

TESIS CON
FOLIO DE ORIGEN

11227
86



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**

**“SINDROME DE LIPODISTROFÍA ASOCIADA
AL USO DE ANTIRETROVIRALES EN
PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH”**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
M E D I C O I N T E R N I S T A
P R E S E N T A :
D R A . C L A U D I A M O N R E A L A L C A N T A R A

ASESORES: DR. JOSÉ DAVID VARGAS MADRID
DR. MOISÉS CASARRUBIAS RAMÍREZ



IMSS

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

EXAMEN CON
TÍTULO DE INTERNISTA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

**"SÍNDROME DE LIPODISTROFIA ASOCIADA AL USO DE
ANTIRETROVIRALES EN PACIENTES CON INFECCIÓN
POR VIH"**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO INTERNISTA

PRESENTA

DRA. CLAUDIA MONREAL ALCANTARA

ASESORES

DR. JOSÉ DAVID VARGAS MADRID

DR. MOISÉS CASARRUBIAS RAMÍREZ.

MÉXICO, D.F. FEBRERO DEL 2003

TESIS CON
FAS



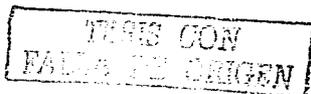
DR. JESÚS ARENAS OSUNA
JEFE DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICAS

DR. RAÚL ARIZA ANDRACA
MÉDICO TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DRA. CLAUDIA MONREAL ALCÁNTARA
RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA



TESIS NÚMERO 2003 - 698 - 001



AGRADECIMIENTOS

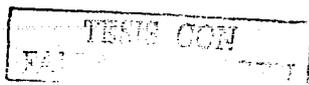
- ◆ *A mi Abuelo (Q.P.D.), por ser uno de los pilares más importantes de mi vida, tanto personal como profesional*

- ◆ *A mi Madre, por todo el apoyo que me ha dado durante estos años*

- ◆ *A mi familia sólo me resta decirle gracias*

- ◆ *A los pacientes, por que a ellos me debo como médico*

- ◆ *Al Dr. Vargas y al Dr. Casarrubias, mis asesores para este trabajo, gracias por su ayuda y comprensión.*



RESUMEN

TITULO. Síndrome de lipodistrofia asociada al uso de antiretrovirales en pacientes con VIH.

OBJETIVO. Determinar la proporción de lipodistrofia en los pacientes con VIH/SIDA, tratados con antiretrovirales en la Clínica de SIDA, del Hospital Regional N. 25 del IMSS.

MATERIAL Y METODOS. Se estudiaron los pacientes con tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA), incluyendo aquellos mayores de 18 años, que aceptaran participar en el estudio, así como que estuvieran con el mismo tratamiento desde hace tres meses; excluyéndose a los que tuvieran antecedentes de alteraciones metabólicas, síndrome de desgaste asociado al VIH, linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, u otra enfermedad que haya ameritado hospitalización reciente; que dentro del tratamiento cuenten con medicamentos que influyan en los resultados; o que practiquen ejercicio. De los pacientes elegibles, se recolectó del expediente clínico, su edad, sexo, la última determinación de CD4⁺ y carga viral, así como se dio solicitud para la realización de estudios bioquímicos, se citó con la dietista para la realización de las mediciones antropométricas y obtención de información nutricional. El análisis se realizó con la prueba de chi-cuadrada y prueba T.

RESULTADOS. Se estudiaron 112 pacientes, 99 (88.4%) eran hombres y 13 (11.6%) mujeres. La prevalencia de lipoatrofia periférica fue del 33.9%, de la hiperglucemia del 2.7%, de hipertrigliceridemia del 59.8% e hipercolesterolemia del 13.4%. En la estimación de riesgo para la presencia de lipodistrofia, se encontró en el caso de tratamiento con análogos no nucleósidos una $p = 0.046$ (OR 1.826). En el análisis de varianza se encontró una asociación con el bajo peso ($p = 0.0005$), un índice de masa corporal bajo ($p = 0.0005$), duración del tratamiento antiretroviral ($p = 0.007$) y un bajo número de CD4⁺ ($p = 0.003$), para el desarrollo de lipodistrofia.

CONCLUSIONES. Nosotros encontramos una mayor prevalencia de lipoatrofia periférica; encontrando como factores de riesgo el uso de análogos no nucleósidos dentro del tratamiento, la presencia de bajo peso, índice de masa corporal bajo, duración del tratamiento antiretroviral y número de CD4⁺.

PALABRAS CLAVE. Lipodistrofia, lipoatrofia periférica, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, SIDA.

ABSTRACT

Title: Lipodistrofia syndrome associated to the use of antiretrovirals in patients with HIV.

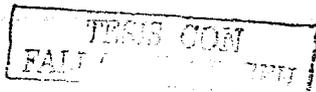
Objective: To seek the rate of lipodistrofy in patients with HIV-AIDS, under treatment with antiretrovirals in de AIDS clinic of the Regional Hospital No. 25, IMSS.

Material & methods: We study patients who were in treatment with HAART, including those who have more than 18 years old, with previous informed consent, with the same kind of treatment in the last three months. We excluded those who had a metabolic disease, wasting syndrome, Hodgkin lymphoma, Non-hodgkin lymphoma, Kaposi's sarcoma or another disease associated with HIV, also, those who had been at the hospital in the last three months, and those who practice some kind of physical activity. We search in the medical records the age, sex, CD4 account, and viral charge. We made antropometric measures, biochemical studies and we referred them to the nutriologist. For the odds ratio we used x2 test and T-student.

Results: We study 112 patients, 99 (88.4%) were men and 13 (11.6%) women. The periferic lipodistrophy was found in the 33.9%, hyperglycemia in 2.7%, hypertrigliceridemia in 59.8% and hypercholesterolemia in 13.4% . We compare the presence of lipodistrophia with the use of no-nucleotide analogs ($p = 0.046$. the odds ratio was 1.826). With the ANVA (ANOVA) we found comparing the presence of lipodistrophy and weight, with a $p=0.0005$, and IMC $p = 0.0005$; when we compare it with the antiretrovirals treatment time, $p=0.007$; and for the CD4 levels, $p=0.003$. In the other variables we did not find a statistically significant difference.

Conclusions: We found a bigger prevalence of periferical lipodistrophy,. We found another risk factors like the use of no-nucleotide analogs, low weight, a low number of CD4, and the time using HAART.

Key words: Lipodistrophy, periferic lipoatrophy, hyperglycemia, hypertrigliceridemia, hypercholesterolemia and AIDS.



ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

En México, al igual que en el resto de países del mundo, el SIDA se ha convertido en un problema de salud pública muy complejo, con múltiples repercusiones psicológicas, sociales, éticas, económicas y políticas que rebasan el ámbito de la salud. Por esta razón, es necesaria la participación de diversos sectores de la sociedad y la coordinación entre instituciones, sectores y países para poder combatirla.

La infección por el VIH afecta mayoritariamente a la población en edad productiva en ambos sexos (15-44 años), teniendo graves repercusiones en el bienestar económico de miles de familias, teniendo en cuenta que el 2.4% de los casos corresponden a menores de 15 años.¹

Uno de los grandes problemas en cuanto a esta enfermedad es el subregistro que en México se calcula que es del 18.5%, así como el retraso en la notificación de casos, de tal forma que los casos que se reportan no son todos los que en realidad existen.¹

- En México, tres de cada mil personas adultas podrían ser portadoras del VIH
- México ocupa el lugar 77 a nivel mundial y 23 en el Continente Americano y el Caribe¹

Según el Registro Nacional de Casos de SIDA, actualmente se encuentran vivos el 39.3% de los casos de SIDA, de los cuales uno de cada dos casos se concentran en la Secretaría de Salud (49.8%), y cerca de una tercera parte en el Instituto Mexicano del Seguro Social (30.6%). De acuerdo a las últimas estimaciones realizadas en México para el período 1997-1998, el gasto total en VIH/SIDA ascendió a 214.3 millones de USD. En términos de destino de los fondos, 32.7% (70.1 millones de USD) fueron asignados a prevención; 61.6% (131.9 millones de USD) a atención; y el 5.7% restante a otros (12.3 millones de USD). Tanto en el ámbito de la prevención como en el de la atención, la principal fuente de los fondos es la pública con 66.9% (46.8 millones de USD) y 91.1% (120 millones de USD), respectivamente; mientras que la privada absorbe el 33.1% (23.2 millones de USD) y 8.9% (11.7 millones de USD).¹



Uno de los errores más frecuentes es suponer que todas las personas infectadas por VIH requieren de tratamiento antiretroviral (ARV), y ello no es así. De acuerdo a la experiencia internacional de aquellos países e instituciones que brindan cobertura universal de tratamiento antiretroviral, como es el caso de Brasil o del IMSS en nuestro país, se estima que únicamente entre el 3% y el 5% de las personas infectadas requieren este tipo de tratamiento. De las personas registradas como vivas en el Registro Nacional de Casos al finalizar el año 2001, el 85% están recibiendo terapia antiretroviral otorgada por instituciones de seguridad social (IMSS e ISSSTE) y por la SSA mediante fondos del gobierno federal y de los Servicios Estatales de Salud.¹

