

Lipodistrofia Asociada a Terapia Antirretroviral (TARV)

Autores: QF. J. David Mena Roa, Dra. QF. Erika García Madrid, QF. María Francisca Aldunate González.
Revisor: QF. Carmen Gloria Lobos Saldías.

En Chile, la terapia antirretroviral (TARV) para el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) constituye una garantía GES-AUGE, que asegura el acceso a los fármacos a personas de cualquier edad que lo requieran, de acuerdo a la Guía Clínica Auge “Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA, y la prevención de la transmisión vertical, mediante el tratamiento y acompañamiento a la mujer embarazada y sus hijos”¹. La TARV ha contribuido a controlar el desarrollo de la enfermedad por VIH/SIDA y mejorar la calidad de vida de los individuos infectados, reduciendo su morbilidad y mortalidad. De esta manera, la evidencia reciente posiciona a la TARV como una herramienta importante en la prevención de la transmisión del VIH, mediante la supresión de la replicación del virus en las personas portadoras².

Los beneficios de la TARV superan por mucho los riesgos asociados a la terapia, sin embargo, las reacciones adversas a los antirretrovirales constituyen una causa frecuente de: cambios de esquema terapéutico y falta de adherencia al tratamiento, con el consiguiente riesgo de aparición de resistencia a los fármacos antirretrovirales^{3,4}.

Una de las reacciones adversas (RAM) que se presenta con la TARV es la lipodistrofia. Ésta consiste en una alteración patológica de la distribución de tejido adiposo asociada a complicaciones metabólicas. Las manifestaciones clínicas más relevantes son la pérdida de la grasa periférica y/o una acumulación central

de ésta, y como consecuencia se puede producir un aumento de la grasa dorso-cervical (joroba de búfalo), el crecimiento mamario y la alteración en la distribución de los depósitos grasos faciales, los cuales se acompañan de trastornos metabólicos de los lípidos (colesterol y triglicéridos) y azúcares⁵. La TARV tiene mecanismos de regulación sobre los adipocitos, es así que inhibidores de proteasa (IP) tienen impacto en la regulación del metabolismo de las grasas, y los análogos de nucleósidos actúan sobre los adipocitos aumentando la apoptosis, efecto que se acentúa si la administración es conjunta con un IP. Otra vía para alterar la actividad del adipocitos, es la producción de IL-6 y TNF-alfa, vía que es afectada tanto por los análogos de nucleósidos como los IP^{6,7}. Los efectos de la lipodistrofia relacionados con la imagen corporal, afectan la autoestima del paciente, son causa de estigmatización, e impactan en la calidad de vida, lo que trae consigo un impacto sobre la adherencia al tratamiento TARV. Por ello, es considerada una reacción adversa seria^{5,8,11}.

En este artículo presentamos resultados estadísticos de los casos de lipodistrofia que han sido notificados al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), en el periodo 2013 a 2017⁹. Como ya es sabido, los datos pueden sufrir variaciones procedentes de correcciones y actualizaciones de la información, por lo que se aclara que esta estadística fue realizada con la información disponible al 30 de abril de 2018.

a. Notificaciones de RAM asociadas a TARV.

Entre los años 2013 y 2017, el total anual de notificaciones recibidas en el CNFV se ha mantenido estable, en el rango de 10.549 a 11.857 sospechas de RAM. Durante todo este periodo, se contabilizaron 47.328¹⁰ casos válidos, de los cuales 1.949 están asociadas a TARV, cifra que representa un 4,1% de las notificaciones recibidas. En el intervalo de tiempo analizado, las notificaciones asociadas a TARV muestran una tendencia al alza desde el 2013 hasta el año 2016 y una posterior caída el 2017 (gráfico N° 1), a causa de una baja en la notificación de estos medicamentos en las regiones Metropolitana y de Valparaíso.

Gráfico N°1:

Notificaciones asociadas a TARV (2013-2017).

