Oportunistas que aquejan a esta población. El periodo de colaboración de Médicos sin Fronteras permitió entre 2001-2004 y un tiempo de transición de apoyo logístico 2004-2005, brindar acceso a la terapia antirretroviral a más de 650 personas, de las cuales 525 estaban vivas al momento del traspaso de responsabilidades al Hospital, al Ministerio de Salud y Programa Nacional de SIDA. ⁽¹²⁾

Además de la Infección por VIH, la clínica atiende a personas con Infecciones crónicas serias que requieren manejo más especializado, tales como: Osteomielitis agudas y crónicas, Artritis sépticas, Hepatitis virales agudas y crónicas, Micosis sistémicas fuera del contexto de la Infección VIH, Infecciones de Transmisión sexual y Tuberculosis complicadas. En el año 2002 se ha iniciado el seguimiento y tratamiento de la Enfermedad de Chagas en un Proyecto conjunto con la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Programa de Vectores del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. El apoyo de la Oficina Sanitaria Panamericana con proyectos que han fortalecido el diagnostico microbiológico de las principales infecciones oportunistas que afectan a las personas que viven con VIH, ha contribuido con los esfuerzos locales tanto de la Unidad de

Enfermedades Infecciosas del Departamento de Medicina, como de la Sección de Microbiología del Departamento de Laboratorios Clínicos, a mejorar el pronóstico de las personas afectadas por infecciones serias provocadas por *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Micobacterium tuberculosis*, y proveer a médicos, químicos biólogos, patólogos clínicos y farmacéuticos, en formación a desarrollar experiencia clínica en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos enfermos.⁽¹²⁾

La demanda de atención ha tenido un crecimiento tan grande, que ya para el año 2004, y como beneficiarios del Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, La Malaria y la Tuberculosis, Guatemala como país por medio de un tipo de organización bastante innovador dentro de la salud en el país, pues ha permitido estar en la misma mesa de negociaciones, tanto a quienes ejecutan las acciones como a la representación del Despacho del Ministro de Salud Pública, como a los directores de los Programas Nacionales de ITS-VIH-SIDA, al de Tuberculosis y al de Vectores, lográndose hasta ahora, ser uno de los países más exitosos en la implementación de la propuesta de SIDA, la cual inició en el año 2008, su cuarto año de trabajo.⁽¹²⁾

Dado el nivel de especialización que se ha generado en la Clínica, ahora es centro de enseñanza para personal de salud que brindara atención en otras áreas del país como en Centroamérica.⁽¹²⁾

Se participa en múltiples actividades de formación de personal de salud, tanto a nivel del Hospital como de otras instituciones, a través de pláticas, cursos o bien con el desarrollo de trabajos de tesis de graduación, que aportan datos que de otra manera no podrían realizarse, incluyendo los proyectos mas recientes de: Evaluación de pruebas rápidas para el desarrollo del algoritmo nacional de diagnóstico con la Universidad del Valle y CDC con el Programa Nacional de SIDA y la Prevalencia de Enfermedad de Chagas en pacientes con Infección VIH. Se han desarrollado múltiples investigaciones durante este periodo que han sido presentadas en Congresos internacionales como: Congreso Panamericano de Infectología, ICAAC (Intersciences Congreso on Antimicrobial Agents and Chemotherapy) de Estados Unidos, Internacional AIDS Society (IAS) y el Congreso de la ISID (Internacional Society of Infectious Diseases), así como Congresos local y regionales como el CONCASIDA (Congreso Centroamericano y del Caribe de SIDA).⁽¹²⁾

El Proyecto de Prevención de la Transmisión Vertical del VIH con patrocinio de UNICEF y APRESAL (Unión Europea), nos permitió ofrecer el tamizaje voluntario gratuito y confidencial a las mujeres que llegan a la Consulta Prenatal del Hospital Roosevelt y la Maternidad Periférica de la zona 19 en sus inicios en el año 2002-2003. Este Programa ha funcionado ininterrumpidamente desde agosto del 2002 en la Consulta Prenatal de Hospital Roosevelt, extendiéndose a otros 9 Hospitales Departamentales desde el segundo semestre del año 2005, ofreciendo de manera voluntaria y gratuita el tamizaje de VIH, Hepatitis B y Sífilis a todas las mujeres que llegan a la Consulta prenatal de los centros incluidos. ⁽¹²⁾

Se ha desarrollado a partir de Agosto del año 2006 el mismo tamizaje en la Sala de Emergencias de la Maternidad de Hospital Roosevelt, pudiendo afirmar que en la institución tenemos acceso universal al tamizaje de VIH en la población materno infantil, especialmente si tomamos en cuenta que se amplió el tamizaje en niños a la Emergencia de Pediatría a partir de septiembre del año 2007. Estas intervenciones tienen por objeto el brindar el diagnostico más temprano posible a esta población, y evitar que tengan un impacto negativo, tanto a nivel familiar, como comunitario y de Salud Publica. Estos Programas de Atención y diagnostico en la población Materno Infantil, han recibido un apoyo irrestricto de UNICEF y el Patronato de Asistencia Social del Hospital Roosevelt. ⁽¹²⁾

Finalmente en lo referente a la formación de recurso humano, la participación del personal profesional de la clínica ha llegado a un punto de especialización y continua en constante desarrollo, participando como co-organizadores y cofundadores de los Diplomados de Atención Integral del VIH-SIDA, conjuntamente con la Fundación Preventiva del SIDA, en el periodo 2003-2007, estando a partir del año 2008 ya en capacidad de desarrollar los cursos localmente desde el Hospital. Sirve también como sitio de pasantías de capacitación para personal de Salud tanto profesional como técnico de otras instituciones, pero con énfasis en los Departamentos. ⁽¹²⁾

La función de centro de referencia de tercer nivel, para los casos de mayor complejidad, le ha permitido transformarse en una clínica con capacidad de entrenar tanto a personal de salud de pregrado como de postgrado, así como participar en investigaciones de tipo clínico y epidemiológico, para todas las

aéreas de las ciencias de la Salud, brindando a finales del año 2010 tratamiento ARV a mas de 3,800 personas y seguimiento a mas de 1,000 mas, con infección VIH u otras infecciones crónicas, que requieren de manejo multidisciplinario.⁽¹²⁾

Se cuenta ahora con las facilidades de diagnostico de laboratorio molecular, tanto en el área de cargas virales para VIH, Hepatitis B y C, así como de citometría de flujo, PCR en tiempo real para el diagnostico de coinfecciones virales en personas viviendo con VIH, o con otras causas de inmunodeficiencia; microbiología avanzada para el diagnostico de infecciones fúngicas, bacterianas y micobacterianas sistémicas, y en el ultimo trimestre del 2010, la implementación del laboratorio de genotipaje para la determinación de mutantes de resistencia a los antirretrovirales.⁽¹²⁾

Misión:

Prestar la atención integral debida a las personas que sospechan que tienen o que viven con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana y a los que padecen de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, de forma oportuna y científica contando para ello con el personal capacitado y especializado, para mejorar la salud de las mismas, brindando una mayor esperanza de vida y optimizar los recursos disponibles para mejorar la calidad de atención.⁽¹²⁾

Realizar las gestiones necesarias para la adquisición de donantes de medicamentos para los pacientes que viven con el VIH y/o que padecen de SIDA y otras enfermedades infecciosas crónicas que requieren de un enfoque multidisciplinario.⁽¹²⁾

Desarrollar un sistema de registro de datos que identifique adecuadamente el comportamiento de los casos y de respuesta a las necesidades de información sobre el avance de la epidemia brindando oportunidad de identificar adecuadamente formas de prevención primaria y secundaria y que permita una administración de la clínica de forma moderna, humana, académica y ágil.⁽¹²⁾

Visión:

Contar con un ambiente específico, adecuado, moderno y con el personal especializado, capacitado y necesario para prestar la atención integral con calidad, oportunidad y confiabilidad a pacientes que viven con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana y a los que padecen de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, brindándoles de forma personalizada las indicaciones necesarias para poder vivir con su enfermedad, proporcionando de forma científica y protocolizada los tratamientos necesarios para mejorar y mantener su estado de salud. ⁽¹²⁾

Organización y Recurso Humano:

Dentro de la organización general de la Clínica de Enfermedades Infecciosas, se cuenta en primera línea con el distinguido Doctor Carlos Rodolfo Mejía Villatoro, quien es el Coordinador General y Jefe de la Clínica. Además de ser el fundador y ente principal en el manejo de la Clínica; siempre está a la vanguardia de los avances respecto a tratamiento y manejo de todas las enfermedades infecciosas que son tratadas en las instalaciones de la clínica y organizando actividades de enseñanza-aprendizaje para el personal que la conforma. ⁽¹²⁾

Se cuenta con seis médicos internistas que son los encargados de brindar atención en la consulta externa, respeto al manejo, tratamiento y seguimiento de los pacientes que consultan. También participan en todas las actividades de la Clínica los cuatro residentes del programa de posgrado de Infectología del Hospital Roosevelt. ⁽¹²⁾

Además existen dos médicos pediatras, encargados del control y seguimiento de los pacientes pediátricos; una gineco-obstetra para seguimiento óptimo de los programas de atención materno-infantil. ⁽¹²⁾

Existen dentro del equipo de trabajo: un epidemiólogo encargado del manejo de las estadísticas de atención, doce enfermeros, dentro de los cuales hay profesionales y auxiliares, los que están distribuidos según programas en el cuidado de pacientes adultos, pediátricos, emergencias, consejería, programa de tuberculosis. Dentro del personal de laboratorio se cuenta con dos químicas biólogas, y doce personas más que comprenden técnicos, asistentes, y

coordinadores; los cuales tienen a su cargo la realización de los múltiples estudios que se hacen periódicamente a los pacientes. ⁽¹²⁾

En el área de microbiología se cuenta con cinco personas que realizan las pruebas que se requieran. ⁽¹²⁾

Tratando el tema de calidad de vida y salud mental, la Clínica cuenta con atención por parte de cinco psicólogas y dos educadoras comunitarias, las cuales tienen la función de brindar atención y apoyo psicológico a todos los pacientes que son diagnosticados y tratados en la clínica. ⁽¹²⁾

Para el manejo integral de todos los tratamientos que se brindan en la clínica, ya sean antirretrovirales o para antibioticoterapia para enfermedades infecciosas y/o oportunistas, se cuenta con el área de farmacia, la cual es liderada por una coordinadora, subcoordinadora y cuatro químicos farmacéuticos, además de dos asistentes, 3 técnicos y un bodeguero. ⁽¹²⁾

Participan también 3 trabajadoras sociales, las que se distribuyen en atención a las áreas de adultos y pediatría. Y por último para dar una atención integral, abarcando todos los aspectos de importancia, se cuenta con 4 nutricionistas, las que se encargan del seguimiento de los pacientes referente a constitución física, manejo de dieta y ejercicio tanto del área de adultos como de pediatría. ⁽¹²⁾

3.2. Síndrome de Lipodistrofia Asociado a Infección por VIH:

Lipodistrofia es el nombre que se le da a una serie de cambios en la redistribución de las grasas corporales, bien sea en la forma constitucional del cuerpo o en los lípidos sanguíneos. "Lipo" se refiere a las grasas y "distrofia" quiere decir "crecimiento anormal". ⁽¹³⁾

Los síndromes lipodistróficos son un raro y heterogéneo grupo de trastornos congénitos y adquiridos, que se caracterizan por la atrofia del tejido adiposo, habitualmente de la grasa subcutánea y, en ocasiones, de la visceral. Esta atrofia puede ser parcial o completa. Clínicamente la forma grave se presenta con resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipemia importante (fundamentalmente hipertrigliceridemia), enfermedad hepática progresiva y un aumento del gasto metabólico basal. En algunos de los trastornos se puede observar también una acumulación aparente de grasa en otras regiones corporales. La extensión de la pérdida de tejido adiposo se ha correlacionado con la gravedad de las anomalías clínicas presentes en dichos síndromes. ⁽¹⁴⁾

La clasificación de las lipodistrofias más aceptada distingue dos formas fundamentales: las familiares o congénitas y las adquiridas. Éstas, a su vez, pueden ser parciales o completas, según la extensión de la lipoatrofia. De todas ellas, la que más interés suscita en la actualidad es la lipodistrofia asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-LD), por lo que le dedicaremos gran parte de este trabajo. ⁽¹⁴⁾

Los pacientes con infección por el VIH presentan, a lo largo de su evolución, gran cantidad de situaciones que pueden alterar su bienestar y su calidad de vida. Hasta la fecha se han solucionado muchos de los efectos secundarios que los nuevos tratamientos antirretrovirales han producido, siendo escasos y bien controlados. ⁽¹⁴⁾ Las personas seropositivas a VIH afrontan numerosos retos en cuanto al manejo de su salud se refiere; algunos de los cambios más inquietantes son los visibles en la forma y apariencia del cuerpo. Aunque ciertos aspectos de este fenómeno de la lipodistrofia se observaron en los primeros años de la epidemia, han aumentado su incidencia en el uso más amplio de las terapias contra el VIH que utilizan una combinación de tres medicamentos. ⁽¹³⁾

Con la llegada de los inhibidores de la proteasa se abrió un nuevo capítulo a la hora de tratar a estos pacientes, consiguiéndose una eficacia virológica

importante, que llevó a aumentar la duración y la calidad de su vida. Sin embargo, pasado un tiempo, han aparecido algunos efectos secundarios, más difíciles de controlar, como es el caso de la lipodistrofia asociada al tratamiento con inhibidores de la proteasa. Este fenómeno es muy variable según las series consultadas, pero de forma general oscila entre un 5 y un 68%.⁽¹⁴⁾

Las alteraciones bioquímicas de la homeostasis lipídica (hipertrigliceridemia), aumento del gasto de energía en reposo, pérdida de masa proteica, depleción de ácidos grasos esenciales y la caquexia en las fases avanzadas de la enfermedad (Wasting syndrome), eran hallazgos bien conocidos desde el inicio de la epidemia por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).^(15,16,17)

En junio de 1997 la FDA publicó un informe advirtiendo de un acumulo de casos inesperados de diabetes mellitus e hipertrigliceridemia en pacientes que habían iniciado tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP)⁽¹⁸⁾. En el año siguiente, tras la publicación de múltiples casos aislados, se describe un síndrome de alteración de la distribución de la grasa corporal caracterizado por pérdida de la grasa periférica, adiposidad central, elevación de los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol, resistencia periférica a la insulina y ocasionalmente diabetes tipo 2. Debido a la relación temporal con el inicio de la terapia con IP, este síndrome al que se le ha denominado "lipodistrofia", se relacionó con el uso de dichos fármacos^(6,19,20,21).

Publicaciones ulteriores han puesto de manifiesto que dicho síndrome no puede relacionarse exclusivamente con el tratamiento con IP, ya que se ha descrito también en pacientes naive o tratados solo con análogos de los nucleósidos (ITIAN)⁽²²⁾.

En la actualidad parece que la lipodistrofia es un cuadro heterogéneo integrado al menos por tres síndromes distintos; 1º cuadro de lipoatrofia por depleción de grasa subcutánea periférica, 2º síndrome de redistribución grasa con obesidad central caracterizada por descenso de la grasa subcutánea y aumento de la grasa visceral y 3º depósito de grasa visceral y lipoatrofia periférica⁽²³⁾.

La incidencia actual de lipodistrofia en pacientes en tratamiento con TARGA oscila entre el 17 y 49%. Estas amplias diferencias derivan de la falta de homogeneidad en la definición de casos, y en estar basadas en estudios de

cohorte con diferentes tratamientos y duración variable del seguimiento ^(24,25). En cualquier caso, es un hecho que la incidencia es alta y aumenta a medida que lo hace la exposición al tratamiento antirretroviral. Martínez et al ⁽⁸⁾, comunicaron que la incidencia acumulada de lipodistrofia en pacientes con 24 meses de tratamiento con TARGA era del 23%, y que cada 6 meses adicionales de tratamiento suponían un incremento de riesgo del 45%.

Aunque solo algunas personas con VIH o en tratamiento contra el VIH desarrollan lipodistrofia; la frecuencia real en la que se presenta es aún desconocida y afecta tanto a hombres como a mujeres. ⁽¹³⁾

3.2.1. Etiopatogenia de la lipodistrofia

La patogenia de las alteraciones metabólicas asociadas al tratamiento antirretroviral (TARV) es desconocida. No está claro si los cambios morfológicos y analíticos ocurren como un efecto directo de los fármacos antirretrovirales, o bien si aparecen porque el tratamiento ha logrado que los enfermos sobrevivan hasta un punto en que se desarrollan alteraciones por efecto de la propia infección por el VIH.

Se han formulado varias hipótesis para tratar de explicar su origen y es posible que sean diversos los factores implicados. Entre los cuales se tienen los fármacos antirretrovirales (inhibidores de la proteasa, análogos de los nucleósidos, duración del tratamiento), factor de necrosis tumoral alfa, receptor beta-3-adrenérgico, infección por el VIH, sexo, dieta, bajo peso. ⁽²⁶⁾

Los factores patogénicos involucrados hasta el momento se pueden agrupar en dos grupos: ambientales y genéticos. Entre los factores ambientales cabe destacar la infección por el VIH, la dieta, el ejercicio físico y la administración de fármacos, ya sean inhibidores de la proteasa, o de análogos de los nucleósidos. Como factores genéticos, los polimorfismos en el gen de receptor beta-3 adrenérgico y en el gen del transportador de glucosa ^(14,27).