En la actualidad el IMSS proporciona antiretrovirales a 14 mil de sus derechohabientes (incluyendo personas con el VIH y con el SIDA), y el ISSSTE a 1,756 pacientes; la Secretaría de Salud proporciona estos medicamentos a un aproximado de 3,000 personas (66% con fondos federales y 34% con fondos estatales), y se estima que existen otras 3 mil personas no aseguradas que aún no tienen acceso a este tipo de medicamentos; para este último grupo de población, se han establecido 61 Servicios Especializados de Atención para personas con el VIH/SIDA (SEA) en las 32 entidades federativas, con el apoyo de 29 laboratorios estatales certificados.¹

| | | |
|---|---------|---------|
| Personas que reciben tratamiento ARV | 115,000 | 28,275 |
| Razón persona infectada / tratamiento ARV | 5.3 : 1 | 5.3 : 1 |

La toxicidad por antiretrovirales se ha incrementado en los últimos años, al disminuir las complicaciones secundarias a las infecciones oportunistas, lo que ha hecho que la infección por VIH se trate de una enfermedad crónica, por lo que en la mayoría de los pacientes los medicamentos han sido utilizados por tiempos prolongados, y esto ha aumentado los diferentes efectos adversos relacionados con su uso.

Los inhibidores de proteasa (IP), se han asociado en algunos casos con un síndrome caracterizado por pérdida de grasa periférica, adiposidad central, dislipidemia y resistencia a la insulina, el cual se ha denominado como síndrome de lipodistrofia.¹

Las lipodistrofias son un grupo heterogéneo de alteraciones del tejido adiposo que se caracterizan por una pérdida selectiva de grasa de varias partes del cuerpo. La pérdida de grasa puede ser limitada, resultando en áreas bien demarcadas de atrofia subcutánea con ausencia total de grasa corporal.³

El síndrome de lipodistrofia se describió inicialmente asociado al uso de inhibidores de proteasa, como alteraciones metabólicas, pérdida de la grasa periférica (cara, brazos, glúteos) o acumulación de grasa central, estimadas por exámenes físicos^{4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12} reportándose que la incidencia de este síndrome se incrementa con el tiempo de exposición a este tipo de fármacos, que dependiendo de los estudios y población varía desde un 16% hasta un 83% después de un año de tratamiento continuo.^{2, 4, 7, 12, 13, 14, 15, 16}

La patogenia de este síndrome es desconocida⁹, en parte por que algunos pacientes que nunca han recibido este tipo de medicamentos han desarrollado algunas de las características del síndrome. Algunas hipótesis sugieren que es secundaria a la inhibición de las proteínas reguladoras de los lípidos y adipocitos, que tienen un parecido parcial con los sitios catalíticos de la proteasa de VIH 1, donde actúan los inhibidores de estas enzimas.^{14, 17, 18} Aunque estos medicamentos estimulan la síntesis de triglicéridos en los hepatocitos,^{19, 20} in vitro, los estudios demuestran que este tipo de medicamentos pueden inhibir la lipogénesis.^{14, 17} Carr y cols. sugieren que el bloqueo de la misma por la presencia de inhibidores de proteasa es a través de la disrupción de la acción del receptor retinoico X.²¹ En cuanto a la presencia de la hiperglucemia, se ha pensado que los IP interfieren en el proceso de la proinsulina, que finalmente conlleva a la elevación de la glucosa sérica;^{22, 23, 24} algunos otros investigadores mencionan que es secundario al transporte de la glucosa estimulado por la insulina.¹⁷

También se menciona que el desarrollo de la lipodistrofia sea secundario a la misma infección por VIH, y que posiblemente antes era enmascarado por una sobrevida corta, la cual ha aumentado secundario al tratamiento con inhibidores de proteasa.²⁵

En los casos en que la lipodistrofia se ha asociado con inhibidores de proteasas, se han encontrado diferencias en cuanto al tipo de fármaco.²⁹ Estudios transversales en donde

los pacientes han recibido uno o más de este tipo de medicamentos junto con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa demuestran que la presencia de los síntomas de lipodistrofia se desarrollan más rápidamente en pacientes que reciben ritonavir-saquinavir que en aquellos que reciben indinavir.^{25, 29, 31, 32} Aunque en algunos otros estudios se ha encontrado que el indinavir es el IP que más frecuentemente causa este síndrome.²⁶ Carr y cols. han sugerido recientemente que las diferencias entre los inhibidores de proteasas es en parte secundario a los diferentes grados de inhibición del citocromo P-450, lo que es consistente con el alto riesgo que ha sido asociado al ritonavir, que es el más potente inhibidor de esta enzima.

CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME DE LIPODISTROFIA

Clinicos

- ◆ *Lipoatrofia periférica (cara, brazos, piernas, mejillas)*
- ◆ *Acumulación de grasa central (intraabdominal, dorsocervical, mamas)*

Metabólicos

- ◆ *Hipertrigliceridemia*
- ◆ *Hipercolesterolemia*
- ◆ *Resistencia a la insulina (insulina incrementada, péptido C)*
- ◆ *Diabetes Mellitus tipo 2, alteraciones en la curva de tolerancia a la glucosa*
- ◆ *Acidemia láctica*

Cabe señalar que la lipodistrofia no se puede diagnosticar si el paciente ha tenido una enfermedad severa reciente asociada a pérdida de peso.^{6, 13, 14, 27}

La presencia de las características clínicas (distribución de la grasa) del síndrome puede ser parcial o total, en los estudios en los que se ha reportado como parcial, la cara y mejillas son las primariamente afectadas. La pérdida de grasa facial se caracteriza principalmente por prominencia de los arcos cigomáticos, reducción de la grasa de Bichat, ojos hundidos y apariencia caquéctica. La pérdida de la grasa en mejillas es usualmente simétrica. La pérdida progresiva en los brazos y piernas, hacen las venas más prominentes. La masa y fuerza muscular en las zonas afectadas se encuentran conservadas, lo cual permite diferenciarla de la pérdida secundaria a la misma infección, en donde la masa muscular se encuentra afectada.^{4, 26}



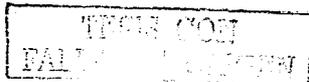
La incidencia de cada una de las características que conforman este síndrome, también varía de acuerdo a la serie que se haya revisado, no encontrando por el momento, estudios en población mexicana. La incidencia de las características clínicas del síndrome abarca de cerca el 50% de los pacientes, presentándose la lipoatrofia periférica de un 9.2 – 34 %; la acumulación de grasa central de un 7 – 25 % de los pacientes. Por otra parte, en cuanto a las características metabólicas la hipertrigliceridemia se encuentra del 13 – 80 %; la hipercolesterolemia de un 8 – 60 %; las alteraciones en el metabolismo de la glucosa hasta en un 50% de los casos, pero la Diabetes Mellitus como tal, se presenta en menos del 10%; y la acidosis láctica tiene una prevalencia que va del 1 hasta el 24%.^{13, 14, 15, 27, 28, 29, 30,}

31

La dislipidemia así como la resistencia a la insulina se ha llegado a demostrar hasta en un 50% de los pacientes que se encuentran en terapia con inhibidores de proteasa.^{32, 35}

El inicio de la lipodistrofia es generalmente insidioso, los primeros cambios observados son a nivel abdominal al tener que recorrer los botones del cinturón, por aumento de la grasa abdominal a nivel de la cintura; dificultad para abotonar el primer botón de la camisa o blusa, por la presencia de giba de búfalo; o, por la dificultad para ajustar el sostén por la presencia de ginecomastia.²⁶ Los primeros signos de lipodistrofia se empiezan a observar del 1^{er} al 19^o mes de haber iniciado el tratamiento antiretroviral.^{19, 33}

Estudios recientes han demostrado que también los análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTIs) se han asociado a lipoatrofia y giba de búfalo en asociación con acidosis láctica, y que inclusive se pueden desarrollar en pacientes sin infección por VIH pero que tienen defectos mitocondriales, lo que sugiere que el daño es por toxicidad en la mitocondria.^{13, 15, 24} encontrando que el medicamento que se encuentra más frecuentemente asociado es la estavudina,^{33, 35} sobre todo cuando se combina con un IP, con una incidencia del 89% en los pacientes que se encuentran recibiendo estavudina y didanosina en combinación con IP, en comparación del 52% cuando se indica zidovudina y lamivudina.³⁵ Así mismo, después de la administración de la nevirapina, un inhibidor no nucleósido, usado comúnmente como parte de la terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA), pueda desarrollarse un síndrome de lipodistrofia, principalmente caracterizado por la presencia de acumulación de grasa central,⁵ así mismo se encuentra relacionado la administración de efavirenz con esta patología.^{2, 36}

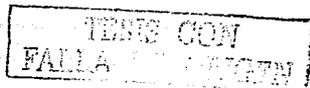


Los factores de riesgo para desarrollo de la lipodistrofia se han estudiado poco. Aunque algunos estudios han sugerido que éstos pueden ser bajo peso al iniciar la terapia antiretroviral; la duración total de tratamiento TARGA (teniendo en cuenta que cada 6 meses de tratamiento incrementa en un 61% el riesgo de lipodistrofia),¹³ bajas concentraciones de péptido C y triglicéridos después de un año de haber iniciado el tratamiento;²⁷ terapia con dos inhibidores de proteasa, y el uso de un análogo nucleótido; así como la edad al inicio de la terapia; estadio de la enfermedad; cantidad de CD4; y raza negra.^{16, 27, 28, 31, 32, 33, 35}

No existen criterios con el cual diagnosticar o calcular el porcentaje de severidad de la lipodistrofia, pero habitualmente los autores señalan, que cuando existe alguna de las características clínicas, o de las metabólicas, asociadas a una manifestación clínica, se trata de un caso de lipodistrofia.