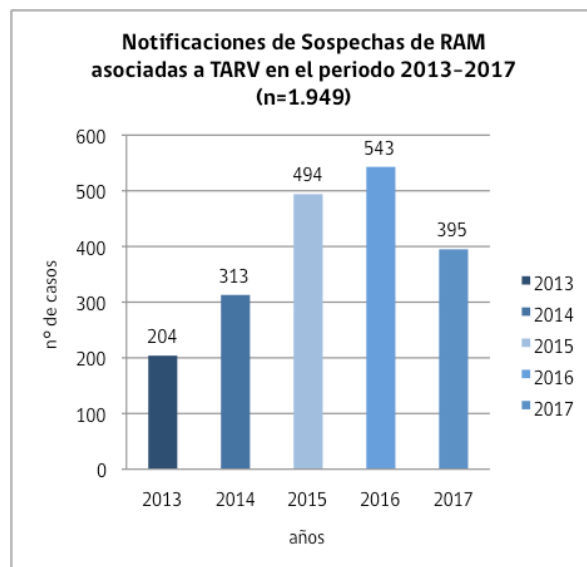
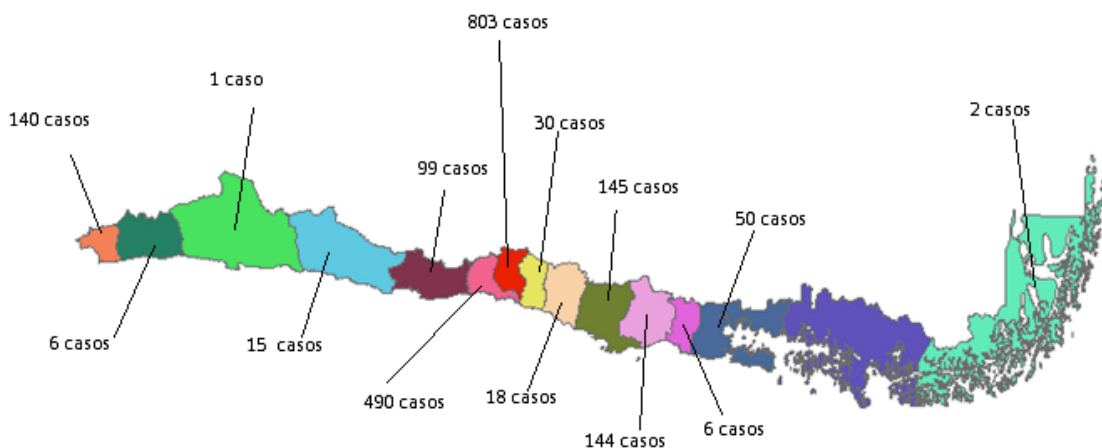


Gráfico N°2:

Distribución de notificaciones asociadas a TARV, por región (2013-2017).

Distribución de notificaciones de sospechas de RAM asociadas TARV, por región en el periodo 2013-2017 (n=1.949)



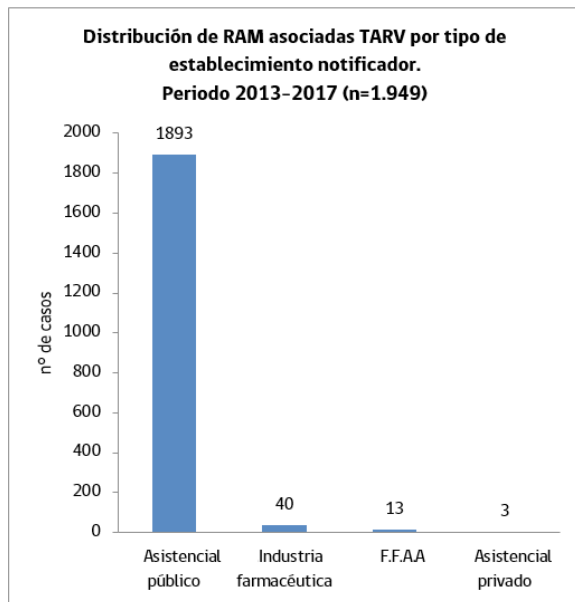
| | | | | | | | | | |
|--|--------------------|--|----------|--|-------------|--|---------|--|--------------------------------|
| | Arica y Parinacota | | Tarapacá | | Antofagasta | | Atacama | | Coquimbo |
| | Valparaíso | | Atacama | | O'Higgins | | Maule | | Bío-Bío |
| | Araucanía | | Los Ríos | | Los Lagos | | Aysén | | Magallanes y Antártica Chilena |

b. Notificaciones de RAM asociadas a TARV, por región y tipo de establecimiento notificador.