La primera hipótesis denominada de Carr trata de relacionar el desarrollo de la lipodistrofia en pacientes con el VIH con la utilización de inhibidores de la proteasa ⁽⁶⁾. Se basa en la similitud entre la proteasa del VIH y diferentes proteínas humanas. Existe una homología del 60% entre la proteasa del VIH y

dos de ellas: la proteína relacionada con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LRP) y la proteína citoplasmática de unión al ácido retinoico tipo 1 (CRABP-1). La LRP es una proteína de la membrana del hepatocito y del endotelio capilar que actúa como receptor en la captación de quilomicrones y partículas ricas en triglicéridos de origen postprandial. Su inhibición parcial por los inhibidores de la proteasa podría elevar los niveles de lípidos en sangre. Además, la acción de la CRABP1 en el adipocito consiste en presentar el ácido retinoico al citocromo P-450, en la vía de producción de ácido cis-9-retinoico en el núcleo celular, el cual es anti-apoptótico y favorece la diferenciación de aquellas células. Por tanto, los inhibidores de la proteasa al bloquear la unión del ácido retinoico a la proteína CRABP-1, inhibirían la formación del ácido cis-9-retinoico, con lo que se estimularía la apoptosis de los adipocitos periféricos impidiendo su diferenciación ^(28,29). Ello llevaría a la consiguiente atrofia del tejido adiposo, característica del síndrome lipodistrófico. Sin embargo, esta teoría no puede explicar aquellos casos de lipodistrofia que aparecen en pacientes infectados por el VIH que nunca han recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa ^(14,30) y otros porque no se demuestra similitud estructural entre el CRABP-1 y la proteasa del VIH mediante cristalografía tridimensional ⁽³¹⁾.

Caron et al ⁽³²⁾ estudiaron una línea celular de adipocitos (3T3-F442A) expuestos a inhibidores de la proteasa y demostraron alteraciones nucleares debidas a defectos de la maduración, organización y estabilidad de la lamina A/C, lo que originó una inadecuada diferenciación de las células grasas por alteración (localización nuclear) de la proteína tipo 1 de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP-1, de sterol regulatory element-binding protein-1). Los cambios ocurrieron con indinavir y nelfinavir, pero no con amprenavir. La proteína SREBP regula los valores intracelulares y plasmáticos del colesterol y de los AG. Se encuentra en el retículo endoplásmico y sufre un proceso de escisión proteolítica para liberar un factor de transcripción activo que se transloca al núcleo celular (nSREBP). En las células de mamíferos se han identificado 3 formas de SREBP: las formas SREBP-1a y 1b inducen la síntesis de AG por la regulación al alza de la expresión de la sintetasa de AG e inhiben la expresión de la leptina, y la forma SREBP-2 regula al alza la expresión del gen de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) sintetasa. Los inhibidores de la proteasa ritonavir y saquinavir inhiben la degradación de las nSREBP 1 y 2, que se acumulan en el núcleo, y dan lugar a un aumento de la biosíntesis de

AG y colesterol (y, consecuentemente, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia)^(33,34).

Los inhibidores de la proteasa también pueden inhibir la degradación de la apolipoproteína B en el proteasoma, fenómeno que conduce a un aumento de los valores plasmáticos del colesterol transportado por las LDL y las lipoproteínas de muy baja densidad ^(34,35).

Más controvertido es el efecto de los inhibidores de la proteasa sobre el receptor CD36. Dressman et al ⁽³⁶⁾ han planteado que los inhibidores de la proteasa pueden promover la aterosclerosis mediante la inducción de la expresión del gen del CD36 en macrófagos ⁽³⁷⁾. Sin embargo, otro estudio había detectado que los inhibidores de la proteasa hacían descender los valores de CD36 en monocitos ⁽³⁸⁾. Es posible que estos fármacos presenten efectos opuestos sobre la expresión del CD36 en monocitos y macrófagos. La regulación a la baja de la expresión del CD36 en monocitos puede ocasionar hiperlipemia e insulinoresistencia, mientras que la regulación al alza en macrófagos puede promover la formación de células espumosas y la aterosclerosis.

Tong et al ⁽³⁹⁾ demostraron que la exposición al VIH-1 estimula los adipocitos humanos y éstos secretan adiponectina; también demostraron que los valores de adiponectina de los pacientes infectados por el VIH-1 con lipodistrofia son menores que en los sujetos sin alteraciones en la distribución grasa. Los valores de adiponectina plasmática están reducidos un 40% en los pacientes infectados con el VIH-1 que reciben TARV de gran actividad comparados con los pacientes infectados sin lipodistrofia, como también existe una reducción mayor del 50% en la expresión genética de la adiponectina en el tejido graso subcutáneo; por otra parte, existe un incremento de la expresividad genética de determinadas citocinas (TNF- α , IL-6 y IL-8), lo que apuntaría a un efecto inhibitor del gen regulador de estas IL sobre el que regula la síntesis de adiponectina; esto explicaría sus valores plasmáticos disminuidos en los pacientes infectados con el VIH-1 y lipodistrofia⁽⁴⁰⁾. El tratamiento con adiponectina de ratones a los que se provoca dislipemia con ritonavir mejora los parámetros lipídicos ⁽⁴¹⁾ como evidencia del papel protagónico de la carencia de adiponectina en el trastorno metabólico. La capacidad de la adiponectina de reducir la síntesis de AG y de triglicéridos inducida por ritonavir y de incrementar la combustión de AG en el hígado, aunque no modifica la síntesis de colesterol, hace pensar que la

hipoadiponectinemia es parcialmente causante del trastorno metabólico inducido por los inhibidores de la proteasa en la infección por el VIH-1⁽⁴²⁾.

Una vía alternativa por la que algunos inhibidores de la proteasa pueden provocar lipodistrofia y alteraciones metabólicas es disminuyendo el aclaramiento de triglicéridos por la lipoproteinlipasa⁽⁴³⁾, alterando la captación de AG por el tejido adiposo⁽⁴³⁾ y aumentando la producción de radicales libres del oxígeno a partir de macrófagos y adipocitos⁽⁴⁴⁾. Por último, los inhibidores de la proteasa inducen resistencia a la insulina mediante la inhibición potente y selectiva de la actividad del transportador 4 de glucosa⁽⁴⁵⁾. La sustitución del inhibidor de la proteasa por fármacos de otra clase revierte dicha alteración⁽⁴⁶⁾.

Esto ha impulsado el interés por buscar otros mecanismos que explicaran la patogenia del síndrome. De esta forma, Brinkman et al⁽⁴⁷⁾ enunciaron en 1999 una nueva hipótesis que se basaba en el efecto inhibitor de los análogos de los nucleósidos (NRTI) en la replicación del ADN viral. Se fundamentaban en la similitud entre la lipodistrofia observada en los pacientes infectados por el VIH y la de los pacientes que sufren el síndrome de Madelung, ya que en ambas situaciones existe una alteración mitocondrial⁽⁴⁷⁾. La disminución de la lipólisis, en los adipocitos de la grasa parda localizada en el abdomen, ricos en mitocondrias, podría ser la causa de la acumulación de la grasa visceral abdominal. La pérdida de grasa subcutánea en la cara y las extremidades podría estar determinada por un factor mitocondrial inductor de apoptosis. Los análogos de nucleósidos inhiben la ADN polimerasa gamma mitocondrial y, como consecuencia, se producen mutaciones en el ADN mitocondrial, disminuye el contenido de ADN mitocondrial y se altera el funcionamiento de la cadena respiratoria mitocondrial conduciendo al incremento del catabolismo y de la apoptosis en el tejido adiposo periférico y a alteraciones en la diferenciación del tejido graso pardo^(9,47). Aunque en un principio no se incluyó a los adipocitos como dianas preferentes de la toxicidad mitocondrial, recientemente se ha verificado el papel de la mitocondria en los adipocitos de la grasa blanca como base molecular de la lipoatrofia asociada a los análogos de nucleósidos⁽⁹⁾. En sujetos con lipoatrofia la depleción del ADN mitocondrial en adipocitos se asocia a descenso en el adenosintrifosfato⁽⁴⁸⁾. Además, la disfunción mitocondrial puede dar lugar a diferentes cuadros clínicos, atribuidos a distintos NRTI, tales como neuropatía, miopatía, anemia, esteatohepatitis, miocardiopatía, pancreatitis, pancitopenia, acidosis láctica y esteatosis hepática que están mediados por

toxicidad mitocondrial ^(49,50,51). De ellos, el que más se ha relacionado con la pérdida de masa grasa subcutánea ha sido la estavudina (d4T) ⁽⁵²⁾, mientras que la lamivudina (3TC) se ha relacionado con redistribución de la grasa en el sexo femenino ⁽⁵³⁾.

Con respecto a los inhibidores de la retrotranscriptasa no nucleósidos, se sabe que tanto la nevirapina como el efavirenz se asocian a elevación del colesterol HDL y, sólo en el caso del efavirenz, a incrementos del colesterol total ^(54,55). Por otro lado, se ha detectado un número creciente de pacientes en tratamiento con efavirenz en quienes aparecía ginecomastia ⁽⁵⁶⁾, y se ha postulado como mecanismo patogénico la restauración inmunitaria ⁽⁵⁷⁾. Sin embargo, aunque existen estudios que relacionan la ginecomastia con la toma de efavirenz ⁽⁵⁸⁾, en otros no se detecta tal asociación, y sí se asocia la ginecomastia con el hipogonadismo ⁽⁵⁹⁾.

Muchos han sido los factores que se han considerado en los estudios, tanto prospectivos como retrospectivos, realizados en pacientes infectados por VIH para intentar alcanzar una conclusión firme sobre cuales de ellos tiene mayor efecto en la alteración de la distribución del tejido graso, que cada vez con mayor frecuencia se observa en esta población. Los que han sido evaluados de forma más estrecha han sido los fármacos antirretrovirales y, dentro de ellos, los inhibidores de la proteasa, pero también han sido considerados la carga viral, el estado inmunológico de los pacientes, la duración de la infección, el tiempo durante el que han estado sometidos a tratamientos específicos, las características socioeconómicas, el uso de terapias alternativas, el grupo étnico, el sexo, etc. Los cuales son los factores asociados al enfermo.

En la revisión que Muñoz ⁽⁶⁰⁾ realiza menciona que los factores relacionados con el hospedador pueden ser tanto o más importantes que la medicación antirretroviral en la patogenia de la lipodistrofia. Por lo cual se hará mención de la misma.

Entre los factores dependientes del hospedador cabe destacar la edad (mayor riesgo en los pacientes de mayor edad) y el índice de masa corporal previo al inicio del tratamiento (a menor índice, mayor riesgo de lipoatrofia) ⁽⁶¹⁾.

En cuanto a la situación inmunitaria del hospedador, Lichtenstein et al ⁽⁶²⁾ encontraron que el 13,1% de los 337 pacientes que participaron en el estudio HOPS desarrollaron lipodistrofia en los 21 meses siguientes al inicio del estudio, siendo más frecuente en los sujetos con una peor situación inmunitaria (un 3,3% de lipoatrofias cuando la cifra de linfocitos CD4 estaba por encima de 350 células y un 30,8% cuando la cifra de CD4+ era menor de 200 células).

En 1995 se describió una mutación del gen del receptor adrenérgico $\beta 3$ (sustitución de arginina por triptófano en el codón 64 o Trp64Arg) asociada a obesidad troncular y resistencia a la insulina ⁽⁶³⁾. Cabe recordar que el receptor betaadrenérgico se expresa en los adipocitos y se halla involucrado en la lipólisis (grasa blanca) y en la termogénesis (grasa parda), y que, al menos en el plano teórico, el déficit de la actividad de dicho receptor puede promover obesidad visceral ⁽⁶⁴⁾ inducida por catecolaminas. Dicha mutación es más frecuente en los sujetos infectados con el VIH-1 y con lipodistrofia que en los controles sin esta enfermedad ⁽⁶⁵⁾. La lipodistrofia asociada a la infección por el VIH-1 recuerda a una expresión más de una laminopatía o mutación adquirida de la lámina A/C, una proteína esencial para la estructura nuclear codificada por el gen LMNA. Alteraciones congénitas de este gen se expresan, de forma amplia, como variedades distintas de lipodistrofia, en una compleja asociación genotípica y fenotípica ⁽⁶⁶⁾. Para añadir más interés, buena parte de los trastornos dismórficos secundarios a la laminopatía se acompañan de otras manifestaciones como la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus y la dislipemia. Por otra parte, en determinados tumores gastrointestinales (cáncer de colon, adenocarcinoma gástrico y adenomas intestinales), la expresión nuclear de la lamina está reducida y presenta una inmunorreactividad citoplásmica aberrante, y se ha planteado que pudiera servir de marcador tumoral ⁽⁶⁷⁾. En pacientes canadienses con lipodistrofia congénita parcial, no asociada al VIH-1, descendientes de un mismo antepasado, la mutación R482Q del gen LMNA (que expresa la lamina A/C) se asocia con lipodistrofia, hiperinsulinemia, dislipemia, diabetes e hipertensión arterial, y parece que las alteraciones lipídicas preceden al trastorno del metabolismo de la glucosa ⁽⁶⁸⁾. Es evidente que mutaciones en ciertas proteínas nucleares estructurales pueden asociarse con muy distintos –cuantitativa y cualitativamente considerados– fenotipos metabólicos. Los fenotipos lipodistróficos asociados a la infección por el VIH-1 pudieran estar entre éstos. ¿Podría esta proteína nuclear, o el gen LMNA que la expresa, servir de marcador de lipodistrofia en los pacientes

infectados por el VIH-1 que reciben TAR combinado, como ocurre con algunos tumores gastrointestinales? ⁽⁶⁷⁾

Otro factor genético a tener en cuenta es la apolipoproteína E: se ha encontrado que los pacientes con infección por el VIH-1 que son heterocigotos y homocigotos para el genotipo E2 de la apolipoproteína E tienen concentraciones superiores de triglicéridos ⁽⁶⁹⁾. También se han investigado los polimorfismos del gen promotor del TNF- α , y el polimorfismo -238 (alelo TNF-A) es más prevalente en los pacientes afectados de lipodistrofia ⁽⁷⁰⁾. Otros polimorfismos relevantes para las alteraciones metabólicas en pacientes infectados por el VIH-1 son el 39322 C/G de la proteína de unión al elemento regulador de esteroides 1c (SREBP-1c), cuya forma 39322 C se relacionó con incrementos en la colesterolemia y con hiperinsulinemia ⁽⁷¹⁾, y el polimorfismo -455C de la apolipoproteína C-III, que se asocia a hipertrigliceridemia y a concentraciones inferiores de colesterol HDL ⁽⁷²⁾.

Con respecto a la influencia de la dieta en la aparición de lipodistrofia, Hendricks et al ⁽⁷³⁾ han encontrado en varones con infección por el VIH-1 que aquellos sin lipohipertrofia consumían una dieta con más calorías y más rica en fibras y proteínas que los sujetos con aumento del depósito de grasa.

Algunos estudios han hallado una asociación entre redistribución de grasa y carga viral elevada antes del tratamiento ⁽⁵³⁾. Parece existir también una asociación entre mayor duración del tratamiento antirretroviral y mayor riesgo de lipodistrofia. En cuanto a su presencia en ambos géneros, la pérdida de grasa subcutánea parece ser más frecuente en los varones, mientras que en las mujeres predomina la lipohipertrofia ⁽⁵³⁾.

Se han involucrado otros factores de menor relevancia en la génesis de la lipodistrofia, como es el propio VIH per se, bastante improbable debido a que la aparición de los primeros casos de lipodistrofia asociados a la infección por VIH datan bastante años después del inicio de la epidemia, aunque muchos autores consideran al microorganismo del VIH como patogénico de síndrome de lipodistrofia.

Antes de que se iniciara el uso de la terapia antirretroviral (TARV) se describió la hipertrigliceridemia asociada a la infección por el VIH-1 (sin cambios

morfológicos) en el 50% de los pacientes infectados comparados con un grupo control, y esta alteración era independiente del grado de caquexia ⁽⁷⁴⁾. Este hecho fisiopatológico intentó explicarse como expresión de la inhibición del catabolismo lipídico ejercido por el TNF- α , la IL-1 y el interferón alfa liberados por los linfocitos infectados y por los macrófagos ^(75,76). El TNF- α es un polipéptido producido por los macrófagos que suprime la actividad de la enzima lipoproteinlipasa, reduce la síntesis de AG, promueve la lipólisis, aumenta la lipogénesis hepática, induce resistencia a la insulina y disminuye la diferenciación adipocitaria ^(75,77,78,79). Las consecuencias de estos fenómenos son la lipoatrofia y la hipertrigliceridemia, que se han relacionado con los valores circulantes de los receptores solubles del TNF- α y con la presencia en la sangre de linfocitos CD8 polarizados hacia la producción de TNF- α ^(78,80). La lipoatrofia se asocia con apoptosis de los adipocitos del tejido celular subcutáneo ⁽⁸¹⁾, y a su vez el grado de apoptosis en sujetos con lipodistrofia se asocia con el grado de activación del sistema del TNF- α ⁽⁸²⁾; por otro lado, la adición de TNF- α a cultivos de adipocitos causa un aumento de la apoptosis, independientemente de la presencia de fármacos antirretrovirales ⁽⁸²⁾. Estos datos reflejan la posible trascendencia de los fenómenos inflamatorios en la aparición de la lipodistrofia. Recientemente Guallar et al ⁽⁸³⁾ han comunicado que las alteraciones observadas en la expresión de los genes de adipocitocinas en el tejido adiposo de sujetos con infección por el VIH-1 (regulación al alza del TNF- α , regulación a la baja de leptina) están presentes tanto en los que reciben TAR como en los que no lo reciben, lo cual indica que la infección por el VIH por sí misma puede desempeñar un importante papel en la génesis de la lipodistrofia.