De los principales problemas asociados a la lipodistrofia son los problemas cardiovasculares, teniendo muy pocos datos con relación a esta asociación, siendo estos vagos e imprecisos, por ejemplo, en un artículo publicado el año pasado por Egger y cols, se refiere, por ejemplo, un intervalo de confianza de 0.1-8.0 para un riesgo estimado de 2.7% en pacientes que iniciaron TARGA con un recuento de células CD4⁺ de 201-350 y una carga viral de 7,000-20,000 copias⁴⁵.

Así, si tenemos en cuenta, que en nuestro país, los trastornos relacionados con el metabolismo de la glucosa, ocupan el primer lugar en cuanto a la mortalidad en personas de edad productiva, con una tasa por 100,000 habitantes que es del 30.54%, y la mortalidad por VIH/SIDA ocupa el séptimo lugar en el mismo grupo de edad, con una tasa de 6.51%.⁴⁶ Y si conocemos, que la prevalencia de DM y trastorno metabólico es mayor en mexicanos, nos preguntamos si los pacientes tienen mayor riesgo de lipodistrofia.



SUJETOS, MATERIAL Y METODOS

1. CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR EN DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO.

El presente estudio se realizó en la Clínica de SIDA del servicio de Medicina Interna I, del Hospital General Regional N. 25 con un área de influencia que abarca los municipios de Nezahualcoyotl, y zona nororiente de la delegación de Iztapalapa.

2. DISEÑO

➤ Tipo de estudio

Es un estudio transversal analítico.

➤ Muestra

Se estudiaron a todos aquellos pacientes que se encuentran con tratamiento antiretroviral en la Clínica de SIDA del servicio de Medicina Interna I del HGR N. 25 del IMSS.

➤ Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Pacientes infectados con VIH, corroborado por ELISA y Western Blot
2. Edad mayor de 18 años
3. Pacientes que aceptaron de forma escrita participar en el estudio
4. Tratamiento antiretroviral actual con una duración igual o mayor de 3 meses

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que se les haya detectado algún trastorno metabólico previo a iniciar cualquier tratamiento antiretroviral
2. Presencia del síndrome de desgaste asociado al VIH
3. Tratamiento con esteroides anabólicos, corticoesteroides, terapia inmunomoduladora, estimulantes del apetito, hormona del crecimiento humana recombinante en algún momento de la evolución de la enfermedad, o que en

TRABAJO CON
FALG...

el momento actual se encuentren en tratamiento adicional con alguno de estos medicamentos

4. Presencia de alguna enfermedad asociada al VIH y que haya ameritado hospitalización en los últimos 3 meses
5. Presencia de fiebre (temperatura $>37,8^{\circ}\text{C}$) al momento del estudio
6. Presencia de Linfoma Hodgkin, Linfoma no Hodgkin o sarcoma de Kaposi grave
7. Pacientes que realicen actividad física con regularidad (aeróbica o anaeróbica)

Criterios de eliminación:

1. Paciente que decida retirarse del estudio y que no se realizó todas las mediciones
2. Paciente que no aceptó realizarse alguna de las mediciones que se solicitan
3. Paciente que fallecieron durante el tiempo del estudio y que no se le hayan realizado todas las mediciones
4. Necesidad de agregar al tratamiento algún medicamento que pueda influir en los resultados o presenten algún contratiempo médico que influyera en los resultados

Y Tamaño de la muestra

Se calculó por medio del programa Epi-info versión 6.0, para un α de 0.05, y una β de 0.80, con poder del 95, para detectar diferencias, tenemos los siguientes tamaños de muestra:

Para síndrome de lipodistrofia en general de 284 pacientes

Para lipotrofia de 98 pacientes

Para lipohipertrofia de 122 pacientes

Para hipertrigliceridemia de 16 pacientes

Para hipercolesterolemia de 30 pacientes

Para diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa y resistencia la insulina de 174 pacientes

Para acidosis láctica de 80 pacientes (aquellos que tienen en su esquema estavudina).

Y Definición de variables

Variables dependientes

1.-Síndrome de lipodistrofia

Definición conceptual.- La lipodistrofia son alteraciones del tejido adiposo que se caracterizan por una pérdida selectiva de grasa de varias partes del cuerpo, en ocasiones asociada a trastornos metabólicos.

Definición operativa.- La presencia de alguna característica metabólica, junto con una clínica, o la presencia de cualquier característica clínica aislada. En caso de que se demuestre algún trastorno metabólico aislado, y que no se haya demostrado al inicio del tratamiento antiretroviral, se le catalogó como probable.

Tipo de variable.- Nominal.

Categoría de variable.- Si, no.

2.-Lipoatrofia periférica

Definición conceptual.- Es la pérdida de grasa subcutánea en cara, brazos y glúteos. Siendo vista por 2 médicos inscritos en el estudio.

Definición operativa.- Una medición de grasa subcutánea braquial o facial <4mm mediante ecografía.

Tipo de variable.- Nominal, dicotómica.

Categoría de la variable.- Si, no.

3.-Acumulación central de grasa (lipohipertrofia)

Definición conceptual.- Es la acumulación de grasa a nivel del tronco.

Definición operativa.- Es la presencia de un índice cintura-cadera superior a 0.9 en hombres ó 0.8 en mujeres, de acuerdo a las medidas antropométricas; un V/S

≥ 0.4 para la obesidad intraabdominal o visceral, obesidad subcutánea V/S < 0.4 ó un S/V > 1.5 , de acuerdo a las imágenes tomográficas.

Tipo de variable.- Nominal, dicotómica.

Categoría de la variable.- Sí, no.

3.1.-Anormalidades de la forma corporal

Definición conceptual: Cambios producidos en la forma corporal, por el uso de medicamentos antiretrovirales, conocido como síndrome de redistribución grasa o lipodistrofia, dentro del cual se consideran la lipoatrofia periférica y la lipohipertrofia.

Definición operativa: Se determinaron los cambios a través de antropometría, realizada por una dietetista entrenada y estandarizada para la toma de las siguientes mediciones:

3.1.1 Peso

Definición operativa: Se determinó empleando una báscula con una precisión mínima de 100 gr, la cual se calibró antes de cada medición, el sujeto se para erguido en el centro de la báscula, con los brazos colgando lateralmente, inmóvil, descalzo, habiendo evacuado vejiga e intestino preferentemente, en ayuno y con el mínimo de ropa.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala de medición: kilogramos.

3.1.2. Estatura

Definición operativa: El paciente estando descalzo, colocado de espaldas a la cinta métrica al estadiometro, con los talones, glúteos, hombros y cabeza en contacto con el plano vertical. La cabeza se mantuvo erguida, con el borde orbital inferior en el mismo plano horizontal que el conducto auditivo externo (plano de Frankfurt), los brazos deben de colgar de manera libre a lado del tronco, se traza un plano perpendicular al plano vertical, que toque el vértice de la cabeza.

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Escala de medición: Centímetros.

3.1.3. Índice de Masa Corporal (IMC)

Definición operativa: Se midió a través del cálculo de la fórmula por paciente:



IMC= peso/ estatura², del resultado se obtendrá el valor, que se clasifica en:

| | |
|---------------------|-------------------|
| Mayor o igual de 40 | = obesidad severa |
| De 30 a 39.9 | = obesidad |
| De 25 a 29.9 | = sobrepeso |
| De 19 a 24.9 | = normal |
| De 18.9 a 15 | = bajo peso |
| Menor de 15 | = emaciación |

Escala de medición: cualitativa ordinal

3.1.4 Pliegues cutáneos

Definición operativa: La técnica de medición de todos los pliegues cutáneos se realizó de la siguiente manera: mediante palpación tomar entre los dedos pulgar e índice la piel y el tejido graso subcutáneo, sin incluir el tejido muscular, con la otra mano tomar el calibrador o plicómetro, aplicar el compás de forma que los brazos de la pinza estén en un plano perpendicular al eje del brazo, aproximadamente un centímetro por debajo de los dedos del operador y a una profundidad semejante a la del pliegue. Registrando la medición por triplicado y obteniendo la media de ellas.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

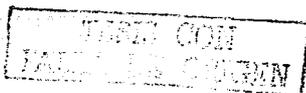
Escala de medición: milímetros.