La distribución por regiones, muestra que: la Metropolitana (803 casos), la de Valparaíso (490 casos), la del Bío-Bío (145 casos) y de la Araucanía (144 casos), son las que reportan la mayor cantidad de RAM asociadas a TARV (gráfico N° 2). Los principales centros notificadores corresponden a los establecimientos asistenciales públicos, con 1.893 casos, que equivalen a un 97% (gráfico N° 3).

Gráfico N°3:

Distribución de notificaciones asociadas a TARV, por establecimiento notificador (2013-2017).



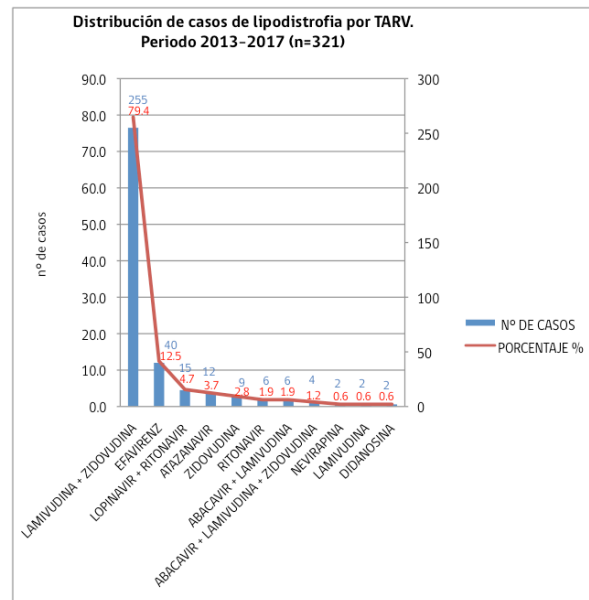
c. Notificación de casos de lipodistrofia por medicamento antirretroviral.

De acuerdo a las estadísticas, del total de reportes asociados a TARV, el 16,5% describen como reacción adversa lipodistrofia. El principal medicamento notificado corresponde a la asociación lamivudina-zidovudina con un total de 255 casos, seguido de

efavirenz, con 40 notificaciones, probablemente por ser los fármacos utilizados como primera línea para la enfermedad por VIH (gráfico N° 4).

Gráfico N° 4:

Distribución de notificaciones de lipodistrofia, por antirretroviral (2013-2017).

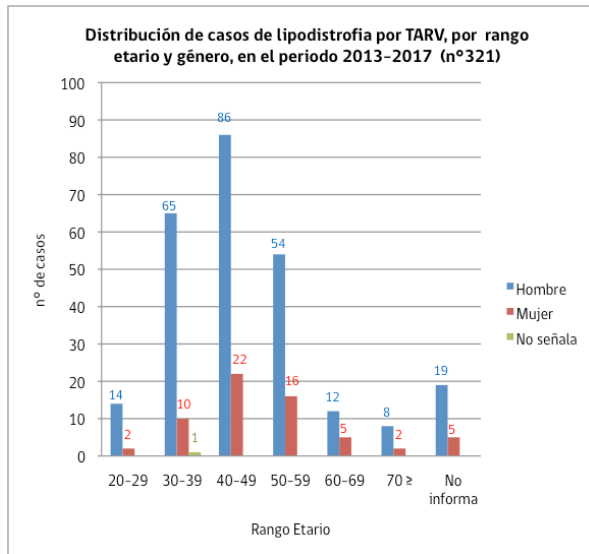


d. Distribución de casos de lipodistrofia por edad y género.

Los casos que asocian TARV con lipodistrofia se distribuyen entre los grupos etarios adulto y adulto mayor, afectando a 258 hombres y 62 mujeres, quedando un caso en el que el género no fue declarado. Tanto en hombres como en mujeres, el subgrupo de edad que con mayor frecuencia fue notificado, fue el de los 40 a 49 años, incluyendo 86 casos en hombres y 22 en mujeres (gráfico N° 5).

Gráfico N° 5:

Distribución de las notificaciones de lipodistrofia, por género y grupo etario (2013-2017).



La proporción de mujeres afectadas por lipodistrofia por TARV es de 1:4 en relación a los hombres, lo que puede estar condicionado, además de la detección y comunicación de la sospecha, por la proporción de pacientes mujeres que están siendo tratados con TARV, pues, de acuerdo a la publicación de los resultados de confirmación de infección por VIH en Chile 2010 – 2015, emitidos por el ISP, los hombres confirmados con VIH son 6,2 veces el total correspondiente a mujeres.

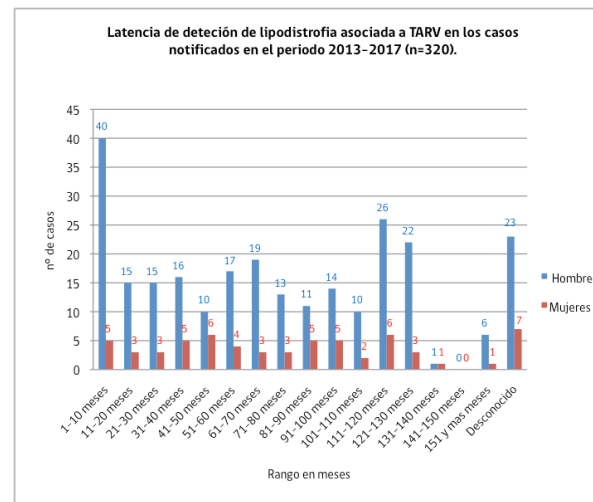
e. Latencia de detección de lipodistrofia asociada a TARV, según género.

El periodo entre la aparición de la lipodistrofia y el inicio de la TARV, no está bien determinado, ya que la causa exacta de esta afección es desconocida y multifactorial. Entre los factores más importantes que contribuyen a su aparición, además de los antirretrovirales, están: la edad, la raza, el género y la duración y gravedad de la infección por el VIH. De acuerdo a las estadísticas obtenidas en el CNFV, y en base a la infor-

mación de inicio de la TARV y la fecha informada como detección de la RAM señalada, se calculó un periodo de latencia para la aparición de la lipodistrofia para los 320 casos que contenían la información necesaria para su cálculo. De acuerdo a los reportes, la RAM fue detectada en un rango variable, desde 1 hasta 166 meses (13,8 años) después de iniciada la TARV. Llama la atención que en los casos de pacientes de sexo masculino, la mayoría de los casos fueron detectados en los primeros meses de terapia (1 a 10 meses), seguido de un periodo de latencia de 9,3 a 10 años. En el caso de las pacientes mujeres, los resultados no variaron de manera considerable (gráfico N° 6).

Gráfico N° 6:

Periodo de latencia de la lipodistrofia asociada a TARV, de acuerdo a los casos notificados en el CNFV (2013-2017).



Debido a la diversidad de factores que pueden influir en la aparición de una lipodistrofia, los resultados obtenidos de las notificaciones no nos permiten concluir alguna influencia en las TARV utilizadas, puesto que no fue posible conocer el tiempo y la gravedad de la infección por VIH en cada paciente, así como tampoco se puede asegurar que la lipodistrofia notificada estaba bien diagnosticada y que haya aparecido en la fecha que se señala como detección de la

RAM. A pesar de ello, era esperable encontrar valores fluctuantes de su periodo de latencia, sobretudo en hombres, los cuales representan el mayor porcentaje de casos reportados.

f. Consecuencias de la lipodistrofia.

La lipodistrofia se presenta como una reacción adversa no recuperable y por ello, es considerada una RAM seria, cuyo tratamiento principal consiste en el cambio de TARV por otra que genere en menor medida esta reacción, junto con el manejo de los trastornos metabólicos asociados (aumento de colesterol, triglicéridos y glucosa)⁵. Adicionalmente, una dieta saludable y una rutina de ejercicios pueden favorecer el desarrollo muscular y reducir la acumulación de tejido adiposo¹¹.

Esta mala distribución del tejido adiposo no cuenta con un tratamiento farmacológico efectivo, por lo cual la eliminación quirúrgica de grasa se plantea como una posible solución (liposucción o extirpación quirúrgica de lipomas). Para los pacientes con lipoatrofia facial, se plantea la posibilidad de micro injerto de tejido adiposo autólogo purificado o la inyección de polímeros, sin embargo, la solución puede resultar temporal^{10,11}.

g. Conclusiones:

- De acuerdo al análisis realizado de las notificaciones recibidas entre 2013-2017, se puede apreciar que la mayor contribución de sospechas de RAM comunicadas al CNFV, fue realizada por los establecimientos asistenciales públicos.
- Tarapacá y Antofagasta son regiones con una baja detección de sospechas de RAM asociadas a TARV, pese a tener tasas de casos de VIH confirmados similares o mayores a las de las regiones que han mostrado una mayor cantidad de este tipo de notificaciones.
- Al analizar las características poblacionales de los pacientes afectados por la lipodistrofia asociada a TARV, se revela que todos los casos son adultos. El rango etario entre 30-59 años concentra la mayor proporción de casos, independiente del sexo del paciente.
- El principal medicamento sospechoso de causar lipodistrofia fue la asociación Lamivudina + Zidovudina, presente en un 79,4% de los casos notificados.
- El periodo entre la aparición de la lipodistrofia y el inicio de la TARV fue muy amplio. En los pacientes de sexo masculino, se apreciaron dos rangos de tiempo en los que se agruparon la mayor cantidad de casos: uno dentro del primer año (primeros 10 meses de tratamiento) y el otro entre los 9 y 10 años. En contraste, los casos de mujeres mostraron una tendencia estable, sin variaciones importantes.

REFERENCIAS:

1. Ministerio de Salud. Guía Clínica Auge "Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA, Santiago 2013. [Disponible en <http://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GPCVIH.pdf>] (Consultada 30/04/2018).
2. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Antirretrovirales. [Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content] (Consultada 30/04/2018).
3. Santos E., Fuertes A. [En línea] Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales: Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. An. Med. Interna. 2006; 23(7): 338-344Jul. [Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006000700010&Ing=es].
4. Moya Y., Bernal F., Rojas E., Barthel E. [En línea] Seguimiento fármaco-terapéutico en pacientes ambulatorios con tratamiento anti-retroviral. Rev. chil. infectol. 2012;29(4):412-419 [Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000400008&Ing=es].
5. Fernández R., Gutiérrez C., Castro P., Flores A., Cancino M. [En línea] Síndrome de lipodistrofia en pacientes con

VIH/sida que reciben terapia antirretroviral de gran actividad en Tepic, México. *Rev Cubana Farm.* 2012;46(2). [Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152012000200008&lng=es].

6. Riddle T., Kuhel D., Woollett L., Fichtenbaum C., Hui D. [En línea] HIV protease inhibitor induces fatty acid and sterol biosynthesis in liver and adipose tissues due to the accumulation of activated sterol regulatory element-binding proteins in the nucleus. *JBC.* 2001;276(40):37514–37519. [Disponible en: <http://www.jbc.org/content/276/40/37514.long>].
7. Caron M., Auclair M., Sterlingot H., Kornprobst M., Capeau J. [En línea] Some HIV protease inhibitors alter lamin A/C maturation and stability, SREBP-1 nuclear localization and adipocyte differentiation. *AIDS.* 2003;21(17):2437–44. [Disponible en: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2003/11210/Some_HIV_protease_inhibitors_alter_lamin_A_C.5.aspx].
8. Blanch J., Rousaud A., Martínez E., De Lazzari E., Milinkovic A. [En línea] Factors associated with severe impact of Lipodystrophy on the quality of life of patients infected with HIV-1. *Clin Infect Dis.* 2004;38(10):1464–70. [Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/38/10/1464/347334>].
9. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos Nacional de Farmacovigilancia RAM-ESAVI y RED-RAM. (Consultada 30/04/2018).
10. Del Vecchyó-Calcáneo C., Espinosa-Maceda S. [En línea] Injertos grasos en cirugía estética facial. *Cir plást iberolatinoam.* 2013;39(1). [Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922013000500008&lng=en&nrm=iso&tlng=en].
11. Antiretroviral Associated Fat Maldistribution En: IBM Micromedex®; 2018 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 30/04/2018).