De modo paralelo, la infección por el VIH se asocia a un incremento del gasto de energía en reposo en todos los estadios evolutivos de la enfermedad, incluso en sujetos asintomáticos, incremento que se relaciona con la carga viral y que puede aumentar en relación con el TAR ^(84,85,86).

Además, son también muy tempranas las alteraciones del metabolismo de los AG plasmáticos en la infección por el VIH-1 sin TAR o, al menos, sin pautas de combinaciones de alta eficacia. Bégin et al ⁽⁸⁷⁾ demostraron un aumento del ácido palmítico (16:0) y un descenso de los valores de ácido eicosapentaenoico (EPA; 20:5 ω 3) y docosahexaenoico (DHEA; 22:6 ω 3) en pacientes con sida frente a controles seronegativos. Por otra parte, Decsi et al ⁽⁸⁸⁾, también antes de la era del TAR de gran actividad, encontraron valores elevados de AG

saturados y oleico y un descenso de los ácidos poliinsaturados (AGPI: omega 6 y 3) en niños desnutridos (sero-positivos y seronegativos) frente a niños controles sanos con nutrición normal. Los valores de AGPI- ω -3 (sobre todo DHEA) eran menores en los niños infectados por el VIH-1 que en los seronegativos. La comparación de los valores de AG plasmáticos de los sujetos infectados por el VIH-1 frente a los seronegativos puso en evidencia una elevación de los AG saturados y una reducción de los AGPI- ω -6, mientras que los valores de AGPI- ω -3 se mantenían estables⁽⁸⁹⁾. En niños seropositivos bien nutridos también existe un recambio incrementado de AG plasmáticos con disminución de las concentraciones de ácido linoleico y en relación con el estado inmunitario⁽⁹⁰⁾. Con el objetivo de conocer las alteraciones en el perfil de AG plasmáticos en estadios iniciales de la infección por el VIH-1, Peck et al⁽⁸⁹⁾ estudiaron a 36 varones homosexuales seropositivos para el VIH-1 asintomáticos o con adenopatías generalizadas persistentes y los compararon con un grupo control de 17 varones homosexuales seronegativos. Los individuos infectados por el VIH-1 tenían concentraciones plasmáticas reducidas de ácido araquidónico (20:4 ω -6) y valores aumentados de AG saturados (palmítico y esteárico) respecto a los controles. El ácido linoleico (18:2 ω -6) tendía a estar más descendido en los sujetos seropositivos, pero sin significación estadística. Los autores postulan que la infección por el VIH-1 puede asociarse con alteraciones en las enzimas hepáticas necesarias para la desaturación y elongación del ácido linoleico. En enfermos con cirrosis hepática también se han hallado valores plasmáticos de AGPI disminuidos; el mecanismo de producción es multifactorial e influyen la hiporexia, el estado de desnutrición y las alteraciones en la biosíntesis de los AGPI de cadena larga por disminución de la actividad de las desaturasas⁽⁹¹⁾. También se ha puesto de manifiesto la existencia de un metabolismo alterado de los AG en algunos pacientes infectados por el VIH-1 que no habían recibido TARV antes⁽⁹²⁾: la progresión clínica a sida en estos sujetos se asocia a un descenso de la concentración plasmática de AGPI (linoleico o 18:2 ω -6 y DHEA o 22:6 ω -3) y un aumento de los AG saturados (16:0 y 18:0) y del oleico (18:1 ω -9). Esto nos indujo a proponer a los AGPI- ω -3 como marcadores evolutivos de la infección por el VIH-1 y al DHEA como marcador de progresión (valores plasmáticos menores se asociaban a más rápida progresión a sida). Se ha encontrado alteraciones en los AGL, elevaciones en los pacientes infectados con el VIH-1 y redistribución grasa, hecho que se acompaña de un incremento de la resistencia de la insulina a la estimulación con glucosa⁽⁹³⁾, alteración fisiopatológica en que parece estar

implicada la hormona del crecimiento, cuya regulación depende de los AGL, la somatostatina y la grelina ⁽⁹⁴⁾. Se ha descrito que el VIH-1 per se puede ocasionar depleción del ADN mitocondrial (en pacientes que nunca han recibido TARV). Se han propuesto mecanismos relacionados con la apoptosis que induce el VIH-1 y con el compromiso de la replicación del ADN mitocondrial ocasionado por la reducción de la vida media de los linfocitos T ⁽⁹⁵⁾. Además del VIH-1, otro microorganismo que puede actuar como factor etiopatogénico de la lipodistrofia y de las alteraciones metabólicas en pacientes infectados por el VIH-1 es el virus de la hepatitis C (VHC). En efecto, se ha observado que la coinfección por el VHC se asocia con el desarrollo de lipoatrofia, con alteraciones metabólicas y con la resistencia a la insulina en sujetos con infección por el VIH-1 ^(96,97,98). Probables mecanismos para dicho efecto son: un aumento del grado de disfunción mitocondrial causado por el estrés oxidativo que acompaña a la hepatitis crónica C ⁽⁹⁹⁾, la unión del VHC a células humanas a través de los receptores de las LDL ⁽¹⁰⁰⁾ y la estimulación de la síntesis del TNF por parte del VHC ⁽¹⁰¹⁾.

Hasta la fecha no se conocen con exactitud los mecanismos patogénicos responsables de la lipodistrofia y de las manifestaciones metabólicas asociadas que se observan en el sida. Es probable que exista más de un mecanismo y que se combinen sinérgicamente para dar lugar al cuadro clínico característico. Así, en el caso de los ANITR se cree que la afección del tejido adiposo está relacionada con la toxicidad mitocondrial ^(47,52), en el caso de los IP está afectada la función de determinados factores de transcripción que participan en la diferenciación del adipocito y también se han postulados que la propia infección por el VIH-1 podría originar lipodistrofia debido a los efectos directos del virus, citoquinas u otros mecanismos desconocidos. Sin embargo en este estudio se asociara el tratamiento antirretroviral con la presentación de síndrome de lipodistrofia.

3.2.2. Manifestaciones Clínicas

Las diversas manifestaciones morfológicas de la lipodistrofia asociada a la infección por el VIH se presentan, en general, varios meses después de iniciar el tratamiento antirretroviral de alta actividad.

Los cambios más frecuentes y principales son la lipoatrofia, con pérdida de la masa grasa subcutánea en la cara, glúteos y miembros, junto a la acumulación de grasa central, intraabdominal, en las mamas y en la región dorsocervical ocasionando la ("giba de búfalo") ^(19,49,102). Al darse esta redistribución de grasa de las piernas y brazos que disminuyen de forma llamativa, quedando los vasos sanguíneos muy superficiales, y los paquetes musculares muy marcados, a los pacientes les da un aspecto atlético ⁽¹⁰³⁾. Además se da un aumento del pecho en las mujeres. Otras alteraciones morfológicas que aparecen en esta enfermedad son la pérdida de la bolsa de grasa de Bichat de las mejillas y de la grasa de la zona frontal, lo que produce una marcada prominencia de los arcos cigomáticos y mandibulares que confiere a estos pacientes un aspecto caquético ⁽¹⁰³⁾.

Las alteraciones morfológicas de la distribución de la grasa se clasifican en 3 patrones:

1. Lipoatrofia: pérdida de grasa se aprecia en la cara, brazos piernas y glúteos.
2. Lipohipertrofia: acumulación de grasa en el abdomen, región dorsocervical y pecho en mujeres
3. Mixta o generalizada: que presenta características tanto lipoatroficas como lipohipertróficas.

Todo lo indicado ha motivado la utilización para este cuadro de distintas denominaciones, como síndrome de redistribución grasa, enfermedad de pseudo-Cushing,seudocaquexia, síndrome de obesidad troncular o lipodistrofia periférica.

A pesar de estas alteraciones en los depósitos grasos, el peso global de los pacientes no se modifica, por lo que mantienen su índice de masa corporal después del tratamiento antirretroviral ⁽¹⁰⁴⁾.

Los trastornos metabólicos asociados con la lipodistrofia y el consumo de IP son la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina ^(6,49). Más recientemente la lipodistrofia se ha asociado con acidosis láctica de bajo grado y disfunción hepática, en ausencia de alteraciones lipídicas o glucémicas. Este tipo de anomalías se relacionan más con los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (ANITR).

Las concentraciones elevadas de triglicéridos y el descenso del colesterol plasmático se han asociado con la infección por el VIH *per se*, previamente a la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad ⁽¹⁰⁵⁾. Sin embargo, las alteraciones en el perfil lipídico asociadas con la lipodistrofia comprenden la hipertrigliceridemia, la elevación del colesterol total y de sus fracciones VLDL y LDL. Las personas que reciben tratamiento con inhibidores de la proteasa desarrollan, con frecuencia, un síndrome de resistencia a la insulina (hiperinsulinemia y valores elevados de péptido C), con intolerancia a los hidratos de carbono o sin ella y, algunas veces, con desarrollo de diabetes ^(106,107,108). Se han comunicado casos de acidosis láctica y de hiperglucemia reversible asociados al tratamiento con los NRTI ⁽¹⁰⁹⁾.

Los valores de los triglicéridos pueden alcanzar cifras que duplican, e incluso triplica, los valores normales. El aumento del colesterol es también evidente. Se produce principalmente a expensas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), con una disminución de las HDL. Los ácidos grasos en algunos pacientes también presentan un ligero aumento.

La lactacidosis es frecuente en pacientes VIH positivos en tratamiento con NRTI. Se ha descrito con la toma de zidovudina, ddI, d4T o 3TC durante varias semanas o meses. En líneas generales, suelen encontrarse valores plasmáticos de lactato por encima de 2 mmol/l, siendo asintomática en la mayor parte de los casos. Las manifestaciones clínicas asociadas incluyen malestar general, sensación nauseosa, vómitos, dolor abdominal e hiperventilación. En la analítica se puede apreciar lactacidosis y acidosis metabólica, hipertrigliceridemia y elevación de los ácidos grasos libres en plasma. Éstos se acumulan como grasa intracelular y dan origen a una esteatosis hepática y a alteraciones enzimáticas hepáticas. Dejada a su evolución natural, si no se instaura un tratamiento más o menos inmediato, puede conducir a un fallo multiorgánico, arritmias refractarias y a la muerte ⁽¹⁴⁾.

En estos pacientes no se han detectado alteraciones del eje hipotálamo suprarrenal, con valores normales de cortisol en sangre y de sus derivados en la orina de 24 horas, de ácido úrico, de apolipoproteínas A y B, y de los valores de testosterona, FSH y LH.

En cuanto al metabolismo de los hidratos de carbono, los valores de glucosa suelen ser normales. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan una alteración en la prueba de sobrecarga de glucosa por desarrollo de resistencia insulínica ⁽¹¹⁰⁾. La aparición de diabetes mellitus de tipo 2 sólo ocurre en pacientes predispuestos ⁽¹¹¹⁾.

La acumulación grasa suele predominar en mujeres, aunque en los varones se ha apreciado un aumento de tamaño de las mamas ⁽¹¹²⁾. Las manifestaciones clínicas pueden causar problemas psicológicos inmediatos, por la modificación más que notable de la imagen corporal, al implicar diversos y acusados cambios estéticos.

3.2.3. Diagnóstico

Se acepta comúnmente que las alteraciones de la grasa corporal, las concentraciones elevadas de lípidos plasmáticos y la resistencia a la insulina son las características clínicas más importantes de la lipodistrofia asociada a la infección por el VIH. Sin embargo, no todas tienen por qué estar presentes de forma simultánea. Hasta el momento no existe ningún parámetro objetivo ni medible que se pueda utilizar para establecer el diagnóstico.

En junio de 1999, en una reunión efectuada en San Diego, se llegó a una definición práctica de Lipodistrofia, como una condición médica que conlleva por lo menos a uno de los siguientes cambios, aunque ésta lista aún no es completa, ya que pueden existir otros cambios en la redistribución de los lípidos corporales que no han sido identificados todavía:

1. Pómulos hundidos en el rostro.
2. Aumento de la grasa en la cara.
3. Venas prominentes en las piernas y brazos (no relacionadas con el ejercicio intenso o con rutinas para aumentar la musculatura).
4. Pérdida de grasa en piernas y brazos.
5. Pérdida de la forma de los glúteos.
6. Aumento de la grasa abdominal (denominada obesidad troncal), que se debe a un depósito de grasa por detrás de la musculatura abdominal y no del tejido adiposo superficial.
7. Agrandamiento de los senos, más común en las mujeres.
8. Cojín de grasa en la parte inferior de la nuca (comúnmente denominado Joroba de búfalo).
9. Lipomas (depósitos de grasa bajo la piel que causan protuberancias).
10. Hiperlipemias (elevación de los niveles de triglicéridos y/o colesterol sérico).

Por ello se basa en la presencia de cambios en la grasa corporal en infectados con el VIH y en tratamiento con antirretrovirales.

En la revisión publicada por Fernández ⁽¹¹³⁾ indica que se han dado 3 diferentes definiciones del síndrome de lipodistrofia:

- 1) "condición poco comprendida, asociada a la terapia antirretroviral en la infección por el VIH, cuyos síntomas pueden incluir una combinación de acumulo de gordura centrípeta, depleción de gordura periférica y disturbios metabólicos" ⁽¹¹⁴⁾
- 2) "problema creciente entre los pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana tratados con terapia antirretroviral"
- 3) "inexplicado acumulo de gordura en el tronco y/o pérdida de gordura en el rostro y extremidades" ⁽⁷⁾.

Esas diferentes definiciones sugieren que la lipodistrofia es todavía un síndrome que no está totalmente elucidado y definido, necesitando de criterios objetivos para diagnosticarlo. Fue consenso en el "1º Workshop Internacional en Reacciones Adversas de Drogas y Lipodistrofia" que la presencia de por lo menos una alteración corporal relatada por el paciente y confirmada por el examen físico puede ser útil para el diagnóstico, sin embargo, fue unanimidad

también que este consenso tiene como base solamente la opinión, al contrario del cuidado basado en evidencia ⁽¹¹⁵⁾.

A pesar de la revisión que realizó Fernández ⁽¹¹³⁾ indicando que Brasil presenta 140,000 pacientes con SIDA bajo terapia y que entre 50% y 80% de pacientes con SIDA desarrollan lipodistrofia, este estudio no encontró publicaciones brasileñas discutiendo definiciones sobre lipodistrofia.

El estudio del mexicano Sansores et al ⁽¹¹⁾ realizado en el año 2008, determinó la existencia del síndrome de lipodistrofia si se reunían los siguientes criterios con base en las medidas establecidas para la población mexicana y el género:

- a) Aumento del índice cintura cadera
- b) Disminución de la grasa subcutánea con base en las mediciones de los pliegues cutáneos del bíceps, tríceps, fémur y mejillas
- c) Confirmación del investigador, del aumento de la prominencia de venas de las extremidades referidos por el paciente
- d) Confirmación del investigador, del aumento notorio y evaluable de la grasa de la región cervical y mamaria en caso de mujeres, referido por el paciente

Para establecer la lipodistrofia se deberían reunir al menos tres de los criterios anteriores.

En este estudio no se incluyó las anormalidades metabólicas, aunque en la etiopatogenia antes mencionada se ven estas alteraciones. Estudios de diferentes autores realizados en Europa incluyen las anormalidades metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia total a expensas de la lipoproteína LDL y VDL, además de la resistencia a la insulina, hiperlactatemia.

No existen todavía criterios objetivos cuantitativos para el diagnóstico de los cambios morfológicos corporales, basándose éste en su reconocimiento subjetivo por parte del paciente y del médico. Por ello son necesarios sistemas de medida más precisos capaces de estimar la grasa visceral y subcutánea con fines clínicos y de investigación. No obstante, es necesaria la evaluación objetiva de los compartimientos grasos visceral y subcutáneo, tanto para propósitos clínicos como de investigación. Para ello se pueden emplear diversos métodos, no todos de aplicación práctica en la clínica habitual, como son: la

antropometría, la impedancia bioeléctrica, la antropometría de rayos X de energía dual (DEXA) y las técnicas de imagen (tomografía computarizada, resonancia magnética y ecografía) ^(116,117).