Tricipital: El pliegue se mide en el brazo derecho en el punto medio localizado en la medición de la circunferencia del brazo, en la parte posterior a la altura del tríceps, el paciente deberá tener los brazos colgando libremente al lado del tronco.

Bicipital: El paciente debe de estar de frente al examinador con el brazo relajado, la medición se realiza en la parte frontal del brazo, perpendicular a lo largo de la línea media axilar, el pliegue cutáneo bicipital se levanta 1 cm superior a la línea marcada para la circunferencia del brazo.

Subescapular: Para realizar la medición de este pliegue se elige el sitio ubicado inmediatamente por abajo y hacia fuera del omoplato, el eje longitudinal del pliegue debe tener una inclinación de 45° con relación a la columna vertebral.

Suprailíaco: El paciente deberá estar de pie erguido con los pies juntos y los brazos colgando libremente sobre el tronco permitiendo el libre acceso al sitio. El pliegue



se levanta en un punto situado sobre la línea axilar media en un nivel entre la última costilla y el borde antero-superior de la cresta iliaca formando un ángulo de 45° hacia los genitales.

Muslo: La piel se levanta sobre la cara posterior del muslo, al mismo nivel que se mide el perímetro del mismo. La cresta del pliegue debe ser paralela a la pierna.

3.1.5 Circunferencias o perímetros:

Definición operativa: Para todas las mediciones la cinta debe mantenerse en posición horizontal, en contacto con la piel y siguiendo los contornos del sitio anatómico, pero sin comprimir el tejido subyacente. Las mediciones deben de acercarse al milímetro más cercano, se realizaron tres veces como se describió antes para los pliegues.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

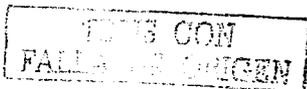
Escala de medición: milímetros para extremidades, centímetros para cintura y cadera.

Circunferencia media del brazo (CMeB). La medición se realizó estando el brazo relajado y sin flexión, localizando el punto medio de la longitud del brazo e indicarla con un punto, colocando la cinta alrededor de la circunferencia del brazo exactamente a la altura de la marca.

Circunferencia media del muslo. El paciente se para con los pies un poco separados y con el peso distribuido de manera uniforme en ambos pies. La cinta se coloca alrededor del muslo, horizontal en el punto intermedio entre la prolongación inferior del pliegue glúteo y el pliegue inmediato posterior a la rótula.

Circunferencia de cintura. El paciente se coloca de pie, erguido, con el abdomen relajado, los brazos a lado del tronco y los pies juntos. Se coloca una cinta métrica de fibra de vidrio alrededor de la parte más estrecha del abdomen (cintura) en plano horizontal. Es necesario la ayuda de un asistente que verifique la posición de la cinta. En el caso de algunos sujetos obesos puede existir dificultad para identificar la cintura, por lo tanto la medida se toma en el área entre la última costilla y el borde superior de la cresta iliaca. La medida se realiza al final de una espiración normal.

Circunferencia de cadera. El paciente esta en las mismas condiciones de la medición anterior. La medición se toma a la altura de la prominencia máxima de los



glúteos alrededor de ellos se coloca la cinta métrica, en plano horizontal, en contacto con la piel sin que la oprima. Es necesario la ayuda de un asistente que verifique la posición de la cinta.

El Índice cintura cadera se calculó de estas mediciones.

Circunferencia media del tórax (hombres) y mamaria (mujeres). El paciente se coloca de pie, erguido, con los brazos separados del tronco en forma horizontal o de cruz, se coloca la cinta métrica a nivel de los pezones, en plano horizontal, en contacto con la piel, sin que la oprima.

4.-Hipertrigliceridemia

Definición conceptual.- Son las concentraciones elevadas de triglicéridos en ayunas.

Definición operativa.- Concentración de triglicéridos mayor de 160 mg/dl, después de un ayuno de una noche.

Tipo de variable.- Cuantitativa, continua.

Categoría de la variable.- Miligramos / decilitro.

5.-Hipercolesterolemia

Definición conceptual.- Concentraciones elevadas de colesterol plasmático total en ayunas.

Definición operativa.- Concentraciones de colesterol total mayor de 220mg/dl.

Tipo de variable.- Cuantitativa, continua.

Categoría de la variable.- Miligramos / decilitro.

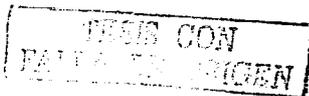
6.- Resistencia a la insulina

Definición conceptual.- Es la alteración que existe en cuanto a la acción de la insulina, y que de manera arbitraria, se menciona, cuando los requerimientos de insulina son iguales o mayores a 200 unidades al día.

Definición operativa.- Una cifra mayor de 15U/ml en una muestra en ayunas, para pacientes diabéticos, o una relación glucosa / insulina menor de 6, para pacientes no diabéticos.

Tipo de variable.- Nominal.

Categoría de la variable.- Sí, no.



7.- Diabetes Mellitus

Definición conceptual.- Son un grupo de trastornos metabólicos relacionados, que se dan como resultado de la hiperglucemia.

Definición operativa.- Glucosa mayor de 126mg/dl en ayunas.

Tipo de variable.- Cuantitativa, numérica.

Categoría de la variable.- Miligramos / decilitro.

8.- Acidosis láctica

Definición conceptual.- Es la acumulación de ácido láctico en el cuerpo.

Definición operativa.- Niveles mayores de lactato de 15mg/dl en el plasma, medido a través de gasometría arterial.

Tipo de variable.- Cuantitativa, numérica.

Categoría de la variable.- Miligramos / decilitro.

Variables independientes

1.- Tiempo con tratamiento antiretroviral

Definición conceptual.- Es el tiempo que lleva con tratamiento antiretroviral de gran actividad.

Definición operativa.- Es el tiempo en meses desde que inicio con tratamiento antiretroviral hasta la actualidad.

Tipo de variable.- Cuantitativa, continua.

Categoría de la variable.- Meses.

2.- Número de esquema

Definición conceptual.- Es la cantidad de esquemas antiretrovirales diferentes que ha recibido el paciente desde que se diagnosticó la enfermedad.

Definición operativa.- Cantidad de esquemas distintos encontrados en el expediente.

Tipo de variable.- Cuantitativa, continua.

Categoría de la variable.- Número ordinales.



3.- Análogo nucleósido

Definición conceptual.- Bloqueadores de la acción de la transcriptasa inversa, enzima que se encarga de pasar el ARN viral al ADN. El inhibidor nucleósido análogo, que es una versión defectuosa del nucleósido natural, sustituye al nucleósido que la transcriptasa necesita para terminar la cadena, con lo que se impide la replicación viral.

Definición operativa.- Es el uso de AZT, ddI, ddC, D4T, 3TC y ABC.

Tipo de variable.- Nominal.

Categoría de la variable.- Sí, no.

4.- Análogo no nucleósido

Definición conceptual.- Compuestos que actúan combinándose directamente con la transcriptasa inversa para bloquear su acción.

Definición operativa.- Es el uso de la delavirdina, efavirenz y nevirapina.

Tipo de variable.- Nominal.

Categoría de la variable.- Sí, no.

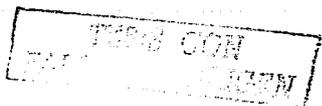
5.- Inhibidor de proteasa

Definición conceptual.- Bloqueador de la acción de la proteasa, una de las cuatro enzimas del VIH, logrando de esta manera que se impida la producción de partículas virales maduras.

Definición operativa.- Son inhibidores de proteasa el saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, lopinavir, amprenavir, atezanavir.

Tipo de variable.- Nominal.

Categoría de la variable.- Sí, no.



Variables de confusión

1.- Clasificación de la CDC

Definición conceptual.- Sistema que se basa en tres niveles de recuentos de linfocitos T CD4+ y en tres categorías clínicas, estando representado por una matriz de nueve categorías mutuamente excluyentes.

Definición operativa.- Categoría que ocupa el paciente de acuerdo a la clasificación del Centro para la Prevención y Control de las Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés).

Tipo de variable.- Ordinal

Categoría de la variable.- Categoría A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2, C3.

Variables universales

1.- Edad

Definición conceptual.- Tiempo que un ser ha vivido.

Definición operativa.- Período que existe desde que la persona nació hasta la actualidad.

Tipo de variable.- Cuantitativa, continua.

Categoría de la variable.- Años.

2.- Sexo

Definición conceptual.- Condición orgánica que distingue el macho de la hembra.

Definición operativa.- Representación fenotípica del genoma.

Tipo de variable.- Ordinal.

Categoría de la variable.- Femenino, masculino.

➤ Descripción general del estudio

A todos los pacientes identificados como candidatos al estudio se les solicitó firmen la carta de consentimiento informado, se recolectaron del expediente

clínico, su edad, sexo, la última determinación de subpoblación de linfocitos T CD4⁺ y carga viral, que no tuvieran más de 3 y 6 meses, así como de los pacientes que ingresaron al estudio, se recolectó del expediente clínico, su edad, sexo, la última determinación de CD4⁺ y carga viral, así como se dió solicitud para la realización de los diferentes estudios bioquímicos, se citó con la dietista para la realización de las mediciones antropométricas y obtención de información nutricional.

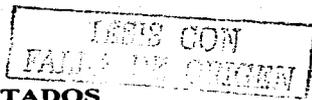
MEDICIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE LÍPIDOS, ENDOCRINOS Y BIOQUÍMICOS.- Se midieron los niveles séricos de colesterol total y triglicéridos mediante sistemas enzimáticos automatizados; y glucosa sérica en ayunas.

CITOMETRÍA DE FLUJO.- Los niveles de CD4 (x10 células/l) se midieron mediante la técnica de Amplicor - Roche y los niveles cuantitativos de RNA HIV (carga viral, log 10 copias/ml) mediante forma automatizada.

INFORMACIÓN NUTRICIONAL.- Se realizó un análisis acerca del tipo de alimentos que se consumió en los tres días previos a que ingresaran al estudio, mediante un recordatorio de 24 hrs. en donde se especificó el tipo de alimento consumido, forma de preparación, cantidad y momento en que se consumió. Analizando al final el total de calorías, proteínas, grasas, carbohidratos y colesterol que se consumieron.

Y Análisis de datos

Para la estimación de la razón de momios, se utilizó la prueba de chi-cuadrada y para la igualdad de medias de las variables numéricas se utilizó la prueba de T.



RESULTADOS

En el estudio se identificaron 166 pacientes elegibles, los cuáles se invitaron a participar en el estudio. De ellos, se excluyeron a 54 personas, 4 mujeres y 50 hombres, por no haberse podido realizar todas las mediciones descritas en el estudio. El análisis final incluyó 112 pacientes, con una tasa de participación del 67.46% (FIGURA 1). Las características generales de los 54 pacientes que se excluyeron eran similares en cuanto a su distribución por edades, etapa de la CDC y carga viral, esquemas de TARGA, así como tiempo de duración de éste. Con respecto a los sujetos incluidos, estos pacientes fueron excluidos ya que no contaban con todas las mediciones necesarias para su análisis, por incumplimiento con sus citas (ya sea con la nutrióloga, al laboratorio de la unidad, o incluso a su cita a la Clínica de SIDA)

De los 112 pacientes que ingresaron al análisis del estudio, 99 (88.4%) eran del sexo masculino y 13 (11.6%) del sexo femenino. Las características generales de la población se muestran en la tabla 1; la media de edad fué de 38.19 años (± 11.35), el peso fué de 65.13 kg (± 10.06), encontrando que 59 pacientes (52%) se encontraban con un peso normal (TABLA 2), la cifra promedio de linfocitos T CD4⁺ fué de 304.13/ml (± 210.42), y en el caso de la carga viral fué de 97512.25 (± 1.18) copias/ml con un logaritmo de 3.83 (± 1.18).

El total de los pacientes con bajo peso tuvo lipodistrofia, mientras que ésta sólo se presentó en 26/59 pacientes con peso normal y en 7/48 pacientes con sobrepeso ($p = 0.001$) (TABLA 3). Los pacientes con lipodistrofia tuvieron significativamente menor peso (58.69 vs 68.44 ± 9.87 $p = 0.0005$) y menor índice de masa corporal (22.50 ± 2.87 vs 25.49 ± 2.4 $p = 0.0005$) TABLA 4.

En la tabla 5 se muestra la distribución de los pacientes con base en su categoría de la CDC. Siendo la lipodistrofia más frecuente en pacientes en estadios B y C de la clasificación de la CDC, pero sin encontrar significancia estadística (TABLA 6).

No se encontró una asociación entre la presencia de dislipidemias o hiperglucemia con la lipodistrofia (TABLA 7).

La lipodistrofia se presentó con mayor frecuencia en pacientes cuyo esquema antiretroviral incluía un medicamento inhibidor de la transcriptasa reversa análogo no

nucleósido (48.4 vs 28.4% $p = 0.046$). No se observó una mayor incidencia de lipodistrofia en pacientes que recibían inhibidores de proteasa (34.14 vs 33.33% $p =$ no significativa (NS)), con respecto a pacientes con otros tratamientos.

El tiempo promedio de tratamiento antiretroviral fué más en pacientes con lipodistrofia (30.82 \pm 19.33 vs 37.09 \pm 20.21 $p = 0.007$)

Los pacientes con lipodistrofia tuvieron niveles de CD4 significativamente más bajos, aunque no hubo diferencia significativa con respecto a la carga viral.

TEMS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

La introducción de nuevas combinaciones de medicamentos antiretrovirales, particularmente los inhibidores de proteasa, ha tenido un enorme impacto en la morbilidad y sobrevida de las personas infectadas por el VIH. Como consecuencia, las implicaciones a largo tiempo y los problemas de salud asociados con el uso de los nuevos regímenes de tratamiento ha cobrado importancia.

Estudios previos, han demostrado una asociación entre el uso de cierta clase de medicamentos antiretrovirales, sobre todo, inhibidores de proteasa y trastornos metabólicos (hiperglucemia, hiperlipidemia) así como lipodistrofia.^{4,5,6,7,8,9,10,11,12}

Sin embargo, existen una serie de obstáculos internos para estudiar la fisiopatología y manifestaciones clínicas, así como para entender los efectos a largo plazo de los medicamentos antiretrovirales, sobre todo de los inhibidores de proteasa en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa. Una de las dificultades en determinar cuando las alteraciones son atribuibles a la acción directa de los medicamentos o son efectos secundarios de la actividad viral, alteraciones en el peso u otros factores. Otro problema, es la necesidad de poder controlar los efectos de otros medicamentos, que pudieran influir, así como el tipo de alimentación. Por lo que se realizó el presente estudio, excluyendo aquellos pacientes, en los que pudieran existir condiciones que pudieran simular alguna de las características del síndrome a estudiar, y tratando de poder controlar todas las demás variables.

El presente estudio encontró que (1) la incidencia del síndrome de lipodistrofia en nuestra población fue de del 33.9% en pacientes bajo tratamiento antiretroviral, lo que entra dentro del rango de prevalencia que se ha reportado en otros estudios,^{2,4,12,13,14,15,18} siendo los más representativos y que concuerdan con nuestros hallazgos los de Carr y cols.^{4,15} en los que se encuentra una incidencia del síndrome de lipodistrofia en un 35%. La gran variabilidad en cuanto a la incidencia de esta alteración, en los diferentes estudios realizados, depende del tipo de población estudiada y sus patrones de alimentación. Los estudios en población anglosajona, donde su dieta es rica en carbohidratos simples, y lo que nosotros encontramos, es que la dieta de la población estudiada es rica en grasas y carbohidratos complejos. Recordando que en nuestro país no existen otros estudios hasta el momento reportados y con los cuáles se pudiera comparar. (2) Nuestros pacientes

presentaron una mayor frecuencia de lipoatrofia periférica y menos alteraciones en el metabolismo de la glucosa. La incidencia de dislipidemia fue comparable a otros estudios.

1,11,12,13,15,23,27,39 (3) A diferencia de lo reportado en otros trabajos, nosotros no encontramos una asociación de la lipodistrofia con el uso de inhibidores de proteasa; en cambio, si se encontró que los pacientes que habían recibido tratamiento con un análogo no nucleósido, presentaban más frecuentemente lipodistrofia, lo que no concuerda con el estudio de Walker y cols. que refieren una asociación entre el uso de análogos nucleósidos y el desarrollo de la lipodistrofia; nosotros no evaluamos esta última asociación, por tener todos los pacientes por lo menos un análogo no nucleósido dentro de su esquema de TARGA. ^{11, 13, 15, 21, 22, 23, 30, 31, 35, 36, 41, 42}

Diversos estudios han documentado la asociación entre la lipodistrofia y diversas variables como bajo peso, CD4⁺, tiempo de tratamiento y carga viral. ^{16, 27, 28, 31, 32, 33, 35} En nuestro estudio, todas esas variables exceptuando la carga viral, se asociaron significativamente con la lipodistrofia.