Las mediciones antropométricas son las más asequibles, si bien presentan una gran variabilidad intraobservador e interobservador. La impedanciometría y la DEXA (absorciometría de energía dual de rayos X) evalúan la masa magra y grasa de forma global y en los distintos compartimentos corporales, respectivamente. La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear determinan la grasa visceral y subcutánea. Todos ellos, excepto la antropometría y la impedanciometría, resultan técnicas costosas y no están disponibles de forma generalizada, por lo que su utilización no está justificada en la práctica clínica habitual. También se ha empleado la ecografía para valorar tejido graso, especialmente el subcutáneo ⁽¹¹⁶⁾.

3.2.4. Pronóstico

A largo plazo, las consecuencias de la lipodistrofia en los pacientes con infección por el VIH no son conocidas. La hiperlipemia y la resistencia a la insulina son dos factores de riesgo cardiovascular independientes, por lo que los pacientes VIH positivos, que presentan estos u otros factores de riesgo cardiovascular, se encuentran en situación de riesgo elevado. Entre tales factores de riesgo se encuentran, además de los mencionados, la historia familiar de enfermedad coronaria, el tabaquismo y el sedentarismo. Hoy día existe el convencimiento de que podemos asistir a una epidemia de enfermedades cardiovasculares en los pacientes infectados con el VIH sometidos a tratamiento, debido a la esperanza media de vida cada vez mayor. De hecho, ya existen datos preliminares que demuestran un incremento de acontecimientos coronarios en personas infectadas con el VIH y que se encontraban en tratamiento con inhibidores de la proteasa ⁽¹¹⁸⁾. También se han encontrado asociaciones entre éstos y disfunción endotelial, así como con la presencia de lesiones ateromatosas carotídeas ^(119,120).

Las manifestaciones clínicas pueden causar problemas psicológicos inmediatos, por la modificación más que notable de la imagen corporal, al implicar diversos y acusados cambios estéticos.

El síndrome lipodistrófico en el sida puede dar lugar a diversas secuelas. En primer lugar, la adherencia a la terapia antirretroviral puede estar comprometida debido a los cambios físicos que comienzan a considerarse estigmatizadores. En segundo lugar, los efectos metabólicos pueden llevar a un incremento en el riesgo cardiovascular. De hecho se han comunicado varios casos de enfermedad coronaria prematura en sujetos con muy pocos factores de riesgo que recibían tratamiento con IP. Sin embargo, no se ha llegado a probar una relación causa-efecto y no hay datos de prevalencia ni de cuáles son los factores de riesgo cardiovascular en pacientes sometidos a la TARGA. Otro posible riesgo es el de pancreatitis aguda si las concentraciones de triglicéridos plasmáticos fueran muy elevadas. Los pacientes que presenten diabetes mellitus tendrán mayor riesgo de padecer las complicaciones microvasculares de esta enfermedad ⁽¹²¹⁾.

La importancia de determinar la prevalencia en Guatemala para estar preparados para las consecuencias a largo plazo o de alguna manera evitarlos dando tratamiento a tiempo.

3.3. Infección por VIH:

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fue reconocido por primera vez en Estados Unidos durante el verano de 1981, cuando los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) comunicaron la aparición inexplicable de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en cinco varones homosexuales previamente sanos de Los Ángeles, así como de sarcoma de Kaposi en 26 varones homosexuales previamente sanos de Nueva York. En pocos meses, la enfermedad comenzó a describirse en varones y mujeres adictos a drogas por vía parenteral e inmediatamente después en receptores de transfusiones sanguíneas y hemofílicos. ⁽¹²²⁾

En 1983 se aisló el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) a partir de un paciente con adenopatías linfáticas y en 1984 se demostró que dicho virus era el agente causal del SIDA. En 1985 se desarrolló una prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas (enzymelinked immunosorbent assay, ELISA) que permitió percatarse del alcance y evolución de la epidemia de infección por VIH. ⁽¹²²⁾

El VIH se transmite por medio de contactos homosexuales y heterosexuales; con la sangre y los hemoderivados; y por contagio de la madre infectada a su hijo durante el parto, el período perinatal o a través de la leche materna. ⁽¹²²⁾

La infección por el VIH es sobre todo una enfermedad de transmisión sexual en todo el mundo. La transmisión entre miembros del sexo opuesto indudablemente es la forma más frecuente de transmisión de la infección en todo el mundo, en particular en los países en vías de desarrollo. ⁽¹²²⁾

La infección del VIH/SIDA es una pandemia global, habiéndose publicado casos en todos los países. Actualmente se calcula que alrededor de 37 millones de adultos están infectados por el VIH en todo el mundo y dos tercios de ellos se encuentran en África subsahariana; 50% de los casos son mujeres. Además, 2.5 millones de niños menores de 15 años viven con VIH/SIDA. ⁽¹²²⁾

Dentro de su fisiopatología y patogenia, cabe mencionar que el sello de la enfermedad causada por el VIH es la profunda inmunodeficiencia, que se deriva sobre todo de un déficit progresivo, cuantitativo y cualitativo, de la subpoblación de linfocitos T conocida como células T colaboradoras o inductoras. Estas células se definen fenotípicamente por tener en su superficie la molécula CD4 que funciona como el principal receptor celular del VIH. ⁽¹²²⁾

Cuando el número de linfocitos T CD4+desciende por debajo de cierto nivel, el paciente está muy expuesto a sufrir una serie de enfermedades oportunistas, sobre todo las infecciones y neoplasias que definen al SIDA. ⁽¹²²⁾

Después del primer brote de viremia que ocurre durante la infección primaria, los individuos con infección por VIH suelen reaccionar poniendo en marcha una sólida respuesta inmunitaria que a menudo reduce sustancialmente los niveles de la viremia y que contribuye, casi con seguridad, a hacer más lenta la progresión de la enfermedad y a retrasar en último término el desarrollo de la enfermedad clínicamente evidente durante un plazo cuya mediana es de 10 años. ⁽¹²²⁾

Se han descrito casos de nuevas infecciones concomitantes por dos cepas diferentes de subtipos de VIH. Estas formas de coinfección pueden resultar de una segunda exposición al virus, ya sea poco después de la infección inicial o

durante el curso establecido de la enfermedad; esta última circunstancia es lo que ha venido a denominarse sobreinfección, y demuestra que la infección por el VIH no necesariamente proporciona protección frente a una nueva infección por otra cepa del VIH. ⁽¹²³⁾

3.4. Situación del VIH en Centroamérica:

Más de 200.000 personas actualmente viven con el VIH en Centroamérica. ⁽¹²⁴⁾
La transmisión de VIH en Centroamérica, está principalmente asociada al sexo heterosexual. ⁽¹⁾

Aunque hay más hombres que mujeres con el VIH en Centroamérica, la brecha de género se está cerrando rápidamente. La epidemia está aún concentrada en grupos de alta vulnerabilidad como los trabajadores comerciales del sexo y sus clientes, los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, los privados de libertad y la población garífuna. ⁽¹⁾

Además de las variaciones en la tasas de prevalencia y en los grupos afectados en los seis países, hay también importantes variaciones hacia el interior de cada país. La epidemia está concentrada en ciertas áreas geográficas, particularmente en zonas urbanas, las rutas comerciales y los puertos. Los grupos asociados con poblaciones móviles, los TCS y HSH tienen tasas de prevalencia de VIH más altas, y son la población puente para transmisión de la epidemia a la población en general. ⁽¹⁾

3.5. Situación del VIH en Guatemala:

Guatemala es un país con condiciones socioeconómicas difíciles. Con un PIB per cápita de US\$ 4.148 (según Paridad de Poder Adquisitivo, 2003), la población que vive con menos de US\$ 2 por día es del 37%. ⁽²⁾

Guatemala es uno de los seis países con la prevalencia de infección por VIH más alta en América Latina. La prevalencia de infección por VIH en los adultos es ya superior a 1%. Se ha estimado que para el año 2010, la epidemia puede alcanzar una tasa de prevalencia en la población adulta del 2%, cifra que en algunos casos podría sobrepasarse. ⁽¹⁾

La prevalencia de SIDA es alta (53 por 100.000 habitantes, en 2003), con cifras que superan los 100 casos por 100.000 habitantes en los grupos de alto riesgo (Hombres Homosexuales, HSH y Trabajadores Comerciales del Sexo, TCS). ⁽⁴⁾

La transmisión es preponderantemente sexual. La epidemia está concentrada en el grupo de edad de 20 a 39 años (67% de los casos) y particularmente en grupos de alto riesgo (prevalencias de infección por VIH de 11,5% en HSH y entre 5-10 % en TCS). ⁽⁴⁾

En Guatemala, el primer caso de SIDA fue detectado en 1984. A partir de ese momento, la epidemia se ha expandido en el país. ⁽¹⁾

La mortalidad por causa de SIDA registró un total de 955 personas en un período de dos años (agosto de 2003 a agosto 2005). De estos, el 76% corresponden al sexo masculino. La principal vía de transmisión es la sexual, responsable de un 94% de los casos notificados desde 1984. La otra forma de transmisión más importante es vía madre-hijo, que se pondera en un 4,8% de los casos de SIDA notificados. ⁽¹⁾

Los casos de SIDA reportados anualmente muestran una tendencia de crecimiento sostenido desde 1996. Cerca del 50% del total de los casos reportados desde el inicio de la epidemia se notificaron en los últimos 3 años. El número de casos de SIDA entre mujeres ha crecido más, sin embargo cerca del 71% de los casos son en varones. Al final de los 80s había más de 3.5 varones con SIDA por cada mujer, pero a partir del 2003 la razón se redujo a 2. Esta es una señal inequívoca de feminización de la epidemia. ⁽¹⁾

La epidemia actualmente se ha expandido desde la costa sur hacia la zona atlántica del país. Se concentra en ciertas áreas, pero se considera generalizada en algunas regiones. ⁽⁵⁾

Geográficamente está concentrada en los departamentos de Izabal, Suchitepéquez, Escuintla, Guatemala, Retalhuleu y Quetzaltenango, que aportan el 77% de los casos SIDA. Se observa una mayor concentración en los departamentos y ciudades de mayor actividad productiva, específicamente los de la costa sur, en la ruta que conduce a la ciudad Guatemala. ⁽¹²⁵⁾

La región recibe también, en ciertas épocas del año, grandes contingentes humanos que llegan para trabajar en la cosecha de caña y café. Además, Guatemala recibe el flujo de migrantes provenientes de otros países centro y sudamericanos que pasan por la ruta de la costa sur con rumbo a México y Estados Unidos.⁽¹⁾

El sistema de vigilancia epidemiológica de VIH/SIDA se caracteriza por ser de primera generación y pasivo. El proceso de notificación de casos de VIH/SIDA todavía adolece de fallas importantes en la detección, diagnóstico, notificación, registro y seguimiento de los casos de VIH/SIDA e ITS. Se estima que existe una subnotificación cercano al 50%, aunque según la Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Programa Nacional de VIH/SIDA/ITS (PNS) podría llegar hasta un 70%.⁽¹⁾

El sistema de vigilancia epidemiológica de VIH/SIDA actualmente vigente, fue estructurado a partir de julio de 2003, y consta de los siguientes componentes:

- a) Vigilancia pasiva, según la demanda de cada servicio de salud,
- b) Vigilancia centinela, dirigida a mujeres en control prenatal, mujeres que solicitan atención prenatal y parto, mujeres trabajadoras del sexo, hombres que tienen sexo con hombres, militares, personas privadas de libertad y
- c) estudios de tamizaje, enfocado a donadores de sangre y casos nuevos de tuberculosis.⁽¹⁾

Los esfuerzos están encaminados a contar con un sistema de vigilancia epidemiológica de segunda generación que proporcione información oportuna, suficiente y de calidad, que permita caracterizar la epidemia de VIH/SIDA en Guatemala y la región.⁽¹²⁶⁾

Estudios de seroprevalencia muestran que la epidemia de VIH/SIDA en el país está concentrada en grupos vulnerables como HSH y TCS donde la seroprevalencia es mayor a 5%.⁽¹⁾

3.6. Percepción general de la población guatemalteca sobre el VIH/SIDA:

El 60% de la población conoce la existencia del SIDA; el 98% de la población percibe la epidemia como un problema serio en el país y señala que el Estado debe ofrecer más información sobre la epidemia a través de medios de comunicación masivos, tales como la radio y la televisión. De igual forma, más del 97% está de acuerdo con que los jóvenes estudiantes de colegio reciban educación sobre el tema. ⁽³⁾

Solo un 37% de la población considera el gobierno atendiendo adecuadamente el problema de la epidemia, y un 90,4% considera una obligación del gobierno el brindar medicamentos a las personas con SIDA. ⁽³⁾

Más del 97% saben que se pueden proteger contra el SIDA. El 90% de la población está de acuerdo con el acceso y la disponibilidad de los preservativos para quien quiera utilizarlos, incluidos los jóvenes. ⁽³⁾

Un 67% de la población estudiada estaba de acuerdo en que el empleador solicite una prueba del SIDA antes de otorgar un empleo; 55% creía que las personas con SIDA no deben tener acceso a lugares públicos, 56% creía que los niños HIV/AIDS positivos deberían recibir educación aparte, y un 81% pensaba que las mujeres infectadas tienen derecho a quedar embarazadas. ⁽³⁾

3.7. Tratamiento Antirretroviral:

En Latinoamérica y el Caribe el número estimado de personas que recibe tratamiento para el VIH se ha ido incrementando gradualmente y a pesar de variaciones considerables entre países, inclusive en el ámbito de un mismo país, la cobertura global a fines del año 2005 alcanzaba el 74%. ⁽¹²⁷⁾

En los entornos de recursos limitados los programas de TARV muestran tasas de eficacia similares a las reportadas por los países desarrollados. ⁽¹²⁸⁾

En la actualidad se considera al TARV como parte de una respuesta integral para la prevención, el apoyo y la atención de la infección por el VIH. ⁽¹²⁷⁾

El TARV se deberá proporcionar como parte de la atención integral de la infección por el VIH. En ésta deben tener un papel destacado la prevención de la transmisión, el diagnóstico temprano y la prevención de las infecciones oportunistas, y tiene que incluir la provisión de la profilaxis, el manejo de infecciones oportunistas y las comorbilidades, el soporte nutricional, la atención psicosocial y los cuidados paliativos.⁽¹²⁷⁾

Gran parte del progreso del tratamiento antirretroviral, se ha producido después de la publicación del documento titulado *Scaling up of the antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach* que se completó a fines del año 2003 y que la OMS publicó a principios del año 2004. En este documento las opciones de tratamiento se consolidaron en dos potentes regímenes secuenciales denominados TARV de primera y de segunda línea.⁽¹²⁷⁾

Un tratamiento de primera línea está basado en dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) más un inhibidor no nucleósido (INNTI); un esquema de segunda línea con dos INTI y un inhibidor de la proteasa (IP).⁽¹²⁷⁾

El momento óptimo para iniciar el TARV sería antes que el paciente presente síntomas o desarrolle la primera infección oportunista. La evaluación inmunológica (mediante el recuento de CD4) constituye la forma ideal de abordar esta situación. La realización de un recuento basal de células CD4 no solamente orienta la decisión de cuando iniciar la terapia sino que resulta esencial para el monitoreo del TARV.⁽¹²⁷⁾

El valor de referencia que marca un riesgo sustancialmente elevado de progresión de la enfermedad clínica es un recuento de CD4 inferior a 200 células/mm³. Los pacientes deberían comenzar preferentemente la terapia antes que el recuento de células CD4 disminuya a valores de 200 células/mm³ o menores.⁽¹²⁷⁾

En pacientes con un estadio clínico 4 de la OMS se debe iniciar el tratamiento independientemente del recuento de linfocitos CD4. Cuando no se dispone de recuento de CD4 también se recomienda iniciar tratamiento en todos los pacientes con estadio clínico 3. Cuando el recuento de CD4 está disponible debe considerarse el inicio de tratamiento en pacientes en estadio 3 si los valores se

encuentran entre 350 y 200 células/mm³ ya que a este nivel existe una deficiencia inmunológica funcional.⁽¹²⁷⁾

El régimen de primera línea para adultos y adolescentes debe contener dos INTI más un INNTI:

3.7.1. Esquema de elección de primera línea: 2 INTI + 1 INNTI

Componente INTI *

De elección: Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC)

Alternativos: Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC)

Abacavir (ABC) + Lamivudina (3TC)

Didanosina (ddI) + Lamivudina (3TC)**

Opción alternativa: Estavudina (D4T) + Lamivudina (3TC) (en casos de toxicidad grave por AZT cuando no se dispone de otras opciones)

Componente INNTI

Nevirapina (NVP) o Efavirenz (EFV)

3.7.2. Esquema alternativo de primera línea* 3 INTI**

Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) + Abacavir (ABC)

Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) + Tenofovir (TDF)

* El TDF no debería utilizarse con ddI en los esquemas de primera línea ya que esta combinación demostró ser efectiva solo asociada a un IP.

** Algunos expertos recomiendan reservar el uso de ddI para esquemas de segunda línea.

*** El esquema de tres INTI puede considerarse como una alternativa a los regímenes de primera línea cuando están contraindicados los INNTI (mujeres embarazadas con recuentos de CD4 > 250 células/mm³, coinfección con hepatitis viral y ALT > 5 LSN o coinfección con TB), en las reacciones graves a NVP ó EFV, y en los pacientes con importantes problemas de adherencia.

Los esquemas de INTI han mostrado una menor eficacia en individuos con Carga Viral muy alta o enfermedad avanzada, pero por su perfil de seguridad, la posología simple y la disponibilidad en CDF facilitan su uso en pacientes con

comorbilidades. Otra opción es utilizar un régimen de 2 INTI + IP/r, pero su uso limita opciones futuras por lo que debería reservarse para regímenes de segunda línea.

La monoterapia o la biterapia no deben utilizarse para tratar infecciones crónicas por el VIH. Tampoco deben utilizarse las siguientes combinaciones de INTI:

- d4T + AZT (antagonismo demostrado)
- d4T + ddI (toxicidad superpuesta)
- 3TC + FTC (similar mecanismo de acción)

Las combinaciones de tres INTI que incluyen TDF + 3TC + ABC o la combinación de TDF + 3TC + ddI seleccionan con frecuencia la mutación K65R y se asocian a elevadas tasas de fracaso virológico temprano y por lo tanto no deben ser utilizadas. ⁽¹²⁷⁾

La combinación TDF + ddI no debe ser utilizada salvo en combinación con un IP/r y bajo una estrecha vigilancia hasta que se disponga de más datos. ⁽¹²⁷⁾

La lamivudina (3TC) ha sido y sigue siendo fundamental en todos los regímenes ARV de primera línea en entornos de recursos limitados. Constituye un fármaco básico del componente INTI en todas las combinaciones de TARV. Ha demostrado ser un fármaco seguro, tiene un perfil de toxicidad favorable, no es teratogénico, resulta efectiva en la infección por virus de la hepatitis B, su producción es relativamente barata y está ampliamente disponible e inclusive en CDF. ⁽¹²⁷⁾

La emtricitabina (FTC) es un nuevo INTI que ha sido incluido recientemente en los regímenes de primera línea está relacionada estructuralmente al 3TC y tiene un efecto similar, comparte la misma eficacia contra el VIH y el VHB, y tiene el mismo perfil de resistencia. ⁽¹²⁹⁾

La zidovudina (AZT) se considera uno de los INTI de primera línea de elección. Generalmente es bien tolerada y está ampliamente Los efectos secundarios iniciales relacionadas con AZT incluyen cefalea y náuseas. Puede causar anemia grave y neutropenia. Se recomienda vigilar la hemoglobina antes y durante el

tratamiento con AZT, también se asocia a complicaciones metabólicas, como acidosis láctica y lipoatrofia. ⁽¹²⁷⁾

El tenofovir (TDF) se incluye como un INTI alternativo por su eficacia, facilidad de uso y perfil de seguridad. El TDF tiene una larga vida media intracelular, puede utilizarse en regímenes de una vez al día, y generalmente es bien tolerado. En raras ocasiones su uso se ha asociado a insuficiencia renal. ⁽¹²⁷⁾

El abacavir (ABC) se ha incluido como INTI alternativo en la terapia de primera línea. De todos los medicamentos INTI el ABC es el que produce menor reducción del ADN mitocondrial (la disminución del ADN mitocondrial se ha asociado con lipoatrofia, neuropatía periférica y acidosis láctica) y puede sustituir al d4T o al AZT en los pacientes que desarrollan acidosis láctica asociada a estos fármacos. ⁽¹²⁷⁾

La estavudina (d4T) ha desempeñado un papel crucial en la terapia ARV especialmente por estar disponible en CDF. ⁽¹²⁷⁾ Sin embargo, el d4T es el INTI que se asocia de manera más consistente con acidosis láctica, lipoatrofia y neuropatía periférica. ⁽¹³⁰⁾

Debido a que el D4T está ampliamente disponible como CDF a un precio relativamente bajo puede seguir siendo la opción más accesible en entornos de recursos limitados a corto y mediano plazo. ⁽¹²⁷⁾

Los INNTI son fármacos potentes y representan un componente clave para combinar con dos INTI en la terapia de primera línea, y además permiten la construcción de regímenes relativamente simples. Los dos fármacos de esta clase, el efavirenz (EFV) y la nevirapina (NVP), han demostrado ser clínicamente eficaces cuando se administran en una combinación apropiada. ⁽¹²⁷⁾

La nevirapina (NVP) está disponible ampliamente y es menos costosa que el EFV. Se cuenta con una significativa experiencia con esta droga en diferentes países con recursos limitados. Sin embargo se observa una mayor incidencia de erupciones cutáneas que con el EFV. ⁽¹³¹⁾

La NVP también se asocia con un riesgo raro, pero potencialmente peligrosa, de hepatotoxicidad por lo que resulta menos apropiada para tratar pacientes que reciben otras medicaciones hepatotóxicas. ⁽¹²⁷⁾

La NVP es el INNTI preferido para las mujeres si existe la posibilidad de embarazo o para usar durante el primer trimestre del embarazo ya que no puede utilizarse el EFV por su efecto teratogénico. Sin embargo, la toxicidad hepática sintomática asociada a la NVP y las erupciones cutáneas, aunque poco habituales, son más frecuentes en las mujeres que en los hombres, en particular en aquellas que nunca han estado expuestas a los ARV y que presentan niveles más altos de células CD4 (superiores a 250 células/mm³). ⁽¹²⁷⁾

El efavirenz (EFV) se utiliza una vez al día y suele ser bien tolerado, pero es relativamente costoso y en la actualidad está menos disponible que la NVP. Se asocia principalmente con toxicidad del sistema nervioso central (SNC), teratogenicidad, y erupciones cutáneas que suelen ser leves y de resolución espontánea y que por lo general no requieren discontinuar la terapia. Típicamente, los síntomas del SNC desaparecen después de dos a cuatro semanas de tratamiento en la mayoría de los pacientes. El EFV debe evitarse en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica grave, cuando exista la posibilidad de embarazo y durante el primer trimestre de embarazo. ⁽¹²⁷⁾

La combinación de AZT + 3TC + ABC demostró una eficacia virológica inferior; dicha combinación presentó a las 32 semanas de tratamiento un porcentaje de fallo virológico del 21% vs. 10% que apareció en la rama de AZT + 3TC + EFV, sin embargo la recuperación inmune fue comparable. ⁽¹³²⁾

El uso de los Inhibidores de Proteasa (IP) se recomienda para la terapia de segunda línea, fundamentalmente porque su uso en un régimen inicial elimina las opciones posteriores en el contexto de un formulario limitado para un enfoque de salud pública. En esta situación no se han identificado regímenes potentes o duraderos para recomendar después del fracaso inicial de un IP. ⁽¹²⁷⁾

Los primeros seis meses de terapia ARV son críticos. En este tiempo se suele observar mejoría clínica e inmunológica aunque no siempre la misma es evidente. También puede aparecer toxicidad a los medicamentos. Algunos

pacientes no responden en la forma esperada o incluso pueden mostrar un deterioro clínico inicial. ⁽¹²⁷⁾

3.7.3. Esquemas de segunda línea:

El elemento esencial en la construcción de un régimen efectivo de segunda línea en caso de fracaso del tratamiento son los Inhibidores de Proteasa (IPs) ya que representan medicamentos potentes de una clase totalmente nueva (no utilizados previamente). La maximización de la potencia del componente IP resulta crítica para el éxito de la supresión virológica y la durabilidad de la respuesta. Por esta razón, se recomienda como base del régimen de segunda línea un IP reforzado con dosis bajas de ritonavir. ⁽¹²⁷⁾

Opciones de segunda línea recomendados:

ABC + ddI + Ritonavir

TDF + ddI + Ritonavir

AZT + ddI + Ritonavir

AZT + ABC + Ritonavir

AZT + TDF + Ritonavir

3.7.4. Recuperación de CD4 con Tratamiento Antirretroviral:

En la mayoría de los pacientes el recuento de CD4 aumenta debido al tratamiento y la recuperación inmune. El aumento de células continúa durante varios años de iniciado el TARV pero puede estar limitado si el recuento de CD4 basal era muy bajo. Sin embargo, siempre que haya transcurrido el tiempo suficiente desde el inicio del TARV, inclusive los pacientes con un recuento de CD4 inferior a 10 células/mm³ pueden presentar una recuperación adecuada de los mismos. Algunos pacientes nunca alcanzan recuentos de CD4 superiores a 200 células/mm³, y en consecuencia nunca abandonan la zona de inmunosupresión grave. ⁽¹²⁷⁾

La decisión sobre el momento de cambiar el TARV de primera línea a uno de segunda línea es crítica. Si la decisión se adopta demasiado temprano se pierden meses o años de eficacia de la terapia de primera línea; si se adopta demasiado tarde, se puede comprometer la eficacia de la terapia de segunda línea por emergencia de resistencia poniendo al paciente en un riesgo considerable de muerte. ⁽¹²⁷⁾

El momento de realizar el cambio es cuando se detecta el fracaso del tratamiento, el mismo puede medirse de tres maneras: clínicamente, mediante la detección de la progresión de la enfermedad y la determinación de los estadios de la OMS; inmunológicamente, observando la tendencia de los recuentos de CD4 a lo largo del tiempo; y virológicamente, mediante la medición de la Carga Viral del VIH (niveles plasmáticos de ARN de VIH-1). ⁽¹²⁷⁾

4. METODOLOGÍA

4.1. Tipo y Diseño de Investigación

Estudio Descriptivo Transversal

4.2. Unidad de Análisis

4.2.1 Unidad Primaria de Muestreo:

Pacientes adultos con diagnóstico de infección por VIH que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.

4.2.2. Unidad de Análisis:

Medición de panículos adiposos de las regiones bicipital, tricipital, femoral y de mejilla; circunferencia de cadera, circunferencia de cintura, Índice de Masa Corporal (IMC), Índice de Cintura-Cadera, adelgazamiento de extremidades y cara, aumento del perímetro abdominal, aumento de grasa en región dorsocervical, niveles séricos de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas.

4.2.3. Unidad de Información:

Pacientes adultos con diagnóstico de infección por VIH que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt y sus expedientes médicos.

4.3 Población y Muestra

4.3.1. Población/Universo:

Pacientes adultos con diagnóstico de infección por VIH que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, que se encuentran en estado basal de diagnóstico, y que han recibido Tratamiento Antirretroviral durante 12, 24 y 36 meses.

4.3.2 Marco Muestral:

Boleta de recolección de datos, evaluación clínica, expedientes médicos de pacientes adultos con diagnóstico de infección por VIH que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.

4.3.3. Muestra:

De acuerdo a cifras oficiales del Área de Epidemiología y Estadística del Hospital Roosevelt, se tienen 3000 pacientes con tratamiento antirretroviral hasta diciembre del año 2010. Se consideró una prevalencia de síndrome de lipodistrofia de 25%, un error estimado de 5% y un intervalo de confianza de 95% (IC95%); el tamaño de la muestra que se estudió, fue de 500 pacientes en diferentes etapas de tratamiento antirretroviral y sin él.

4.4. Selección de los Sujetos de Estudio

4.4.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico de infección por VIH que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt durante el período de mayo a junio 2011.
- Pacientes que al momento del estudio se encontraron en estado basal, y que iniciarán tratamiento antirretroviral.
- Pacientes que al momento del estudio habían recibido tratamiento antirretroviral durante 12, 24 y 36 meses.
- Pacientes sin antecedentes de trastornos en el metabolismo de la glucosa o de los lípidos y de la distribución de grasa corporal

4.4.2. Criterios de Exclusión

- Mujeres embarazadas
- Pacientes pediátricos
- Pacientes que al momento del estudio estaban recibiendo tratamiento con esteroides.

4.5. DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento	Dato de la edad en años anotado en el registro clínico	Razón	Boleta de Recolección de Datos
Sexo	Cualitativa	Condición orgánica masculino o femenino	División del género en masculino y femenino, anotado en el registro clínico	Nominal	Boleta de recolección de datos
Procedencia	Cualitativa	Origen, principio del que algo o alguien procede	Departamento del país de Guatemala de donde provienen los pacientes sujetos a estudio	Nominal	Boleta de recolección de datos
Lipoatrofia	Cuantitativa	Disminución de tejido subcutáneo de glúteos, piernas, brazos, mejillas y frente.	Paciente que presente al menos 3 de los siguientes criterios: panículo adiposo bicipital <6.5mm en mujeres y <4.1mm en hombres; panículo tricípital <14.6mm en mujeres, <8.5mm en hombres; panículo femoral <15.38mm en mujeres, <8.18mm en hombres; disminución marcada en la bolsa grasa de mejillas; vasos superficiales en extremidades; prominencia de arcos cigomáticos y mandibulares.	Intervalo Continua	Evaluación clínica con toma de medidas y boleta de recolección de datos
Lipohipertrofia	Cuantitativa	Aumento de la circunferencia abdominal, acumulación de grasa en la cara posterior del cuello, crecimiento mamario.	Paciente que presente al menos 1 de los siguientes criterios: circunferencia abdominal >88cm en mujeres y >102cm en hombres, relación de cintura-cadera >0.84 en mujeres y >0.9 en hombres, joroba de búfalo, mama aumentada de tamaño.	Intervalo Continua	Evaluación clínica con toma de medidas y boleta de recolección de datos

Alteraciones Metabólicas	Hipertrigliceridemia	Cuantitativa	Aumento de triglicéridos en sangre, por encima del valor normal.	Elevación de triglicéridos en sangre mayor de 200mg/dl.	Intervalo continua	Boleta de recolección de datos, Expediente Clínico
	Resistencia a la insulina	Cuantitativa	Disminución de la respuesta biológica a la actividad de la hormona	Medición de glicemia en ayunas > de 126 mg/dl y post-prandial >160mg/dl	Intervalo Continua	Boleta de recolección de datos, Expediente Clínico
	Hipercolesterolemia	Cuantitativa	Aumento de colesterol en sangre, por encima del valor normal.	Alteración en por lo menos uno de los siguientes: Elevación de colesterol total >240mg/dl; elevación de LDL>160mg/dl y disminución de HDL <35mg/dl.	Intervalo Continua	Boleta de recolección de datos, Expediente Clínico
Esquema de TARV		Cualitativa	Esquema de terapia antirretroviral que previene la progresión del VIH.	Combinación de fármacos antirretrovirales que se basan en los siguientes esquemas: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, basados en inhibidores de proteasa, terapia triple basada en 3 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa.	Nominal	Boleta de recolección de datos, Expediente Clínico
Prevalencia		Cuantitativa	cuantifica la proporción de individuos de una población que padecen una enfermedad en un momento o periodo de tiempo determinado	Número de personas con síndrome de lipodistrofia dividido el total de personas que participaron en el estudio por 100	Intervalo Continua	Boleta de recolección de datos.

4.6. TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS UTILIZADOS EN LA RECOLECCIÓN DE DATOS

4.6.1. Técnica:

Se realizó entrevista estructurada, observación sistemática y recolección de datos por medio de Instrumento de Investigación en base a información establecida en los expedientes médicos, y la información obtenida de evaluación clínica y toma de medidas antropométricas a pacientes que asistieron a consulta a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt durante el período de mayo a junio de 2011.

4.6.2. Procedimiento:

Fase I: Gestión de avales institucionales: mediante presentación de anteproyecto y protocolo de investigación a asesor de la institución.

Fase II: Coordinación con Jefe de la Institución: en cuanto a la distribución de tiempo, espacio físico, disposición de expedientes médicos y unidad de información para la realización de la investigación de campo.

Fase III: Preparativos de investigación: se realizó estandarización de las investigadoras, durante la semana comprendida del 25 al 29 de abril del año 2011; para la correcta toma de medidas antropométricas y la aplicación del instrumento de recolección de datos, así como la validación de éste mediante su aplicación previa a la investigación de campo en una muestra de 2 pacientes por investigador, con lo cual se evidenciaron problemas y facilidades en la aplicación del citado instrumento.

Fase IV: Realización de investigación de campo: las investigadoras se presentaron de 06:00 a 14:00 horas a un espacio físico asignado como clínica de investigación dentro de las instalaciones de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Los pacientes después de asistir a su consulta de rutina con médico tratante fueron referidos a la clínica de investigadores donde se explicó acerca de la realización del estudio y la técnica de aplicación a la que fueron sometidos, solicitando su consentimiento. Posteriormente se tomaron las medidas antropométricas talla con un estádmetro y el peso con una báscula clínica electrónica, la cual estimó el índice de masa

corporal de acuerdo con la fórmula de Quetelet, los porcentajes de grasa y agua corporal en cada paciente. Se midieron los pliegues cutáneos con un plicómetro con presión de 10mm² y capacidad entre 0 y 67 mm. Y los diámetros de cintura y cadera con una cinta antropométrica de fibra de vidrio de 150 cm. Los pliegues a medidos fueron: mejilla, bicipital, tricipital y femoral.

Para el pliegue de la mejilla se utilizó el punto que se localiza en la parte media entre zigión y gonión; para el bicipital se midió en la cara anterior del brazo sobre el músculo bíceps, a la altura del punto medio entre el acromion del omóplato y la cabeza del radio. Se tomará el panículo sobre la cara anterior del brazo, justo por arriba del centro de la fosa cubital, a la misma altura que el pliegue del tríceps; el tricipital se midió en la cara posterior del brazo, a la altura del punto medio entre el acromion del omóplato y la cabeza del radio. El punto se marcó con el brazo flexionado 90 grados por el codo y con la palma de la mano orientada hacia la parte anterior del cuerpo. El femoral se medó sobre la cara anterior del muslo, en el punto medio entre el trocánter del fémur y el borde superior de la rótula. Este pliegue se medó con la mayor relajación del muslo en forma vertical. En todos los casos el paciente permaneció de pie, con los pies juntos y los brazos colgando libremente a los costados del cuerpo. Se tuvo siempre un referente óseo claramente identificado. La medición se realizó tomando el panículo entre el dedo pulgar e índice y procurando no tomar el tejido muscular. Los pliegues fueron tomados con los dedos índice y pulgar de la mano izquierda inmediatamente por encima de la marca. Para la medición se utilizó un plicómetro manipulado con la mano derecha, procurando que sus extremos quedaran a la misma profundidad que los dedos y a un centímetro aproximadamente por debajo de éstos. En todos los casos las mediciones se realizaron por triplicado. Las diferencias no deberán ser superiores a dos milímetros; en caso contrario se tuvo que repetir y se obtuvo la media de las mediciones. Todas las mediciones de los panículos se realizaron del lado izquierdo del cuerpo. Para la medición de las circunferencias de cintura y cadera se utilizó una cinta métrica de fibra de vidrio flexible graduada en centímetros, de 1.5 metros de longitud. La primera se practicó con el

paciente de pie y con la cinta en la parte más angosta de la cintura entre la última costilla y la cresta iliaca. Cuando la parte estrecha no fue evidente, se tomó la medida a la altura del ombligo. Para mayor comodidad, el paciente pudo levantar los brazos hacia el frente. La medición se expresó en centímetros. La de cadera se realizó con el paciente en ropa interior para registrar la circunferencia máxima de la saliente de los glúteos a la altura del punto más amplio de dicha zona anatómica. El índice cintura-cadera se determinó mediante el cociente que resultó de dividir la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera, ambas en centímetros.

Luego de obtener las medidas antropométricas se realizaron preguntas al paciente sobre algún cambio morfológico evidente desde el uso de tratamiento antirretroviral de gran actividad. Y si refirió alguno el investigador confirmó mediante la observación.

Al terminar se revisaron los expedientes médicos de cada paciente evaluado para obtener el valor de los controles de colesterol total, triglicéridos, ácidos grasos, LDL y HDL, glicemia en ayunas, recuento de células T CD4 y esquemas de tratamiento antirretroviral usados y el actual recibido.

Fase V: se procedió a la creación de una base de datos y análisis de la misma.

4.6.3. Instrumentos:

Boleta de recolección de datos la cual consiste en 2 hojas dividida en 5 apartados en los cuales se recolectaron los datos agrupados de la siguiente forma: 1. datos generales: edad, sexo, procedencia, fecha de diagnóstico, número de registro según expediente médico de la institución ; 2. Esquemas de tratamiento antirretroviral: usados y actual; 3. Mediciones antropométricas: pliegues cutáneos de mejilla, bicipital, tricipital, femoral, peso talla, IMC, índice de cintura cadera y circunferencia abdominal; 4. Laboratorios: niveles de colesterol total, triglicéridos, glicemia, HDL, LDL y recuento de células T CD4; 5. Cambios Morfológicos referidos por el paciente y confirmados en base a observación por el investigador. Todo esto con ayuda de báscula

clínica electrónica, estadímetro, plicómetro, cintas métricas y expedientes médicos.

4.7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

4.7.1. Procesamiento:

Se realizó la recolección de datos por medio del Instrumento de Investigación con base a información establecida en los expedientes médicos y la obtenida en base a la evaluación clínica y entrevista realizada a los pacientes. Posteriormente se procedió a la creación de una base de datos y tabulación de los mismos por medio del programa Epi Info y hojas electrónicas del programa Excel, destacando datos significativos con gráficos.

Se midieron las variables:

- Diagnóstico positivo de infección por VIH
- Edad de los pacientes con infección por VIH
- Sexo de los pacientes con infección por VIH
- Tiempo de Tratamiento Antirretroviral
- Esquema de Tratamiento Antirretroviral recibido
- Signos positivos de Lipoatrofia
 - Disminución del panículo adiposo bicipital
 - Disminución del panículo adiposo tricipital
 - Disminución del panículo adiposo femoral
 - Disminución del panículo adiposo de mejilla
- Signos positivos de Lipohipertrofia
 - Aumento de la circunferencia abdominal
 - Aumento del Índice de Cintura-Cadera
 - Aumento de la grasa en región dorsocervical (Joroba)
- Niveles de triglicéridos, lípidos, colesterol y glucosa séricos
- Índice de Cintura-Cadera

Se realizaron cuadros y gráficos simples para las siguientes variables:

- Edad de los pacientes con infección por VIH
- Sexo de los pacientes con infección por VIH
- Esquema de Tratamiento Antirretroviral
- Tiempo de Tratamiento Antirretroviral
- Frecuencia de Disminución del panículo adiposo bicipital
- Frecuencia de Disminución del panículo adiposo tricipital
- Frecuencia de Disminución del panículo adiposo femoral
- Frecuencia de Disminución del panículo adiposo de mejilla
- Frecuencia de Aumento de la circunferencia abdominal
- Frecuencia de Aumento del Índice de Cintura-Cadera
- Frecuencia de Aumento de la grasa en región dorsocervical (Joroba)
- Niveles de triglicéridos, lípidos, colesterol y glucosa séricos

4.7.2. Análisis:

Se realizó análisis descriptivo de la muestra según las variables establecidas como criterios de diagnóstico del síndrome de lipodistrofia, en los pacientes estudiados. Se obtuvo la prevalencia del síndrome general, en estado basal y los que tenían entre 6y 12 meses; 12 y 24 meses y más de 24 meses de recibir tratamiento antirretroviral.

4.8. ALCANCES Y LÍMITES DE LA INVESTIGACIÓN

4.8.1. Alcances:

Se determinó la prevalencia de Síndrome de Lipodistrofia en los 500 pacientes estudiados con diagnóstico de VIH. Dentro de esta se determinó la frecuencia con la que se presentó el síndrome en pacientes que no habían recibido Tratamiento Antirretroviral al momento del estudio y los que llevaban entre 6-12 meses, 12-24 y más de 24 meses de terapia; que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, durante el período comprendido entre mayo a junio de 2011, tomando en cuenta que a ésta clínica asisten personas provenientes de todo el país, se determinó el departamento de país y el grupo etario con mayor afección.

Además, se establecieron los criterios de diagnóstico del Síndrome, para uso rutinario en la evaluación de estos pacientes.

4.8.2. Límites:

Falta de investigaciones previas respecto al tema de estudio. Ausencia de definición universal de criterios de diagnóstico de Síndrome de Lipodistrofia. Dentro del trabajo de campo se tuvo una limitante durante el mes de mayo, debido a la crisis hospitalaria nacional no se contó con reactivos para realizar estudios de laboratorio indispensables para determinar el diagnóstico.

4.9. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Debido al tipo y diseño de investigación se pusieron de manifiesto los principios éticos principales: 1) Respeto a las personas, debido a la capacidad y derecho de tomar la decisión de participar o no en el estudio, resguardando la integridad física, moral y además de contar con la tranquilidad de no ser juzgados por la patología que presenta. 2) Beneficencia – no maleficencia: determinación de la presencia del síndrome de lipodistrofia en los pacientes estudiados; y en base a ello proporcionar información oportuna en cuanto medidas de prevención y mantenimiento, así como tratamiento médico, nutricional y psicológico, mejorando la calidad de vida y de esta manera evitar las consecuencias a largo plazo. Esta investigación se cataloga como de Categoría II (riesgo mínimo).

5. RESULTADOS

Se estudiaron por medio de evaluación clínica, entrevista estructurada y observación sistemática a 500 pacientes; 287 de sexo masculino y 213 de sexo femenino, con diagnóstico de infección por VIH que asistieron a consulta a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt durante el período de mayo a junio de 2011; y que han recibido tratamiento antirretroviral por intervalos menores de 6 meses, de 6 a 12 meses, de 12 a 24 meses y por más de 24 meses; los cuales cumplían con los criterios de inclusión establecidos. Se tomaron en cuenta las variables que debían estudiarse y se obtuvieron los resultados que se presentan a continuación:

TABLA 5.1.
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO
DE INFECCIÓN POR VIH ESTUDIADOS EN LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES
INFECCIOSAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE EL PERÍODO
DE MAYO A JUNIO 2011.
GUATEMALA JULIO 2011.

Evaluados (n=500)			Lipodistrofia (n=102)	
	Frecuencia	%	Frecuencia	Prevalencia
SEXO				
Masculino	287	57	68	24%
Femenino	213	43	34	16%
GRUPO ETARIO				
18-24 años	18	3	0	0%
25-44 años	354	71	64	18%
45-65 años	118	24	34	29%
> 65 años	10	2	4	40%
PROCEDENCIA				
Guatemala	185	37	35	19%
Escuintla	80	16	20	25%
Jutiapa	38	8	7	18%
Santa Rosa	26	5	7	27%
San Marcos	15	3	5	33%
Otros	156	31	28	18%

Fuente: Instrumento de recolección de datos recabados mediante entrevista, evaluación clínica, examen físico y revisión de expedientes médicos en Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt durante el periodo comprendido de Mayo a Junio de 2011.

TABLA 5.2.
PREVALENCIA DE SÍNDROME DE LIPODISTROFIA SEGÚN EL TIEMPO DE
RECEPCIÓN DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE LOS PACIENTES
EVALUADOS EN LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DURANTE EL
PERÍODO DE MAYO A JUNIO 2011.
GUATEMALA JULIO 2011.

	Evaluados (n=500)		Lipodistrofia (n=102)	
	Frecuencia	%	Frecuencia	Prevalencia
Basal	78	16	15	15%
6-12 meses	41	8	8	8%
12-24 meses	55	11	8	8%
>24 meses	326	65	71	69%

Fuente: Instrumento de recolección de datos recabados mediante entrevista, evaluación clínica, examen físico y revisión de expedientes médicos en Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt durante el periodo comprendido de Mayo a Junio de 2011.

* Tratamiento Antirretroviral

TABLA 5.3.
ALTERACIONES METABÓLICAS Y SIGNOS DE LIPOHIPERTROFIA EN LOS PACIENTES EVALUADOS EN LA CLÍNICA DE
ENFERMEDADES INFECCIOSAS DURANTE EL PERÍODO DE MAYO A JUNIO 2011.
GUATEMALA JULIO 2011.

	Basal (n=15)		6-12 meses (n=8)		12-24 meses (n=8)		>24 meses (n=71)	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Hiperglucemia	0	0	0	0	0	0	7	10
Hipercolesterolemia	0	0	0	0	2	25	17	24
Hipertrigliceridemia	4	27	6	75	4	50	55	77
↑ LDL	0	0	0	0	1	12	9	13
↓ HDL	14	93	5	62	5	62	36	51
↑Circunferencia Abdominal	0	0	0	0	0	0	11	15
↑ Índice Cintura-Cadera	15	100	0	0	8	100	62	87
Crecimiento Mamario	0	0	0	0	0	0	2	3
Joroba	0	0	0	0	0	0	10	14

Fuente: Instrumento de recolección de datos recabados mediante entrevista, evaluación clínica, examen físico y revisión de expedientes médicos en Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt durante el periodo comprendido de Mayo a Junio de 2011.

TABLA 5.4.
SIGNOS DE LIPOATROFIA EN LOS PACIENTES EVALUADOS EN LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DURANTE
EL PERÍODO DE MAYO A JUNIO 2011.
GUATEMALA JULIO 2011.

	Basal (n=15)		6-12 meses (n=8)		12-24 meses (n=8)		>24 meses (n=71)	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
↓Panículo Adiposo Bicipital	7	47%	4	50%	4	50%	23	32%
↓Panículo Adiposo Tricipital	13	87%	7	87%	7	87%	57	80%
↓Panículo Adiposo Femoral	10	67%	4	50%	4	50%	50	70%
↓Panículo Mejillas	14	93%	7	87%	8	100%	57	80%
Prominencia de Arcos Cigomáticos	14	93%	8	10%	8	100%	60	84%
Prominencia de Arcos Mandibulares	8	53%	0	0%	1	12%	19	27%
Vasos Superficiales en Extremidades	3	20%	4	50%	2	25%	27	38%

Fuente: Instrumento de recolección de datos recabados mediante entrevista, evaluación clínica, examen físico y revisión de expedientes médicos en Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt durante el periodo comprendido de Mayo a Junio de 2011.

TABLA 5.5.
FRECUENCIA DE SÍNDROME DE LIPODISTROFIA SEGÚN ESQUEMA DE
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE LOS PACIENTES EVALUADOS EN LA
CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DURANTE EL PERÍODO DE MAYO A
JUNIO 2011.
GUATEMALA JULIO 2011.

	Evaluados (n=500)		Lipodistrofia (n=102)	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
1ra. Línea	339	68	66	65
2da. Línea	20	4	5	5
1ra./2da.	63	13	16	16
No ARV	78	15	15	15

Fuente: Instrumento de recolección de datos recabados mediante entrevista, evaluación clínica, examen físico y revisión de expedientes médicos en Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt durante el periodo comprendido de Mayo a Junio de 2011.

6. DISCUSIÓN

Las manifestaciones que engloba el Síndrome de Lipodistrofia tienen prevalencia muy diversa en estudios existentes, esto es debido primordialmente a que no existe una definición de caso precisa y estandarizada. En este estudio, luego de evaluar a 500 pacientes de ambos sexos, con diferentes rangos de tiempo de recepción de tratamiento antirretroviral y que cumplieron con las variables y los criterios que se establecieron para determinar el diagnóstico; la prevalencia que se obtuvo corresponde al 20%, inferior a la reportada en estudios realizados en Brasil con 50%, 43% en estudios suizos y 53% en estudios australianos ^(10,21) pero es muy similar a la obtenida en el estudio realizado en el año 2008 en México por Sansores et al, en la cual se obtuvo una prevalencia del 16%⁽¹¹⁾. La similitud puede explicarse debido a que la población mexicana comparte con nuestra población características como factores raciales, nutricionales y de estilos de vida.

Dentro de los 102 pacientes que fueron diagnosticados con Síndrome de Lipodistrofia, se presentó una predominancia de casos de sexo masculino, representando el 67%, en una relación de 2:1 respecto al sexo femenino (33%), esta diferencia probablemente se deba a influencias de tipo hormonal. Esta relación había sido descrita igualmente en el estudio mexicano ya mencionado, en el cual la relación respecto al sexo fue 2:1, representando el 70% de casos el sexo masculino y el 30% el femenino ⁽¹¹⁾.

La mayor frecuencia de pacientes diagnosticados tenía al momento del estudio entre 45 y 65 años de edad, significando una prevalencia de 18%, esto a pesar de que la mayoría de pacientes que consultan a la Clínica de Enfermedades Infecciosas se encuentran comprendidos entre 25 y 44 años de edad. Cabe mencionar que no se evaluó ningún paciente entre 18 y 24 años, lo que puede explicarse por la subnotificación de casos que existe y por tratarse de población joven que no se realiza pruebas hasta que presenta alguna manifestación clínica.

Respecto a la procedencia de los pacientes evaluados, los 5 departamentos de mayor frecuencia fueron; Guatemala (37%), Escuintla (16%), Jutiapa (8%), Santa Rosa (5%) y San Marcos (3%). El mayor número de casos de Síndrome de Lipodistrofia observados se documentó en el departamento de Guatemala, representando prevalencia de 19%, seguido en frecuencia de casos por el departamento de Escuintla con una prevalencia de 25%, posteriormente Jutiapa con prevalencia de 18%, Santa Rosa (Prev. 27%) y San Marcos (Prev. 33%).

Dentro de los pacientes sujetos a estudio, 78(16%), no recibían tratamiento antirretroviral; 41 (8%) llevaban entre 6 y 12 meses de tratamiento, 55 (11%) llevaban entre 12 y 24 meses de recibirlo y 326 (65%) llevaban más de 24 meses de terapia. De los 102 pacientes diagnosticados con Síndrome de Lipodistrofia, la mayor prevalencia se reportó en los pacientes que llevaban más de 24 meses de recibir tratamiento (69%). Seguido por los pacientes que encontraban en estado basal, prevalencia de 15%. Esto evidencia que existe una relación significativa respecto al tiempo de exposición a tratamiento antirretroviral y el desarrollo de alteraciones de tipos metabólicas y morfológicas que condicionan el diagnóstico. Además, es importante evidenciar que se obtuvo una prevalencia alta en pacientes que no habían recibido tratamiento, cambios que probablemente se puede explicarse por la asociación de mayor desgaste propia de la enfermedad y con la producción de alteraciones en diversas citocinas que favorecen las alteraciones del tejido graso; y confirma teorías propuestas en la literatura, acerca de la predisposición a desarrollar el síndrome, con la simple condición de presentar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana ^(11,13,14,64,65). Las prevalencias que se presentaron en pacientes con 1 y 2 años de tratamiento, fueron significativamente menores 8%, cada una.