El presente estudio es observacional que incluyó solamente a pacientes bajo tratamiento antiretroviral, de los cuáles, la mayoría recibían IP, lo cual puede explicar el que no se hayan podido identificar diferencias significativas en el uso de este grupo de medicamentos entre pacientes con o sin lipodistrofia.

Tampoco se ha podido rechazar mediciones metabólicas complementarias, tales como insulina plasmática e incluso de resistencia a la insulina, que nos ayudarían a definir mejor el perfil metabólico de estos pacientes y a explicar el hallazgo poco esperado de una baja frecuencia de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos en una población con alto riesgo de diabetes.

Se requiere de otras mediciones y estudios complementarios para explicar estas discrepancias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

De acuerdo a los hallazgos de este estudio, podemos concluir lo siguiente:

1. La alteración metabólica más frecuente es la hipertrigliceridemia, aunque existe la necesidad de realizar estudios más detallados, para descartar trastornos en el metabolismo de la glucosa, siendo ésta última una de las principales causas de morbi-mortalidad en nuestro país, en el grupo de edad estudiado.
2. Existe una estrecha relación entre el bajo peso y la presencia de lipodistrofia, así como con un índice corporal bajo.
3. El grupo de medicamentos asociado al desarrollo de lipodistrofia, es el de los análogos no nucleósidos.
4. El riesgo de desarrollar lipodistrofia es proporcional al tiempo que se encuentran con TARGA. Aunque hace falta aumentar el número de pacientes estudiados, así como incluir pacientes sin tratamiento, para ver el grado de asociación de cada uno de los grupos de medicamentos implicados en el desarrollo de este síndrome.
5. Al existir una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de lipodistrofia y un bajo número de linfocitos T CD4⁺, así como que las personas que presentan lipodistrofia, tiene una mayor carga viral, aunque esto no sea significativo, pudiera sugerir que el virus per se, se encuentra involucrado en la patogenia de este síndrome.

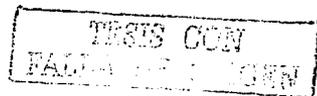
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leitz G, Robinson P. The development of lipodystrophy on a protease inhibitor-sparing highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14(4): 468-469.a
2. Abhimanyu G. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000; 108:143-152.
3. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353:2093-99.
4. Teplitzky V, Halabe A. Fat distribution in AIDS. *NEJM* 1999, 340 (12); 969-70.
5. Lo J, Mulligan K, Tai V, et al. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351:867-70
6. Aboulafia D, Bundow D. Buffalo hump in a patient with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *NEJM* 1998; 339 (18): 1297.
7. Domingo P, Pérez A, Torres O, et al. Lipodystrophy in HIV-1-infected patients. *Lancet* 1999; 354:867-868.
8. Mascoliini M. Muscle, fat, and HIV (or, where wasting and lipodystrophy intersect). *J of the International Association of Physicians in AIDS Care*. 2000: 201-209.
9. Strobel M, Muller P, Claudel P. Complete reversibility of severe nucleoside-induced lipodystrophy. *AIDS* 1999; 13(18): 2606-2607.
10. Laurence J. AIDS and lipodystrophy: Complications of HIV and HIV treatments. *AIDS patient care and STDs* 1999; 13 (7): 389-90.
11. Wurtz Rebecca, Carr A, Chisholm D, et al. Abnormal fat distribution and use of protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351: 1735-37.
12. Martínez E, Mocroft A, García-Viejo M, et al. Risk of lipodystrophy en HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357:592-98.
13. Walker U, Setzer B, Lütke Volksbeck S. Toxicity of nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors. *Lancet* 2000; 355: 1096
14. Carr A, Cooper D. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356:1423-30.
15. White A. Mitochondrial toxicity and HIV therapy. *Sex Transm Inf* 2001; 77: 158-173.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

16. Miller J, Carr A, Smith D, et al. Lipodystrophy following antiretroviral therapy of primary HIV infection. *AIDS* 2000; 14 (15): 2406-2407.
17. Kotler D. HIV/AIDS conference report from the 2nd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. 2000
18. Vonkeman H, ten Napel C, van Oeveren-Dybicz A, Vermees I. B3-adrenergic receptor polymorphism and the antiretroviral therapy-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14 (10): 1463-1464.
19. Reitschel P, Hadigan C, Corcoran C, et al. Assessment of Growth Hormone dynamics in human immunodeficiency virus-related lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (2): 504-510.
20. Lenhard J, Croom D, Weiel J, et al. HIV protease inhibitors stimulate hepatic triglyceride synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (12): 2625-2629.
21. Nguyen A, Gagnon A, Angel J, Sorisky A. Ritonavir increases the level of active ADD-1/SREBP-1 protein during adipogenesis. *AIDS* 2000; 14: 2467-2473.
22. Carr A, Samaras K, Chisholm D, Cooper D. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351:1881-83.
23. Danoff A, Ling W. Protease inhibitors do not interfere with prohormone processing. *Ann Intern Med* 2000; 132 (4):330
24. Stricker R, Goldberg B. Protease inhibitors and prohormone processing. *Ann Intern Med* 2000; 133(6): 482-483.
25. Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F, et al. Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors: A cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2000; 23(3): 236-245.
26. Graham N. Metabolic disorders among HIV-Infected patients treated with protease inhibitors: a review. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2000; 25(1): S4-S11.
27. Mallal S, John M, Moore C, et al. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14: 1309-16.

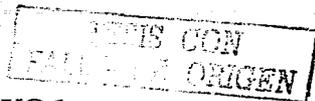


28. Bonnet E, Ruidavets J, Tuech J, et al. Apoprotein C-III and E-containing lipoparticles are markedly increased in HIV-infected patients treated with protease inhibitors: association with the development of lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 296-302.
29. Rudich A, Vanounou S, Reisenberg K, et al. The HIV protease inhibitor nelfinavir induces insulin resistance and increases basal lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes* 2001; 50: 1425-1431.
30. Berger A. Protease inhibitors may cause fat abnormalities and heart disease. *BMJ* 1998; 317: 100.
31. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia and lipodystrophy. A 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2050-56.
32. Kotler D. Update on Lipodystrophy and Metabolic Complications. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy. September 19, 2000.
33. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999; 13: 2493-2505.
34. Buss N, Duff F. Protease inhibitors in HIV infection. *BMJ* 1999; 318:122.
35. Martínez E, Mocroft A, García-Viejo M, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357:592-98.
36. Thiébaud R, Dabis F, Malvy D. Serum triglycerides, HIV infection, and highly active antiretroviral therapy. Aquitaine Cohort, France, 1996 to 1998. *J Acquired Immune Deficiency Syndrome* 2000; 23: 261-65.
37. Miller K, Jones E, Yanovsky J, et al. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998; 351: 871-75
38. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999; 13:1659-1667.

TRIPLO CON
FALLA DE ORIGEN



39. The aetiology of antiretroviral-associated lipodystrophy remains elusive posing problems for its prevention and treatment. *Drug & Ther Perspect* 2001; 17 (13): 11-15.
40. Leitz Gerhard, Robinson P. The development of lipodystrophy on a protease inhibitor-sparing highly active antiretroviral therapy regimen. *AIDS* 2000; 14 (4): 468-469.
41. Casado J, Moreno S. Efavirenz in HIV infection. *NEJM* 2000;1290
42. Martínez E, Bianchi L, García-Viejo M, et al. Sonographic assessment of regional fat in HIV-1-infected people. *Lancet* 2000; 356: 1412-13.



ANEXO 1

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
HOSPITAL GENERAL REGIONAL N. 25 "IGNACIO ZARAGOZA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

México, D.F. a _____ de _____ del 2002

Por medio de la presente, autorizó mi participación en el proyecto de investigación titulado "Prevalencia de lipodistrofia asociado al uso de antiretrovirales en pacientes con infección por VIH". Registrado ante el comité local de investigación con el número:

El propósito de este estudio es demostrar la prevalencia de la lipodistrofia asociada al uso prolongado de antiretrovirales en la infección por VIH.

Por lo tanto, declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio. Por otra parte, el investigador se ha comprometido a darme información oportuna, sobre cualquier procedimiento y aclarar cualquier duda que le planteé acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios y cualquier otro asunto relacionado con la investigación o tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en el que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del instituto. El investigador me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del investigador

Testigo

Testigo

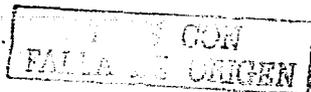
ANEXO 2

ALTERACIONES DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL

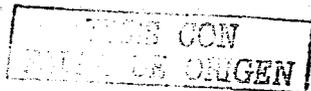
1. Acumulación de grasa o lipohipertrfia
 - Obesidad abdominal
 - Aumento del perímetro torácico
 - Hipertrofia mamaria
 - Aumento de la grasa lateral del cuello
 - Joroba de búfalo
 - Lipomas generalizados o localizados
2. Pérdida de grasa o lipoatrofia
 - Cara
 - Nalgas
 - Extremidades
3. Alteraciones mixtas

ALTERACIONES METABÓLICAS

1. Alteraciones del metabolismo de los glúcidos
 - Resistencia ala insulina
 - Hiper glucemia basal
 - Intolerancia a la glucosa
 - Diabetes mellitus
2. Alteraciones del metabolismo de los lípidos
 - Hipertrigliceridemia
 - Hipercolesterolemia
 - Aumento del colesterol LDL y VLDL
 - Disminución del colesterol HDL
 - Aumento de la apolipoproteína B

**ANEXO 3****CLASIFICACIÓN DE LAS ALTERACIONES MORFOLÓGICAS**

| Tipos FTA | Principales características morfológicas | Subclasificación |
|-----------|--|---|
| Tipo I | Pérdida de grasa | a) Sin reducción de bola de Bichat b) Con reducción de bola de Bichat |
| Tipo II | Acúmulo de grasa | c) En 1 localización (excluye el lipoma) d) En >1 localización e) Lipomatosis sin otros cambios |
| Tipo III | Combinado MMA | a/b + c/d/e |



ANEXO 4 CLASIFICACIÓN DE LAS ALTERACIONES METABÓLICAS

| Severidad | Colesterol \odot | Triglicéridos | Glucosa (G) |
|----------------------------|---|-----------------|--|
| Grado 0 Normal | Col < 200 mg/dl \odot LDL <160 mg/dl | <200 mg/dl | Ayunas: <110 mg/dl \odot OGT (2h): <140 mg/dl |
| Grado 1 Leve | Col 200-239 mg/dl \odot LDL 160-189 mg/dl | 200-399 mg/dl | <u>Intermitente</u> <u>IFG/IGT</u> Ayunas: 110-125 mg/dl \odot OGT (2h): 140-200 mg/dl |
| Grado 2 Moderado | Col 240-300 mg/dl \odot LDL 190-220 mg/dl | 400-1,000 mg/dl | <u>Persistente IFG/IGT</u> Ayunas: 110-125 mg/dl \odot OGT (2h): 140-200 mg/dl |
| Grado 3 Severo | Col >300 mg/dl \odot LDL >200 mg/dl | >1,000 mg/dl | <u>Diabetes mellitus</u> Ayunas >126 mg/dl \odot OGT (2h): 200 mg/dl |

OGT: Carga oral de glucosa
 IFG: Intolerancia a la glucosa en ayunas
 IGT: Intolerancia a la glucosa



ANEXO 5

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN PARA VIH DE LA CDC DE 1993

| CATEGORÍA DE CD4 | CANTIDAD DE CD4 MCL |
|------------------|---------------------|
| 1 | > 6 = 500 |
| 2 | 200-499 |
| 3 | < 6 = 200 |

Categorías Clínicas:

Categoría A

Consiste en uno o más de las siguientes situaciones:

- Infección aguda por VIH
- Infección por VIH asintomática
- Linfadenopatía generalizada persistente

Categoría B

Consiste en por lo menos una de las siguientes situaciones:

- Angiomatosis bacilar
- Candidiasis oral, vaginal; persistente, recurrente o con pobre respuesta al tratamiento
- Displasia cervical, cáncer cervicouterino en situ
- Síntomas constitucionales, como fiebre, diarrea con duración > 1 mes
- Leucoplaquia vellosa oral
- Varicela zoster en más de dos dermatomas
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Listeriosis
- Enfermedad pélvica inflamatoria, particularmente si esta complicada por absceso tubo-ovárico
- Neuropatía periférica

Categoría C

Incluye las siguientes condiciones:

- Candidiasis en bronquios, traquea o pulmones
- Candidiasis esofágica
- Cáncer cervicouterino, invasor
- Coccidiodomicosis diseminada o extrapulmonar
- Criptococosis extrapulmonar
- Criptosporidiasis crónica intestinal (> 1 mes de duración)
- Retinitis por citomegalovirus (CMV)
- Encefalopatía relacionada al VIH
- Enfermedad por CMV en hígado, bazo o ganglios linfáticos
- Herpes simple: úlceras crónicas (> 1 mes de duración); bronquitis, neumonitis o esofagitis
- Histoplasmosis diseminada o intestinal
- Isosporiasis crónica intestinal (> 1 mes)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de Burkitt, inmunoblástico o primario de cerebro
- Complejo *Mycobacterium avium* o *M. Kansasii*, diseminado o extrapulmonar
- Tuberculosis en cualquier sitio
- Otras especies de micobacterias diseminadas o extrapulmonar
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*
- Neumonía recurrente
- Leucoencefalopatía progresiva multifocal
- Septicemia por *Salmonella*
- Toxoplasmosis cerebral
- Síndrome de desgaste asociado al VIH

ANEXO 6

Hoja de recolección de datos de recordatorio de 24 horas de alimentación

Desayuno Hora: _____

| Alimento | Cantidad | Hidratos Carbono | Proteínas | Lípidos | Calorías | Colesterol | Grasas Saturadas | Grasas Monoinsaturadas | Grasas polinsaturadas | Fibra |
|------------------------|----------|---------------------|-----------|---------|----------|------------|---------------------|---------------------------|--------------------------|-------|
| Leche | | | | | | | | | | |
| Alimentos Proteicos | | | | | | | | | | |
| Fruta | | | | | | | | | | |
| Verdura | | | | | | | | | | |
| Legumbres | | | | | | | | | | |
| Grasas | | | | | | | | | | |
| Cereales | | | | | | | | | | |
| Cereales | | | | | | | | | | |
| Otros | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |



ANEXO 7

Hoja de recolección de datos de recordatorio de 24 horas de alimentación

Comida Hora: _____

| Alimento | Cantidad | Hidratos Carbono | Proteínas | Lípidos | Calorías | Colesterol | Grasas Saturadas | Grasas Monoinsaturadas | Grasas polinsaturadas | Fibra |
|------------------------|----------|---------------------|-----------|---------|----------|------------|---------------------|---------------------------|--------------------------|-------|
| Leche | | | | | | | | | | |
| Alimentos Proteicos | | | | | | | | | | |
| Fruta | | | | | | | | | | |
| Verdura | | | | | | | | | | |
| Legumbres | | | | | | | | | | |
| Grasas | | | | | | | | | | |
| Cereales | | | | | | | | | | |
| Cereales | | | | | | | | | | |
| Otros | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

INSTITUTO VENEZOLANO
 DE INVESTIGACIONES
 CIENTÍFICAS
 CON
 CALIDAD DE ORIGEN

ANEXO 8

Hoja de recolección de datos de recordatorio de 24 horas de alimentación

Cena Hora: _____

| Alimento | Cantidad | Hidratos Carbono | Proteínas | Lípidos | Calorías | Colesterol | Grasas Saturadas | Grasas Monoinsaturadas | Grasas polinsaturadas | Fibra |
|------------------------|----------|---------------------|-----------|---------|----------|------------|---------------------|---------------------------|--------------------------|-------|
| Leche | | | | | | | | | | |
| Alimentos Proteicos | | | | | | | | | | |
| Fruta | | | | | | | | | | |
| Verdura | | | | | | | | | | |
| Legumbres | | | | | | | | | | |
| Grasas | | | | | | | | | | |
| Cereales | | | | | | | | | | |
| Cereales | | | | | | | | | | |
| Otros | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

IMPRIMIR
 PARA LA
 CÁMERA
 FOTOGRÁFICA

ANEXO 9

FRECUENCIA SEMANAL DE ALIMENTACIÓN

| | Veces por semana | Raciones por día | |
|---------------------|------------------|------------------|--|
| Leche | | | |
| Alimentos proteicos | | | |
| Legumbres | | | |
| Fruta | | | |
| Verduras | | | |
| Cereales | | | |
| Cereales | | | |
| Grasas | | | |
| Otros | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO PUEDE
SER UTILIZADA SIN
EL CONSENTIMIENTO
DE LA INSTITUCIÓN

ANEXO 10

EVALUACIÓN ANTROPOMÉTRICA

Nombre _____ Fecha _____

Afiliación: _____ Sexo: _____ Edad _____

Estatura: _____ Estatura²: _____ Peso actual: _____

Peso Habitual: _____ % variación: _____

Peso ideal: _____ % variación: _____

I.M.C.: _____ kg/m²

I.M.C. habitual: _____ kg/m²

Cintura: _____ Cadera: _____ Pecho: _____

Índice Cintura Cadera: _____

Circunferencia Media del brazo: _____ cm

Pliegue cutáneo bicipital: _____ mm

Pliegue cutáneo tripicial: _____ mm

Pliegue cutáneo subescapular: _____ mm

Pliegue cutáneo suprailiaco: _____ mm

E: _____ D: _____ C: _____

A.M.B.C. _____

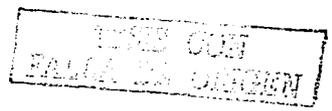
M.M.T. _____

A.T.B. _____

% grasa _____

Kg grasa _____

M.L.G. _____



ANEXO 11

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Afiliación: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Clasificación CDC: _____