Dentro de las alteraciones metabólicas y los signos de lipohipertrofia presentados por los 102 pacientes en los que se observó Síndrome de Lipodistrofia, los más frecuentes fueron: índice de cintura-cadera elevado, como signo principal de lipohipertrofia, reportándose en 15 pacientes que se encontraban en estado basal (100%), 8 pacientes (100%) entre 12 y 24 meses de tratamiento, 55 (77%) con más de 24 meses de TARV. La alteración metabólica más frecuente fue la disminución de HDL presente en 14 (93%) pacientes en estado basal, en 5 (62%) de quienes presentaron de 6 a 12 meses de tratamiento antirretroviral, en 5 pacientes (62%) entre 12 y 24 meses de tratamiento y en 36 (51%) del grupo con más de 24 meses de tratamiento.

Dentro de los signos de lipoatrofia presentados por los 102 pacientes en los que se observó Síndrome de Lipodistrofia, los más frecuentes fueron: Disminución del panículo adiposo de mejillas, observándose en 14 pacientes (93%) en estado basal, en 7 (87%) con TARV entre 6 y 12 meses, 8 (100%) con TARV entre 12 y 24 meses y en 57 (80%) con más de 24 meses de tratamiento. Seguido por la prominencia de arcos cigomáticos, la cual se manifestó en 14 pacientes (93%) en estado basal, 8

(100%) con TARV entre 6 y 12 meses, 8 (100%) que llevaban entre 12 y 24 meses de tratamiento y en 60 (84%) pacientes con más de 24 meses de tratamiento.

En los estudios realizados en diversos países de Europa ^(10,23,32) y México⁽¹¹⁾ la prevalencia de síndrome de lipodistrofia se presenta en paciente que lleven mayor de 24 meses de tratamiento antirretroviral de gran actividad, a diferencia de Guatemala que se presenta mayormente en estos pacientes, y seguida es en pacientes en estado basal. Esto se puede explicar como se menciono anteriormente sobre la relación de síndrome de desgaste propia de la enfermedad y las alteraciones en las diversas citocinas en la infección por VIH ⁽¹⁷⁾.

7. CONCLUSIONES

- 7.1. Los criterios de diagnóstico para definir la presencia de Síndrome de Lipodistrofia son la presencia de por lo menos 3 signos de lipoatrofia, 1 signo de lipohipertrofia y 1 alteración metabólica.
- 7.2. De los pacientes con diagnóstico de infección por VIH, la mayor frecuencia de Síndrome de Lipodistrofia se presentó en personas de sexo masculino, en pacientes comprendidos entre los 44 y 65 años de edad y procedentes del departamento de Guatemala.
- 7.3. La exposición a tratamiento antirretroviral por más de 24 meses se presenta con mayor frecuencia a la presencia de Síndrome de Lipodistrofia en los pacientes con diagnóstico de infección por VIH.
- 7.4. Existe una significativa asociación al uso de los esquemas de tratamiento antirretroviral de primera línea con el desarrollo de Síndrome de Lipodistrofia
- 7.5. Prominencia de arcos cigomáticos, disminución de panículos adiposos tricipital, de mejilla y femoral; fueron los signos de lipoatrofia de aparición más frecuente en pacientes diagnosticados con Síndrome de Lipodistrofia; aumento del índice de cintura-cadera y circunferencia abdominal, fueron los signos de lipohipertrofia más frecuentes y elevación de Triacilgliceroles, disminución de HDL y colesterol elevado, las alteraciones metabólicas.

8. RECOMENDACIONES

8.1. Al Ministerio de Salud Pública: Crear conciencia a los profesionales de salud acerca de los efectos que conlleva la infección por VIH, así como a la importancia de la intervención nutricional como medio de prevención ante las complicaciones y los efectos adversos por los que transcurren las personas con esta enfermedad.

8.2. A la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt:

8.2.1. Implemente controles de rutina para detectar la presencia del Síndrome de Lipodistrofia en pacientes infectados con VIH.

8.2.2. Llevar a cabo evaluaciones periódicas del estado nutricional de los pacientes para coadyuvar al control de los cambios morfológicos y metabólicos que se presentan en el Síndrome de Lipodistrofia.

8.2.3. Brindar charlas educativas a los pacientes acerca del síndrome de Lipodistrofia, las manifestaciones clínicas, sus causas, los factores de riesgo que incrementan el apareamiento de enfermedades cardiovasculares y hepáticas, y recomendaciones para ayudar a prevenir dichas enfermedades.

9. APORTES

Con este estudio se deja establecido un precedente acerca del Síndrome de Lipodistrofia, patología que probablemente no ha sido bien estudiada, no contando actualmente con un consenso para su diagnóstico; por lo que con la realización de esta investigación se proponen criterios para esto.

Ha sido entregada una copia de esta investigación a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, a la cual se recomienda instaurar controles rutinarios a los pacientes infectados con VIH, para detectar oportunamente la presencia de dicho Síndrome; así como la realización de evaluaciones nutricionales periódicas como medio de prevención ante las posibles complicaciones que puedan presentar estos pacientes

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bortman M, Sáenz LB, Pimenta I, Isern C, Rodríguez A, Miranda M et al. Reduciendo la vulnerabilidad al VIH/SIDA en Centro América: Guatemala situación del VIH/SIDA y respuesta a la epidemia. [en línea] Washington: Banco Mundial Programa Global de VIH; 2006. [accesado 8 Feb 2011]. Disponible en: <http://siteresources.worldbank.org/INTHIVAIDS/Resources/3757981103037153392/CAHIVAIDSRegionalOverviewSPA.pdf>
2. Villarreal ME. Explotación sexual comercial de la niñez y adolescentes. Guatemala: Casa Alianza; 2000.
3. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. Datos de la unidad de vigilancia epidemiológica, programa nacional de salud VIH/SIDA/ITS, Guatemala: OPS/OMS; 2006.
4. CID Gallup. Percepción sobre el SIDA en Centroamérica, encuesta de opinión pública en centroamérica. Washington: USAID, PASCA; 2003.
5. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Evaluación sistema de vigilancia epidemiológica. Guatemala: MSPAS; 2004.
6. Carr A, Samaras K, Burton S. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance due to VIH protease inhibitors. AIDS 1998; 12: F51-F58.
7. Mauss S, Corzillius M, Wolf E, Schwenk A, Adam A, Jaeger H et al. Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patient after 3 years of antiretroviral treatment. HIV Medicine 2002; 3(1):49-55.
8. Martinez E, Mocroft A, García-Viejo MA. Risk of lipodystrophy in VIH 1 infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. Lancet 2001;357(9256):592-8.
9. Villarroya F, Domingo P, Giralt M. Lipodystrophy associated with highly active anti-retroviral therapy for HIV infection: the adipocyte as a target of anti-retroviral-induced mitochondrial toxicity. Trends Pharmacol Sci, 2005;26(2):88-93. [en línea] [accesado 8 feb 2011]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614704003190>

10. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C. Abnormalities of body distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* [en línea] 2002; 31(1):50-5. [accesado 8 Feb 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352150>
11. Sansores Carlos, Rivero A, Salazar J, Rodriguez I, Biachi R, Martinez P. Síndrome de lipodistrofia en pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral. *Med Int Mex* 2008;24(1):8-15
12. Mejía C, Villatoro G. Antecedentes de la clínica de enfermedades infecciosas. *Revista anual Clínica de Enfermedades Infecciosas Hospital Roosevelt y Patronato de Asistencia Social del Hospital Roosevelt.* Guatemala: PASHR; 2008; 1(1): 11-16.
13. Hoeger C. Lipodistrofia y VIH. *Posgrado Medicina.* Mérida:2002; 1(1):10-14.
14. Fuentes F, de la Torre J, Pérez F. Lipodistrofias. *Med Clin Barcelona*: 2002; 119(10):390-5.
15. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tiemey A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 86(1): 27-31.
16. Lahdevirta J, Maury CPJ, Teppo AM, Repo H. Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 85(3):289-291.
17. Grunfeld C, Feingold K. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1992; 327(3): 329-337.
18. Food and drug administration protease inhibitor may increase blood glucose in VIH patients. *FDA Med Bull* 1997; 27(2):1-30
19. Lo J, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. «Buffalo hump» in men with VIH-1 infection. *Lancet* 1998; 351(9106): 867-870.
20. Dubé MP, Johnson DL, Currier JS, Leedom JM. Protease inhibitor-associated hyperglucemia. *Lancet* 1997; 350(9079); 713-4.
21. Miller K, Jones E, Yanovski J, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998; 351(9117): 871-875.
22. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin J. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999; 13(13):1659-1667.

23. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kauffmann GR, Chrisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction and natural course of VIH-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353(9179): 2093-9.
24. Rakotoambinina B, Médioni J, Rabian C, Jubaout V, Jais JP, Viard JP. Lipodystrophic syndromes and hyperlipidemia in a cohort of VIH 1 infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy with a protease inhibitor. *J AIDS* 2001; 27(6):443-9.
25. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ, et al. Clinical assessment of VIH-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001;15(11):1389-98.
26. Blanco F, García T, Soriano 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.
27. Rodríguez Vidigal FF, Muñoz Sanz A. Alteraciones del metabolismo de los lípidos en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana: una hipótesis acerca de su patogenia. *Med Clín Barcelona*: 2000; 115(4):145-50.
28. Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors *FASEB J*. 1996; 10(9):940-54.
29. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Regulation of adipocyte gene expression and differentiation by peroxisome proliferator activated receptor gamma. *Curr Opin Genet Dev*. 1995; 5(5):571-6.
30. Madge S, Kinloch-de-Loes S, Mercey D, Jonson M, Séller I. Lipodystrophy in patients naïve to HIV protease inhibitors. *AIDS* 1999;13(6):735-7.
31. Stevens GJ, Chen M, Grecko R, Lankford A, Lee C, Harr J, et al. editors. Investigations into proposed mechanisms of HIV-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance [resumen 29]. *Actas de 1st International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV*; 1999 junio 26-28; San Diego, California: 1999.
32. Caron M, Auclair M, Sterlingot H, Kornprobst M, Capeau J. Some HIV protease inhibitors alter lamina A/C maturation and stability, SREBP-1 nuclear localization and adipocyte differentiation. *AIDS*. 2003; 17(17): 2437-44.
33. Riddle T, Kuhel D, Woollet L, Fichtenbaum CJ, Hui DY. HIV protease inhibitor induces fatty acid and sterol biosynthesis in liver and adipose tissues due to the accumulation of activated sterol regulatory

- elementbinding proteins in the nucleus. *J Biol Chem.* 2001; 276(40):37514-9.
34. Domingo P, Vidal F, Domingo J. The molecular basis of antiretroviral drugs toxicity: how bad can good drugs be? *Curr Med Chem.* 2004; 3(2):109-33.
 35. Hui F. Effects of HIV protease inhibitors therapy on lipid metabolism. *Prog Lipid Res.* 2003; 42(2):81-92.
 36. Dressman J, Kincer J, Matveev SV, Guo L, Greenberg RN, Guerin T, et al. HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dyslipidemia by increasing CD36-dependent cholesteryl ester accumulation in macrophages. *J Clin Invest.* 2003; 111(3):389-97.
 37. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J Clin Invest.* 2001; 108(6):785-91.
 38. Serghides L, Nathoo S, Walmsley S, Kain KC. CD36 deficiency induced by antiretroviral therapy. *AIDS.* 2002; 16(3):353-8.
 39. Tong Q, Sankalé JL, Hadigan CM, Tang G, Rosemberg ES, Kanki PJ, et al. Direct regulation of adiponectin by HIV and its link to lipodystrophy. *Antivir Ther:* 2002.
 40. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte – at the crossroad of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology.* 2003; 144(9):3765-73.
 41. Xu A, Yin S, Wong LC, Chang KW, Lam KSL. Adiponectin ameliorates dyslipidemia induced by the HIV protease inhibitor ritonavir in mice. *Endocrinology.* 2004; 145(2):487-94.
 42. McComsey G, Maa JF. Host factors may be more important than choice of antiretrovirals in the development of lipoatrophy. *AIDS Read.* 2003; 13(11):539-42.
 43. Den Boer MAM, Berbée JFK, Reiss P, Van der Valk M, Voshol PJ, Kuipers F, et al. Ritonavir impairs lipoprotein lipase-mediated lipolysis and decreases uptake of fatty acids in adipose tissue. *Antivir Ther.* 2005; 10(3):9.
 44. Laghatu C, Eustace B, Frantz D, Gu Y, Bastard JP, Maachi M, et al. PIs and NRTIs increase oxidative stress and proinflammatory cytokine and chemokine production in human and murine adipocytes and macrophages. *Antivir Ther.* 2005; 10(3):21.

45. Murata H, Hruz P, Muecker M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem.* 2000; 275(27): 20251-4.
46. Domingo P, Matías-Guiu X, Pujol R, Domingo JC, Arroyo JA, Sambeat MA, et al. Switching to nevirapine decreases insulin levels but does not improve subcutaneous adipocyte apoptosis. *J Infect Dis.* 2001; 184(9):1197-201.
47. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354(9184):1112-5.
48. Gerschenson M, Steele S, Libutti DE, Shikuma CM. Adipocyte ATE levels contribute to the aetiology of HIV lipodystrophy. *Antivir Ther.* 2005; 10(3):8.
49. Carr A, Cooper D. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356(9239):1423-30.
50. Dalakas M, Illa I, Pezeshkpour GH, Laukaitis JP, Cohen B, Griffin JL. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med.* 1990; 322(16):1098-105.
51. Brinkman K, Ter Hofstede HJ, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS.* 1998; 12(14):1735-44.
52. 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(10):1309-16.
53. Gervasoni C, Ridolfo A, Trifiro G, Santambrogio S, Norbiato G, Musico G. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13(4):465-71.
54. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN study. *Lancet.* 2004; 363(9417):1253-63.
55. Estrada V, De Villar N, Martínez-Larrand M, López AG, Fernández C, Serrano-Ríos M. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for HIV-infected patients with lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2002; 35(1):69-76.

56. Mercie P, Viallard JF, Thiebaut R, Faure I, Rispal P, Leng B, et al. Efavirenz-associated breast hypertrophy in HIV-infection patients. *AIDS*.2001;15(1):126-9.
57. Jover F, Cuadrado JM, Roig P, Rodríguez M, Andreu L, Merino J. Efavirenz-associated gynecomastia: report of five cases and review of the literature.*Breast J*. 2004; 10(3):244-6.
58. Rahim S, Ortiz O, Maslow M, Holzman R. A case-control study of gynecomastia in HIV-1-infected patients receiving HAART. *AIDS Read*.2004;14(1):38-9.
59. Biglia A, Blanco JL, Martínez E, Domingo P, Casamitjana R, Sambeat M, et al. Gynecomastia among HIV-infected patients is associated with hypogonadism: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(10):1514-9.
60. Muñoz A, Francisco F, Rodriguez-Vidigal y Pere Domingo, et al. Patogenia de la lipodistrofia y de las alteraciones metabolicas asociadas a la infección por el VIH, *Med Clin (Barcelona)* 2006;127(12):465-74.
61. McComsey G, Maa JF. Host factors may be more important than choice of antiretrovirals in the development of lipoatrophy. *AIDS Read*.2003; 13(11):539-42.
62. 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 [resumen 684A]. *Actas de 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; Seattle: 2002.
63. Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, et al. Time of onset on non-insulin dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta3-adrenergic receptor gene. *N Engl J Med*. 1995; 333(13):343-7.
64. Giacobino JP. Beta3-adrenoreceptor: an update. *Eur J Endocrinol*.1995; 377(1):530-2.
65. Vonkeman HE, Van Overeijen-Dybicz AM, Vermes I, Napen HM, editores. Pathogenic role of beta3-adrenergic receptor (beta 3-AR) polymorphism in lipodystrophysyndrome associated with protease inhibitors [resumen 815]. *Actas de European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection*; 1999, octubre 23-27; Lisboa, Portugal: 1999.
66. Vigouroux C, Donadille B, Magré J, Béréziat V, Lascols O, Capeau J. From lipodystrophies to premature ageing síndromes: the laminopathies. *San Thrombose Vaisseaux*. 2004; 16(1):419-28.

67. Moss SF, Krivosheyev V, De Souza A, Chin K, Gatees HP, Chaudhary N, et al. Decreased and aberrant nuclear lamin expression in gastrointestinal tract neoplasms. *Gut*. 1999; 45(5):723-9.
68. Hegele RA, Anderson CM, Wang J, Jones DC, Cao H. Association between nuclear lamin A/C R482Q mutation and partial lipodystrophy with hyperinsulinemia, dyslipidemia, hypertension, and diabetes. *Genome Res*. 2000; 10(5):652-8.
69. Grunfeld C, Doerrler W, Pang M, Jensen P, Weisgraber KH, Feingold KR. Abnormalities of apolipoprotein E in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(11):3734-40.
70. Nolan D, Moore C, Castley A, Sayer D, Mamotte C, John M, et al. Tumor necrosis factor- a gene 238G/A promoter polymorphism associated with a more rapid onset of lipodystrophy. *AIDS*. 2003; 17(1):121-3.
71. Miserez A, Muller P, Barella L, Schwietert M, Erb P, Vernazza PL, et al. A single-nucleotide polymorphism in the sterol-regulatory element-binding protein 1c gene is predictive of HIV-related hyperlipoproteinaemia. *AIDS*. 2001; 15(15):2045-8.
72. Fauvel J, Bonnet E, Ruidavets J, Ferrières J, Toffoletti A, Massip P, et al. An interaction between Apo C-III variants and protease inhibitors contributes to high triglyceride/low HDL levels in treated HIV patients. *AIDS*. 2001; 15(18):2397-406.
73. Hendricks KM, Dong KR, Tang AM, Ding B, Spiegelman D, Woods MN, et al. High-fiber diet in HIV-positive men is associated with lower risk of developing fat deposition. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78(4):790-5.
74. Grumfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wangs J, Pierson RN. Hypertiglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1989; 86(4):27-31.
75. Patton JS, Shepard HM, Wilking H, Lewis G, Aggarwal BB, Eessalu TE, et al. Interferons and tumor necrosis factors have similar catabolic effects on 3T3-L1 cells. *Proc Natl Acad Sci. Washington*: 1986; 83(21):8313-7.
76. Beutler BA, Cerami A. Recombinant interleukin-1 suppresses lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 cells. *J Immunol*. 1985; 135(6):3969-71.
77. Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med*. 1987; 316(7):379-85.
78. Grunfeld C, Soued M, Adi S, Moser AH, Dinarello CA, Feingold KR. Evidence for two classes of cytokines that stimulate hepatic lipogenesis:

- relationships among tumor necrosis factor, interleukin-1 and interferon alpha. *Endocrinology*. 1990; 127(1):46-54.
79. Ledru E, Christeff N, Patey O, De Truchis P, Melchior JC, Gougeon ML. Alteration of tumor necrosis factor- α T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of HIV-associated lipodystrophy syndrome. *Blood*. 2000; 95(10):3191-8.
 80. Mynarcik D, McNurlan M, Steigbigel R, Fuhrer J, Gelato MC. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000; 25(4):312-21.
 81. Domingo P, Matías-Guiu X, Pujol RM, Francia E, Lagarda E, Sambeat MA, et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy. *AIDS*. 1999; 13(16):2261-7.
 82. Domingo P, Vidal F, Domingo JC, Veloso S, Sambeat MA, Torres F, et al. Tumor necrosis factor alpha in fat redistribution syndromes associated with combination antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients: potential role in subcutaneous adipocyte apoptosis. *Eur J Clin Invest*. 2005; 35(12):771-80.
 83. Guallar JP, Domingo P, Rodríguez de la Concepción ML, Alegre M, Domingo JC, Villarroya F, et al. HIV-1 infection alters mitochondrial, metabolic and adipocytokine gene expression in subcutaneous adipose tissue. *Antivir Ther*. 2005; 10(3): 19.
 84. Melchior JD, Samon D, Rigaud D, Leport C, Bouvet E, Detruchis P, et al. Resting energy expenditure is increased in stable, malnourished HIV-infected patients. *Am J Clin Nutr*. 1991; 53(2):437-41.
 85. McCallan DC, Noble C, Baldwin C, Jebb SA, Prentice AM, Coward A, et al. Energy expenditure and wasting in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1995; 333(2):83-8.
 86. Shevitz AH, Knox TA, Spiegelman D, Roubenoff R, Gorbach SL, Skolnik PR. Elevated resting energy expenditure among HIV-seropositive persons receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999; 13(11):1351-8.
 87. Bégin ME, Manku MS, Horrobin DF. Plasma fatty acid levels in patients with acquired immune deficiency syndrome and controls. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1989; 37(2):135-7.
 88. Decsi T, Zaknun D, Zaknun J, Sperl W, Koletzko B. Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with severe protein-energy

- malnutrition with and without human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Clin Nutr.* 1995; 62(6):1283-8.
89. Peck MD, Mantero-Atienza E, Miguez-Burbano MJ, Fletcher MA, Shor-Posner G, Maum MK. The esterified plasma fatty acid profile is altered in early HIV-1 infection. *Lipids.* 1993; 28(7):593-7.
 90. Agostoni C, Zuccotti GV, Riva E, Decarlis S, Bernardo L, Bruzzese MG, et al. Low levels of linoleic acid in plasma total lipids of HIV-1 seropositive children. *J Am Coll Nutr.* 1998; 17(1):25-9.
 91. Cabré E, Gassull MA. Polyunsaturated fatty acid deficiency in liver diseases: pathophysiological and clinical significance. *Nutrition.* 1996; 12(7):542-8.
 92. Rodríguez Vidigal FF. Ácidos grasos poliinsaturados omega 3 como marcadores evolutivos de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. *Eur J Intern Med.* 1997;10(8):49
 93. Miró O, López D, Martínez E, Pedrol E, Milinkovic A, Deig E, et al. Mitochondrial effects of HIV infection on the peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients who were never treated with antiretrovirals. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(5):710-6.
 94. Meininger G, Hadigan C, Laposata M, Brown J, Rabe J, Louca J, et al. Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus-infected subjects with fat redistribution. *Metabolism.* 2002; 51(2):260-6.
 95. Koutkia P, Meininger G, Canavan B, Breu J, Grinspoon S. Metabolic regulation of growth hormone by free fatty acids, somatostatin, and ghrelin in HIV-lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 286(2):E296-E303.
 96. Zylberberg H, Nalpas B, Pol S, Brechot C, Viard JP. Is there a relationship between hepatitis C virus infection and antiretroviral-associated lipodystrophy. *AIDS.* 2000; 14(13):2055.
 97. Duong M, Petit JM, Pirota L, Grappin M, Buisson M, Chavanet P, et al. Association between insulin resistance and hepatitis C virus chronic infection in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients undergoing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 27(3):245-50.
 98. Rodríguez-Vidigal FF, Aguilar FJ. Síndrome de lipodistrofia asociado al virus de la inmunodeficiencia humana. ¿Existe alguna relación con la

- infección por el virus de la hepatitis C? *Enf Infec Microbiol Clin*. 2002; 20(1):43.
99. De Mendoza C, Soriano V. The role of hepatitis C virus (HCV) in mitochondrial DNA damage in HIV/HCV-coinfected individuals. *Antivir Ther*. 2005;10(2):109-15.
 100. Monazahian M, Bohme I, Bonk S, Koch A, Scholz C, Grethe S, et al. Low density lipoprotein receptor as a candidate receptor for hepatitis C virus. *J Med Virol*. 1999; 57(3):223-9.
 101. Feingold KR, Grunfeld C. Role of cytokine in inducing hyperlipidemia. *Diabetes*. 1992; 41(2):97-101.
 102. Roth V, Kravcik S, Angel B. Development of cervical fat pads following therapy with HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998;27(1):65-7.
 103. Saenz S, Bosch Ricardo, Herrera H. Lipodistrofia en pacientes VIH positivos. *Piel*: 2003;18(3):137-41
 104. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, et al. Visceral abdominal-fat associated with use of indinavir. *Lancet* 1998; 351(9106):871-5.
 105. Grunfeld C, Kotler D, Hamadeh R, Tiemey A, Wang J, Pierson R. hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 86(4):27-31.
 106. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999; 13(18):2493-505.
 107. Rodríguez FF, Muñoz A. Alteraciones del metabolismo de los lípidos en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Una hipótesis acerca de su patogenia. *Med Clin (Barc)* 2000; 115(4):145-50.
 108. Del Valle FJ, Gómez FJ. Lipodistrofia y alteraciones metabólicas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, tratado con inhibidores de la proteasa. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2001; 13(6):254-9.
 109. Modest G, Fuller J. Abacavir and diabetes. *N Engl J Med* 2001; 344(2):142-4.
 110. Wanke CA. Epidemiological and clinical aspects of the metabolic complications of HIV infection: the fat redistribution syndrome. *AIDS* 1999; 13(11):1287-93.
 111. Martinez E, Gatell J. Metabolic abnormalities and use of HIV-1 protease inhibitors. *Lancet* 1998; 352(9130):821-2.

112. Peyriere H, Mauboussin J, Rouanet I. Report of gynecomastia in five male patients during antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 1999; 13(15):2167-8.
113. Fernández APM, Sanches R, Mill J, Lucy D, Palha P, Dalri M. Síndrome de la lipodistrofia asociado con la terapia antirretroviral en paciente con VIH: consideraciones para los aspectos psicosociales. *Latino-am Enfermagem* 2007;15(5):1-30
114. Collins E, Wagner C, Walmsley S. Psychosocial impact of the lipodystrophy syndrome in HIV infection. *AIDS Read* 2000; 10(9): 546-50.
115. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003; 17(1): 141-8.
116. Martínez E, Bianchi L, García M. Sonographic assessment of regional fat in HIV-infected people. *Lancet* 2000; 356(9239):1412-3.
117. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I. Fat distribution evaluated by Computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000; 14(1); 37-49.
118. Blanco F, Carr A. Lipodystrophy syndrome: diagnostic, clinic and therapeutic aspects. *AIDS Rev* 2001; 3(1):98-105.
119. Sosman J, Klein M, Bellehumeur J. Use of HIV protease inhibitors is associated with endothelial dysfunction. 2nd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, Toronto 2000. *Antivir Ther* 2000;5(5):16.
120. Maggi P, Serio G, Epifani G. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000; 14(16):123-8.
121. Araujo D. Lipodistrofias: bases moleculares y manifestaciones clínicas. *Endocrinol Nutr* 2003;50(4):133-44.
122. Fauci AS, Lane HC. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. En: Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson L, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 16ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2006: vol. 1 p.1194-1265.
123. Pachón J, Pujol E, Rivero A, Milla M. La infección por el VIH: Guía Práctica. España: Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, 2003.
124. UNAIDS. Protocol for the identification of discrimination against people living with HIV, UNAIDS Best Practice Collection, UNAIDS. [en línea]

Geneva, 2000. [accesado 8 Feb 2011] Disponible en:
[http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub01/jc295-
protocol_en.pdf?preview=true](http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub01/jc295-protocol_en.pdf?preview=true)

125. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, Programa Global del SIDA, Oficina Regional para el Centro América y Panamá, Centros para el control y Prevención de Enfermedades. Guía para la estandarización de las variables de VIH/SIDA/ITS en encuestas demográficas en Centroamérica; Guatemala: ONUSIDA:2008.
126. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Plan estratégico nacional de vigilancia epidemiológica de VIH/SIDA. Guatemala: MSPAS;2000.
127. Organización Panamericana de la Salud, "Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y el Caribe: en la ruta hacia el acceso universal". Washington: OPS: 2008.
128. Ivers L KD, Doucette K. Efficacy of antiretroviral therapy programs in resource-poor settings: a metaanalysis of the published literature. Clin Infect Dis 2005; 41(8):217-24.
129. Miller S. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and hepatitis B virus. ClinInfect Dis 2006; 42(1):126-31.
130. Shibuyama S, Gevorkyan A, Yoo U, Tim S, Dzhangiryan K, Scott JD. Understanding and avoiding antiretroviral adverse events. Curr Pharm Des 2006; 12(9):1075-90.
131. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. Lancet 2004; 363(9417):1253-63.
132. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2004; 350(18):1850-61.

11. ANEXOS

“SÍNDROME DE LIPODISTROFIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIH QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL”

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Institución: _____

No. Expediente: _____

Datos Generales:

Sexo: Femenino ☐ Masculino ☐ Edad: _____

Procedencia _____ Año Diagnóstico VIH _____

1ª. Medición CD4+ al momento del diagnóstico: _____

Medición reciente de CD4+ al momento del estudio _____

Toma Antirretrovirales Si ☐ No ☐

Tiempo de inicio de ARV: ☐ <6 meses ☐ 6–12 meses ☐ 12-24 meses ☐ >24 meses

Medicamentos Antirretrovirales:

Pasados: _____

Actuales: _____

Medidas Antropométricas:

Peso _____ Talla _____ IMC _____

Circunferencia Abdominal _____ Índice de Cintura/Cadera _____

Panículo adiposo bicipital _____ Panículo adiposo tricipital _____

Disminución de mejillas _____ Panículo adiposo femoral _____

Datos exclusivos del investigador:

Datos de Laboratorio:

Nivel de colesterol total _____ HDL _____ LDL _____

Nivel de triglicéridos _____ Glicemia en ayunas _____

Descripción Morfológica:

Historia de Lipodistrofia:

¿Ha notado cambios corporales?

Cara: Si ☐ No ☐

Cuello: Si ☐ No ☐

Espalda Si ☐ No ☐

Abdomen Si ☐ No ☐

Evaluación Clínica del Investigador:

- Pérdida del tejido subcutáneo en:

Piernas ☐ Si ☐ No

Mejillas ☐ Si ☐ No

Glúteos ☐ Si ☐ No

Brazos ☐ Si ☐ No

- Prominencia de arcos cigomáticos Si ☐ No ☐

- Prominencia de arcos mandibulares Si ☐ No ☐

- Vasos superficiales en piernas Si ☐ No ☐

- Acumulación de grasa en región cervical Si ☐ No ☐

- Crecimiento mamario ☐ Si ☐ No

HOJA DE INFORMACIÓN A PACIENTES

Introducción:

Somos estudiantes del último año de la Carrera de Médico y Cirujano de la Universidad de San Carlos de Guatemala, nos encontramos realizando una investigación sobre una enfermedad que se llama Síndrome de Lipodistrofia en Pacientes con diagnóstico de VIH, con tratamiento antirretroviral; este es un síndrome que no ha sido muy bien estudiado, afecta a las personas que tienen VIH o que se encuentra tomando el tratamiento contra el VIH; ocasionando cambios en la distribución de la grasa, como aumento de la circunferencia del abdomen, alteraciones de los laboratorios. Le vamos a dar información e invitarlo a participar en nuestro estudio. Por favor, deténganos según le informamos para darnos tiempo para explicarle. Si tiene preguntas más tarde, puede hacérselas cuando crea más conveniente. Usted es libre de participar o no, sin que ello afecte la atención que actualmente recibe.

Propósito:

El Síndrome de Lipodistrofia, es una enfermedad en la cual se presentan cambios en la forma corporal, los cuales vienen acompañados algunas veces, aunque no siempre, de cambios en las pruebas de laboratorio de los niveles de grasas en la sangre y aumento de la glucosa. En la población general, el aumento de estos está asociado con un mayor riesgo de enfermedades del corazón y de diabetes. Este síndrome se ha visto que se presenta en algunas personas con VIH o que se encuentran con tratamiento antirretroviral.

Selección de los participantes:

Estamos invitando para este estudio a las personas que asisten a la Clínica de Infecciosas del Hospital Roosevelt, que padecen de VIH y que actualmente no se encuentran con tratamiento contra esta enfermedad, y a las personas que padecen de VIH y se encuentran con tratamiento antirretroviral, para poder describir este síndrome, la edad, el sexo y el departamento del país al cual afecta más, ya que en Guatemala no existe un estudio que investigue la frecuencia con que desarrolla el síndrome de lipodistrofia, debido a que este representa una enfermedad que no ha sido bien establecida todavía.

Participación voluntaria:

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar como si no, continuarán todos los servicios que reciba en esta Clínica de Infecciosas del Hospital Roosevelt y nada variará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aún cuando haya aceptado antes.

Procedimiento y descripción del proceso:

Se realizará una medición de su estatura y de su peso, se medirá su cintura y su cadera; por medio de un instrumento llamado plicómetro se medirán la grasa de mejilla, brazos y piernas.

No existen riesgos dado que se trata de inspección clínica y toma de medidas de diferentes partes de su cuerpo. Con estos datos se tratará establecer posteriormente la relación que pueda tener con su tratamiento.

Beneficio: Saber si usted presenta este síndrome, y en base a ello proporcionarle tratamiento médico, nutricional y psicológico, mejorando la calidad de vida y de esta manera evitar las consecuencias a largo plazo.

Resultados: En una próxima cita de control, se le estará informando individualmente de los resultados de este estudio, así mismo de las medidas que se tomarán al respecto.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

He sido invitado (a) a participar en la investigación "SÍNDROME DE LIPODISTROFIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIH QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL". Entiendo que no hay ningún riesgo para mi persona, al participar en esta investigación.

He leído y comprendido la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se he contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera a mi cuidado médico.

Nombre del participante _____

Firma del participante _____

Fecha _____

Si es analfabeto:

Debe firmar un testigo que sepa leer y escribir (si es posible, esta persona debiera ser seleccionada por el participante y no debiera tener con el equipo de investigación). Los participantes analfabetos debieran incluir también su huella dactilar.

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo _____

Huella dactilar del participante

Firma del testigo _____

Fecha _____

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del investigador _____

Firma del Investigador _____

Fecha _____

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de consentimiento informado _____ (iniciales del investigador/subinvestigador)