Peso: _____ Kg, Estatura: _____ cm. IMC: _____

Tiempo en TARGA: _____ meses Número de esquemas utilizados: _____

Número de esquema actual: _____ Tiempo con el tratamiento actual: _____ meses

Tratamiento actual: _____

ANTI utilizados:

AZT (), ddC (); ddi (), 3TC (), d4T (), ABC ()

ANNTI utilizados:

NVP (), EFV (), DLV ()

IP utilizados:

IDV (), RTV (), SQV (), LPV (), NFV ()

Pliegue cutáneo tricipital (PCT) _____ mm

Pliegue cutáneo bicipital (PCB) _____ mm

Pliegue cutáneo subescapular (PCS) _____ mm

Pliegue cutáneo suprailiaco (PCSI) _____ mm

Pliegue cutáneo del muslo (PCM) _____ mm

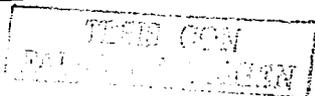
Circunferencia media del brazo CMeB) _____ cm

Circunferencia media del muslo (CMM) _____ cm

Circunferencia de la cintura (CC) _____ cm

Circunferencia de la cadera (Cca) _____ cm

Circunferencia media del tórax o mamaria (CMT) _____ cm



Índice cintura cadera (ICC) _____

Triglicéridos _____ mg, Colesterol _____ mg, Glucosa _____ mg

LDL _____ mg, VLDL _____ mg, HDL _____ mg Apo A: _____

Insulina _____ UI, Péptido C _____ UI, Ácido láctico _____ mg

Grasa subcutánea braquial _____ mm

Grasa subcutánea facial _____ mm

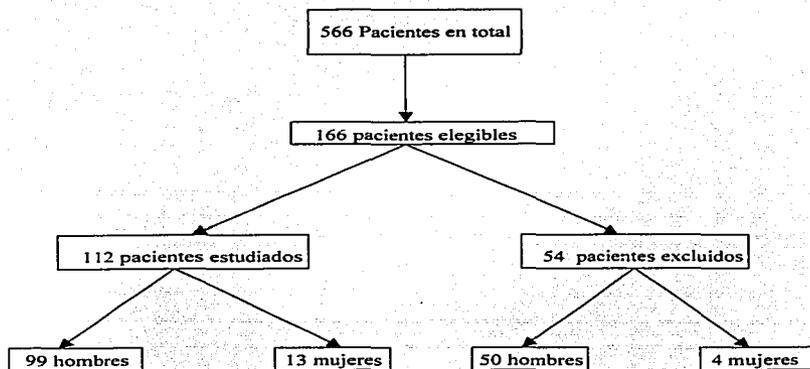
Grasa intrabdominal o visceral _____ mm

Cuenta de linfocitos T CD4+ _____ /ml

Carga viral: _____ copias/ml, Log _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 12

FIGURA 1**PERFIL DEL ESTUDIO**

TESIS CON
FALLA DE CUBEN

TABLA 1***CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN***

| CARACTERÍSTICAS | HALLAZGOS |
|--------------------------|------------------|
| SEXO | |
| Masculino | 99 (88.4%) |
| Femenino | 13 (11.6%) |
| EDAD (años) | 38.19 (11.35) |
| PESO (kg) | 65.13 (10.06) |
| IMC (kg/m ²) | 24.47 (10.06) |
| CD4 | 304.13 (210.42) |
| CARGA | 97512 (191010) |
| LOGARITMO | 3.83 (1.18) |
| TRIGLICÉRIDOS (mg /dl) | 223.57 (152.14) |
| COLESTEROL (mg /dl) | 169.49 (46.80) |
| GLUCOSA (mg /dl) | 91.66 (22.21) |
| CDC | |
| A1 | 4 (3.6%) |
| A2 | 18 (16.1%) |
| A3 | 10 (8.9%) |
| B1 | 5 (4.5%) |
| B2 | 17 (15.2%) |
| B3 | 14 (12.5%) |
| C1 | 1 (.9%) |
| C2 | 9 (8%) |
| C3 | 34 (30.4%) |

Las variables ordinales, se expresan en medias y desviación estándar

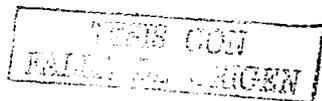
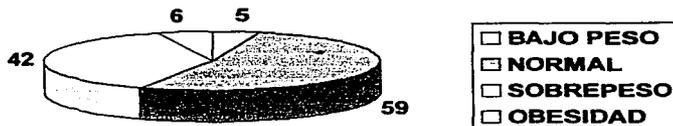
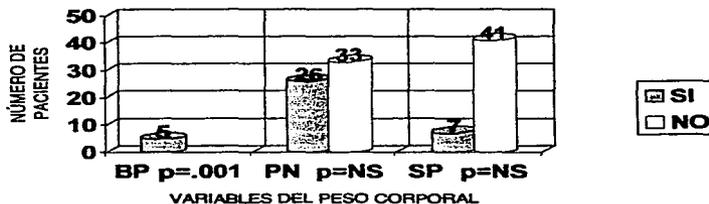
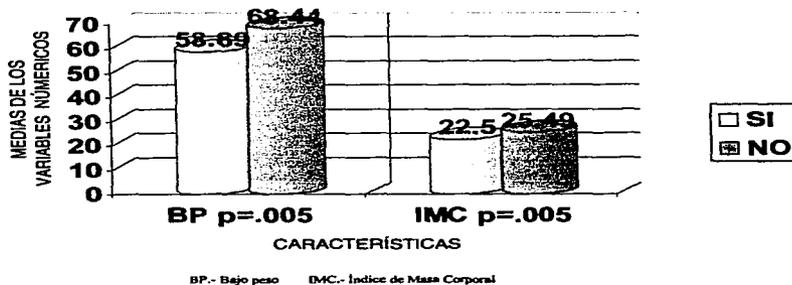


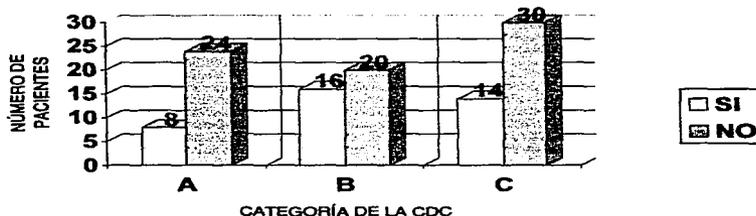
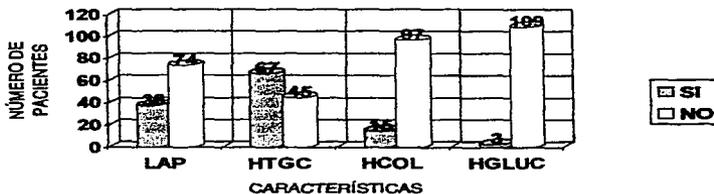
TABLA 2**DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN EN
BASE AL ÍNDICE DE MASA CORPORAL****TABLA 3****ASOCIACIÓN DE LIPODISTROFIA Y PESO
CORPORAL**

BP.- Bajo peso PN.- Peso normal SP.- Sobre peso NS.- No significativa

TESTES CON
VALOR DE ORIGEN

TABLA 4**ASOCIACIÓN DE LIPODISTROFIA CON PESO BAJO E IMC****TABLA 5****DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES EN CUANTO A LA CLASIFICACIÓN DE LA CDC**

TEJIS CON
FALLA DE ORIGEN

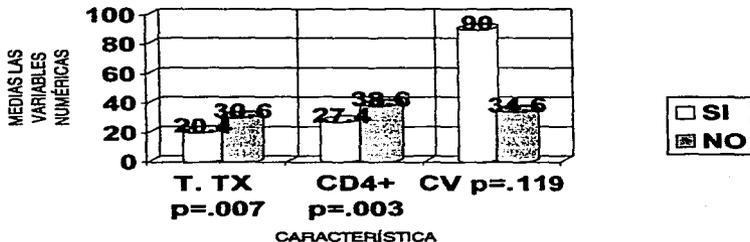
TABLA 6**ASOCIACIÓN DE LIPODISTROFIA Y CATEGORÍA DE LA CDC****TABLA 7****CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME DE LIPODISTROFIA**

LAP: Lipostrofia Periférica HTGC: Hipertigliceridemia HCOL: Hipercolesterolemia HGLUC: Hiperglucemia

TESIS CON
FALLA DE ENTRENAMIENTO

TABLA 8

**ASOCIACIÓN DE LIPODISTROFIA Y
VARIABLES NUMÉRICAS**



T. TX- Tiempo con TARGA CV- Carga viral

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN