



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

“Identificación de dislipidemias en niños VIH positivos con tratamiento antiretroviral de gran actividad en el Hospital Rebagliati. Periodo 2010-2015”

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Enfermedades

Infecciosas y Tropicales en Pediatría

AUTOR

Olguita del Pilar DEL AGUILA DEL AGUILA

ASESOR

Lenka Angelita KOLEVIC ROCA

Lima, Perú

2018

DEDICATORIA

A mi esposo e hija por su amor, paciencia y apoyo incondicional a través del tiempo, presentes en cada reto de mi vida profesional.

A mi amada madre Celinda y hermana Susana artífices de mi formación personal y profesional, el agradecimiento infinito.

A mi asesora las gracias por su constante motivación y apoyo en la elaboración de mi tesis.

Índice general

Lista de Tablas.....	iii
Lista de Figuras	iv
Resumen	v
Abstract.....	vi
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	1
1.1 Situación Problemática.....	1
1.2. Formulación del Problema.....	3
1.4. Justificación teórica	3
1.5. Justificación práctica	5
1.6. Objetivos	6
1.6.1. Objetivo general	6
1.6.2. Objetivos específicos.....	6
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO	7
2.1. Marco Filosófico	7
2.2. Antecedentes de investigación	8
2.3. Bases Teóricas.....	13
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	19
3.1. Tipo y Diseño de Investigación.....	19
3.2. Unidad de análisis	19
3.3. Población de estudio	20
3.4. Tamaño de la muestra.....	20
3.5. Selección de la muestra	21
3.6. Técnicas de recolección de datos	21
3.7. Análisis e interpretación de la información	22
CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	25
4.1. Análisis, interpretación y discusión de resultados	25

4.2. Pruebas de hipótesis	32
4.3. Discusión	36
CONCLUSIONES	39
RECOMENDACIONES	40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXOS	
Anexo 01: Hoja de recolección de datos	46
Anexo 02: Matriz de consistencia	48
Anexo 03: Matriz de operacionalización de variables	49

Lista de Tablas

	Pág.
Cuadro 1. Definición y Operacionalización de las variables	23
Cuadro 2. Dimensiones de las variables.....	24
Tabla 1. Características Generales.....	25
Tabla 2. Colesterol Total (mg/dl).....	26
Tabla 3. Triglicéridos (mg/dl).....	27
Tabla 4. Lipoproteínas de alta densidad (mg/dl)	28
Tabla 5. Lipoproteínas de baja densidad (mg/dl)	28
Tabla 6. Lipoproteínas de muy baja densidad (mg/dl)	29
Tabla 7A. Número de niños con dislipidemias elevadas	30
Tabla 7B. Número de niños con dislipidemias límites	31
Tabla 8. Edad y Esquema asociados a las dislipidemias.....	31

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Niveles de Colesterol total	26
Figura 2. Niveles de Triglicéridos (TGL).....	27
Figura 3. Niveles de Lipoproteínas de alta densidad (HDL-C)	28
Figura 4. Niveles de Lipoproteínas de baja densidad (LDL-C).....	29
Figura 5. Niveles de Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C).....	30

RESUMEN

Propósito: Desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en niños es una enfermedad crónica con excelente pronóstico a largo plazo, con una reducción significativa de las tasas de hospitalización por enfermedades oportunistas y de la mortalidad. Sin embargo la mejoría de la calidad de vida se ha visto limitada por los efectos adversos al TARGA y una de ellos es la alteración del metabolismo lipídico, cuya valoración se hace a través de análisis seriados. Existen muy pocos estudios en el país que evalúan el efecto de TARGA en el metabolismo lipídico de los niños con VIH, por lo cual se ha realiza este trabajo. **Diseño:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal. **Resultados:** Se incluyeron 35 niños menores de 16 años. Existió un 66% de dislipidemias, con incremento significativo de los triglicéridos y VLDL-Colesterol a los 6 meses de tratamiento y de colesterol y LDL-Colesterol a los 12 meses de tratamiento. Los niños bajo el esquema que contenían inhibidores de proteasa tuvieron alteraciones del metabolismo lipídico a los 6 meses de tratamiento, en triglicéridos y VLDL-Colesterol. **Conclusiones:** Las dislipidemias en la población estudiada fueron del 66%. Los inhibidores de la proteasa fueron asociados a incremento de los niveles de triglicéridos y VLDL-Colesterol a los 6 meses de tratamiento.

Palabras Clave: Pacientes pediátricos, VIH, TARGA, dislipidemias, colesterol, LDL-Colesterol, HDL-Colesterol, VLDL-Colesterol, triglicéridos.

ABSTRACT

Objective: Since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART), infection with the human immunodeficiency virus (HIV) in children is a chronic disease with an excellent long-term prognosis, with a significant reduction in mortality and in hospitalization rates for opportunistic diseases. However, the improvement in quality of life has been limited by the adverse effects of HAART and one of them is the alteration of lipid metabolism, which is assessed through serial analyzes. There are very few studies in the country that evaluate the effect of HAART on the lipid metabolism of children with HIV, so this work is done. **Design:** Observational, descriptive, retrospective, longitudinal study. **Results:** Thirty-five children under 16 years of age were included. There was a 66% of dyslipidemias, a significant increase of triglycerides and VLDL-Cholesterol at 6 months of treatment and of cholesterol and LDL-Cholesterol at 12 months of treatment. Children under the scheme that contained protease inhibitors presented alterations in lipid metabolism at 6 months of treatment, in triglycerides and VLDL-Cholesterol.

Conclusions: The dyslipidemias in the studied population were 66%. The inhibitors of the protein were associated with an increase in the levels of triglycerides and VLDL-Cholesterol at 6 months of treatment.

Keywords: Pediatric patients, HIV, HAART, dyslipidemias, cholesterol, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol, VLDL-Cholesterol, triglycerides.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 Situación Problemática

En la actualidad, desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en niños es una enfermedad crónica con un excelente pronóstico a largo plazo, con una mortalidad significativamente baja y con una disminución de las tasas de hospitalización por infecciones oportunistas y otras infecciones, para lo cual se requiere de un tratamiento combinado con fármacos antirretrovirales de por vida.

Esta disminución en la morbilidad y mortalidad se ha correlacionado con un aumento en el porcentaje de células CD4 y una disminución en la carga de ARN del VIH concurrente con el uso ampliado de TARGA (Viani, Araneta, Deville, & Spector, 2004).

Patel, Hernán, Williams, Seeger, McIntosh, Van Dyke, & Seage III (2008) estimaron una tasa de mortalidad 76% menor para los regímenes TARGA, en comparación con los regímenes sin TARGA entre los niños infectados por VIH observados entre 1996 y 2006 en los Estados Unidos.

Oliveira, Martins, Silveira, Custodio, Andrade, E., & Andrade, J. (2011) demostraron la efectividad de TARGA en reducir significativamente la hospitalización, muerte e incidencia de infecciones oportunistas entre niños brasileños infectados por el VIH. Y comenzar TARGA antes que la infección por el VIH tenga efectos perjudiciales sobre el crecimiento, se asocia a mejores resultados entre los niños infectados.

Sin embargo, la mejoría en la calidad de vida está limitada por los efectos secundarios de los fármacos, uno de los que se describen con más frecuencia

en la población pediátrica es la alteración en el metabolismo de los lípidos sanguíneos, que se caracteriza por la elevación de los niveles de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL-C), triglicéridos, el incremento del colesterol total, lipoproteína de baja densidad (LDL-C), y la disminución de los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL-C), con pocos trabajos publicados en nuestro país.

Blázquez, Ramos-Amador, Sainz, Mellado, García-Ascaso, De José, Rojo, Navarro, Muñoz-Fernández, Saavedra, Roa, Jiménez. S, Beceiro, Prieto, & García (2015) encontraron en niños españoles portadores de VIH en TARGA tasas de hipercolesterolemia mayor de 200 mg/dl en 27%, LDL-C mayor de 130 mg/dl en 25.9%, HDL-C menor de 35 mg/dl en 14.1% e hipertrigliceridemia mayor de 150 mg/dl en 39.8%.

La mayoría de estas alteraciones que ocurren a pesar del mejor perfil de seguridad de los nuevos antirretrovirales, no son clínicamente visibles y su valoración es únicamente a través de la analítica.

Jorge Souza, Alves Luzia, Sousa santos, & Carvalho Rondó (2013) describen que los regímenes TARGA promueven distintas alteraciones en el metabolismo lipídico de los pacientes. Al inicio los inhibidores de proteasa, particularmente indinavir y lopinavir fueron comúnmente asociados con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, LDL-C elevado y HDL-C reducido, posteriormente se describe estas alteraciones con los inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos (ITRNs) y los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNNs).

Otro problema a tener en cuenta, es que una de las consecuencias metabólicas más importantes a presentarse por la supervivencia a largo plazo es el riesgo de enfermedad cardiovascular en la vida adulta. Siendo la enfermedad cardiovascular aterosclerótica una de las principales causas de muerte en la población adulta, las investigaciones en los últimos 40 años han indicado que el proceso aterosclerótico comienza en la infancia y es progresivo durante toda la vida y va depender de la intensidad y persistencia

de los factores de riesgo (Vigano, Cerini, Pattarino, Fasan, & Vincenzo Zuccotti, 2010). Se conoce que los sujetos infectados por el VIH es una población con alto riesgo de aterosclerosis prematura y estudios previos han demostrado la presencia de aterosclerosis subclínica en niños y adolescentes infectados por el VIH, proponiéndose a la dislipidemia mediada por el TARGA como un factor determinante (Noguera-Julian, & Fortuny, 2011).

Si tenemos en cuenta el tiempo de exposición previsible en la población pediátrica a estas terapias, se comprende la necesidad de la identificación precoz y el control temprano de la dislipidemia para reducir el riesgo cardiovascular en la vida adulta.

1.2. Formulación del Problema

¿Es frecuente identificar dislipidemias en niños con infección VIH a los 6 meses y a los 12 meses después de inicio del tratamiento antirretroviral de gran actividad?

1.4. Justificación teórica

La mayoría de los efectos secundarios por el tratamiento antirretroviral de gran actividad no entrañan un riesgo vital, pero producen una importante morbilidad y dificultan el cumplimiento de la medicación. Desde la introducción del TARGA, la ocurrencia de acentuadas anormalidades del metabolismo lipídico han sido ampliamente documentados en adultos infectados por el VIH, especialmente en los que recibían TARGA basado en IP, la más común dislipidemia entre estos pacientes fue la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia. Varios estudios transversales reportan las alteraciones del metabolismo lipídico en niños infectados con VIH que recibían TARGA, la

prevalencia de hipercolesterolemia aparece en un rango de 15 a 66% y la hipertrigliceridemia en un rango de 13 a 71% (Aurpibul, Puthanakit, Lee, Mangklabruks, Sirisanthana, & Sirisanthana, 2007). Aunque están implicados múltiples factores, los estudios confirman que es el empleo y la duración de exposición al TARGA el factor más determinante y responsable de trastornos de los lípidos (Mandal, Mukherjee, Lakshmy, Kabra, & Lodha, 2016).

Los niños probablemente sean más vulnerables a la toxicidad de TARGA prolongado, un mayor tiempo acumulativo de exposición y la peculiaridad de los efectos metabólicos que se producen sobre un organismo en desarrollo podrían tener consecuencias futuras impredecibles. Los niños infectados por el VIH que reciben TARGA a edades muy tempranas pueden estar en riesgo a largo plazo de aterosclerosis acelerada, aunque su infección VIH puede estar controlado ellos pueden estar en riesgo de infarto de miocardio u otra consecuencia cardiovascular temprana (Lipshultz, Mas, Henkel, Franco, Fisher, & Miller, 2012; Dapena, Jimenez, Noguera-Julian, Soler-Palacin, Fortuny, Lahoz, Aracil, Figueras, & De José, 2012).

En niños con VIH es necesario realizar determinaciones lipídicas: colesterol, LDL-C, HDL-C, VLDL-C y triglicéridos al inicio del tratamiento y repetirlo 3 meses después de iniciarse un esquema, con posteriores controles cada 6 meses a 12 meses (Barlow-Mosha, Eckard, McComsey, & Musoke, 2013). Se ha de intentar siempre mantener los niveles de lípidos en los rangos normales para la población pediátrica mediante medidas higiénico dietéticas, sustitución de los antirretrovirales por otro menos lipemiente e incluso empleando fármacos hipolipemiantes (Leonard, & McComsey, 2005).

Los IP han sido la familia más vinculada al aumento de colesterol, LDL-C, triglicéridos y bajo HDL-C, estos han sido los primeros fármacos utilizados como terapia naive, especialmente los inhibidores de proteasa reforzados con ritonavir, particularmente lopinavir/ritonavir (Tassiopoulos, Williams, Seage III, Crain, Oleske, Farley, & for the International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials 219C Team 2008; Raimundo, Miranda, Ribeiro, & Mansinho, 2010). En al menos 2 estudios, el cambio de IP a efavirenz han

mostrado resultados en la mejoría de los niveles de colesterol y triglicéridos, mientras mantenían la supresión virológica, sin embargo si hay un historial de pobre adherencia puede resultar en la acumulación de mutaciones significativas de resistencia antirretroviral (Tassiopoulos et als., 2008). Posteriormente se inicia TARGA con dos nucleósidos asociados a un no nucleósido. Se han asociado a algunos de los ITRN un incremento aislado del colesterol y triglicéridos aunque con menor intensidad. Entre los ITRN la estavudina es asociada con mayor riesgo que el tenofovir o abacavir y entre los ITRNN el efavirenz mayor que nevirapina y etravirina (Jorge, et als., 2013; Aurpibul, et als, 2012; Mandal, et als., 2016).

1.5. Justificación práctica

En el Perú, la transmisión vertical del VIH es un problema de salud pública, y la prevención y control así como de otras Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), son una de las prioridades de todo el sistema de salud. La transmisión materno infantil (TMI) que sucede cuando una madre con VIH transmite el virus a su bebé durante el embarazo, o en el trabajo de parto o durante la lactancia materna; es el principal mecanismo de transmisión en niños, menos frecuentemente por transfusión sanguínea y ninguno de los pacientes objeto de esta investigación estaban en edad de actividad sexual. Mencionamos esto porque la infección VIH debe ser identificado previo a la gestación o tan temprano como sea posible durante la gestación, para tener la oportunidad de prevenir la infección VIH en el niño, identificarlos e iniciar la terapia antirretroviral (TARGA) tan pronto como sea posible a aquellos niños infectados.

Por lo expuesto, es importante identificar qué antirretrovirales o esquemas de tratamiento están asociados a las alteraciones del metabolismo lipídico, de modo que los administradores de salud y el personal de salud puedan focalizar sus esfuerzos y recursos disponibles para lograr una mejor calidad de vida y una reducción significativa de la carga viral de los niños infectados con VIH.

Con esta nueva evidencia, más la evidencia de otras investigaciones, podremos tomar mejores decisiones en la indicación y aplicación de los esquemas antiretrovirales a iniciar considerando la edad del paciente.

1.6. Objetivos

1.6.1. Objetivo general

- Describir las alteraciones del metabolismo lipídico en los niños con diagnóstico de infección VIH y en tratamiento con terapia antirretroviral de gran actividad.

1.6.2. Objetivos específicos

- Determinar cuántos de estos niños presentan alteraciones del metabolismo lipídico a los 6 meses y 12 meses de iniciado el tratamiento antirretroviral de gran actividad.
- Determinar si el tipo de esquema y las características (edad y sexo) del niño son factores asociados a las dislipidemias, tanto a los 6 meses como a los 12 meses de iniciado el tratamiento.

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1. Marco Filosófico

Este estudio se enmarca dentro de los estudios observacionales, ya que no ha sido parte del diseño el manipular características de las unidades de análisis, por ejemplo, no se ha administrado ningún tipo de dieta que pueda estar alterando el metabolismo o perfil lipídico de los pacientes, en este caso niños, y por otro lado, la administración de diferentes esquemas de tratamiento antirretroviral no fue parte del plan de estudio, sino que los pacientes ya habían sido designados a un determinado esquema de tratamiento, y lo que pretendió esta investigación fue observar tanto las variables independientes (tipo de esquema, edad, tiempo de terapia) como la dependiente (alteraciones del metabolismo lipídico), y ver qué asociación guardaban entre ellas.

Por este motivo, el diseño está limitado a los esquemas ya pre-establecidos, y a la dieta personal de cada paciente, por lo que los resultados y conclusiones que se obtengan no podrán ser generalizados a otros grupos de pacientes que no tengan las mismas características que la muestra de estudio. No obstante, lo importante es que los resultados marcarán un paso hacia la evidencia actual, de si los inhibidores de proteasa son o no un factor asociado a las alteraciones metabólicas en niños menores de 16 años, ya que en adultos, entre 18 a 40 años de edad, se ha confirmado este resultado. Además, las instituciones de salud, en particular con este tipo de pacientes, aspiran a brindar un servicio de calidad, disminuyendo los efectos colaterales adversos por los fármacos administrados, de modo que en un futuro cercano se logre un consenso en aplicar el esquema más adecuado según el tipo de paciente. En esta perspectiva, es que se ha desarrollado esta investigación, con la esperanza de que sus resultados sean un aporte para el mejoramiento

de la calidad del servicio y sobretodo de la calidad de vida del paciente pediátrico con VIH.

2.2. Antecedentes de investigación

El estimado global de niños menores de 15 años viviendo con el VIH en el mundo para el 2016 son de 2.1 millones (1.7-2.6 millones). Se estima que el número de niños que mueren por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana, ha sido prácticamente reducida a la mitad en solo seis años, de 210,000 (160,000-260,000) en el 2010 a 120,000 (79,000-160,000) en el 2016, y esto se debe en gran parte a la pronunciada reducción de las nuevas infecciones entre los niños y al mayor acceso a la terapia antirretroviral pediátrica. Pero para el 2016, solo alrededor del 43% [30%–54%] de los niños de hasta 14 años tuvieron acceso a TARGA. Aún con esta cobertura bajas las nuevas infecciones han disminuido un 47% desde el 2010, teniendo para el 2016, un promedio de 160,000 (100,000-220,000) nuevas infecciones por VIH en niños nuevos menores de 15 años. Según las estadísticas regionales, en América Latina se produjeron 1.800 [1.300–2.400] nuevas infecciones por el VIH en niños (ONUSIDA, 2017).

En el Perú para el año 2016 se tuvo alrededor de 100 nuevas infecciones por VIH en niños y la cobertura para terapia antirretroviral fue del 73% (45%-95%), en comparación al año 2010 que se tuvo aproximadamente 200 infecciones nuevas y una cobertura a TARGA promedio de 28%. Para diciembre del 2016, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del MINSA reportó los siguientes casos de SIDA: 541 casos de 0 a 4 años, 150 casos de 5 a 9 años, 116 casos de 10 a 14 años y 787 casos de 15 a 19 años (Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y control de Enfermedades, 2016).

La introducción de la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) desde el año 1996 en varios países, ha contribuido a una dramática disminución de las muertes relacionadas a la infección por el VIH/SIDA; incrementando la expectativa y mejorando la calidad de vida de los pacientes (Viani, et als). En nuestro país, los niños con infección por el VIH recién tuvieron acceso en forma gratuita al TARGA, a partir del año 2002, siendo administrado en base a criterios establecidos por la guía de manejo del Ministerio de Salud (NTS N°102- MINS/DGSP-V.01. 2013).

De los primeros 13 antirretrovirales aprobados por la US Food and Drug Administration (FDA), cerca de 10 tenían indicaciones pediátricas, muy pocos con presentaciones líquidas y a la vez inadecuados para los niños por el mal sabor, formulaciones muy grumosas y densas como el nelfinavir que dificultaban la adherencia.

La Guía de EsSalud del año 2003 que estuvo vigente hasta el año 2010, sugería el empleo de 2 ITRN asociados a un IP. Se contaba para la terapia de inicio en niños, con zidovudina o estavudina, más lamivudina en el grupo de los inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos y de nelfinavir en el grupo de los inhibidores de la proteasa. En el año 2010 el Hospital Rebagliati decidió no comprar más el nelfinavir. Es así que en el año 2011 se asoció a 2 a los ITRN descritos, 1 ITRNN como nevirapina para los menores de 3 años y efavirenz para los mayores de 3 años. Para el año 2013, la terapia de inicio según la Norma Técnica de Salud para la atención integral y tratamiento antirretroviral de los niños, niñas y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, asocia 2 ITRN (zidovudina o abacavir más lamivudina) más 1 ITRNN (Nevirapina) para los menores de 3 años y 2 ITRN (Zidovudina o abacavir más lamivudina) más un ITRNN (Efavirenz) para los mayores de 3 años (NTS N°102- MINS/DGSP-V.01. 2013). Por el año 2014 al 2015 hubo disponibilidad irregular de Nevirapina en EsSalud, por lo que se tuvo que iniciar a los niños menores de 3 años 2 ITRN (Zidovudina o abacavir más lamivudina) asociado a un 1 IP (Lopinavir/ritonavir).

El desarrollo de la terapia antirretroviral altamente efectiva ha transformado la infección del VIH en una infección crónica y su manejo clínico se ha vuelto más complejo, incluyendo el tratamiento de las infecciones oportunistas asociadas y el manejo de las complicaciones, tanto de la infección como del tratamiento a largo plazo. Los niños infectados con el VIH conllevan un reto importante en esta área, ya que seguramente vivirán más tiempo con la infección y con su terapia. Se han descrito alteraciones del metabolismo de los lípidos sanguíneos con pocos trabajos en la población pediátrica a nivel local. Estas alteraciones del metabolismo en niños VIH positivos con TARGA, están en proceso de ser descritas a medida que estos grupos de pacientes aumentan en número y en tiempo de seguimiento, especialmente en países en desarrollo donde la transmisión vertical continúa siendo un problema importante (Viani, et als., 2004; Patel, et als., 2008; Oliveira, et als., 2011).

La prevalencia de dislipidemia en el niño con infección por VIH varía según diferentes estudios entre 27 y 62 % para la hipercolesterolemia y alrededor de 25% para la hipertrigliceridemia. Entre sus factores de riesgo, se identifican los siguientes: sexo femenino, mayor edad, uso de IP (principalmente ritonavir para triglicéridos y colesterol total) y estadios clínicos C o B (Noguera, et als., 2011).

Los primeros estudios de dislipidemia asociado al TARGA son descritos en pacientes adultos. Friis-Moller y col. informaron los resultados de un gran estudio transversal, notaron hipercolesterolemia en el 27 % de los sujetos que recibieron terapia de combinación que incluía un IP, el 23 % recibió un ITRNN y el 10 % recibió ITRN, en comparación con el 8 % de los sujetos no tratados previamente. Los porcentajes correspondientes para hipertrigliceridemia fueron 40, 32 y 23 por ciento, en comparación con 15 por ciento entre sujetos no tratados previamente. Bajos niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) en 27, 19 y 25 por ciento de los sujetos, respectivamente, en comparación con el 26 por ciento de los que no fueron tratados previamente. Las tasas de prevalencia variaban de acuerdo a los agentes antirretrovirales específicos usados dentro de cada clase (Grinspoon, & Carr, 2005).

Gutiérrez,S., De León, Cuñetti, Gutiérrez, G., Giménez, y Quian (2006) describen una prevalencia de dislipidemia del 55% (33 casos) de 60 niños Uruguayos con diagnóstico de VIH en TARGA. La alteración más frecuente fue la hipertrigliceridemia (30%) seguida de la dislipidemia mixta, es decir, no sólo hipertrigliceridemia sino también hipercolesterolemia asociada (23%).

Aurpibul (2007) siguieron a 90 niños Tailandeses que recibían TARGA que incluía nevirapina o efavirenz, ambos con lamivudina y estavudina, por 48 semanas, encontraron hipertrigliceridemia en el 12% e hipercolesterolemia en el 11%, asimismo encontraron en su estudio que los niños que estaban bajo el régimen basado en nevirapina tenían significativamente más alto el HDL-C.

Tassiopoulos (2008) en una cohorte de 2,122 niños y jóvenes de Estados Unidos y Puerto Rico, infectados por vía perinatal, sin evidencia de hipercolesterolemia al ingreso y que recibían TARGA, describieron un 13% de hipercolesterolemia. Encontraron que el uso de regímenes que contenían IP incrementaba esta incidencia, así la tasa de incidencia de hipercolesterolemia fue de 4.8 casos por 100 personas-año, en cambio en aquellos paciente con TARGA sin IP la tasa de incidencia fue más baja, de 0.7 casos por 100 personas-año.

López, Caicedo, Rubiano, Cortés, Valencia, Ramírez, Sierra, y Echeverri (2009) encontraron en 38 niños Colombianos positivos para VIH, una prevalencia de hipercolesterolemia de 22%, de hipertrigliceridemia un 44%, de LDL-C igual o mayor a 130 mg/dl en 20% y de HDL-C menor de 35 mg/dl en 33%. El porcentaje de dislipidemia fue de 59.5%. Siendo los hallazgos más relevantes de esta observación clínica la alta prevalencia de hipertrigliceridemia y la fracción de HDL-C anormalmente bajo.

Werner, Da S. Pone, Fonseca, & De M, Chaves (2010) investigaron 43 niños y adolescentes con un rango de edad de 2 a 16 años en Rio de Janeiro, encontró un 32.6% de hipercolesterolemia y un 30.25% de

hipertrigliceridemia, sus resultados mostraron que 88.3% de su población estudiada tenían anormalidades de los lípidos séricos.

Brewinsky, Megazzini, Freimanis, Cashat, Pavia-Ruz N. Della, Faleiro, Marques, Hazra, & for the NISDI Pediatric Study Group 2010 (2011) describen la prevalencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en una cohorte de 447 niños y adolescente infectados por el VIH en América Latina, 98 (20.5%) tenía hipercolesterolemia y 140 (29.4%) tenía hipertrigliceridemia. Aquellos niños que recibían inhibidores de proteasa incrementaban el riesgo en aproximadamente 3 veces más para hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia comparado con aquellos que recibían ITRNN, independiente de otros factores de riesgo.

Mandal (2016) evaluaron la prevalencia de dislipidemia en 81 niños del Norte de la India, infectados por el VIH que recibían TARGA basado en ITRNN, 16 de estos pacientes eran pacientes naive. La prevalencia de dislipidemia fue del 38.3% y en aquellos que recién iniciaban TARGA fue de 25%. La anormalidad del perfil lipídico más común fue la hipertrigliceridemia en un 22%, seguido por la hipercolesterolemia en un 14.8%. En los pacientes con TARGA de inicio la hipercolesterolemia fue la anormalidad más común.

Angulo y Castillo (2010) describen en 38 niños peruanos de 1 a 15 años con diagnóstico de VIH en TARGA, una prevalencia de dislipidemia en el 65.79%, siendo la hipertrigliceridemia 20/38 (52.63%) la alteración más frecuente y la hipercolesterolemia en 1/38 (2.63%) y 4/38 (10.53%) dislipidemia mixta.

Charakida, Donald, Green, Storry, Clapson, Caslake, Dunn, Halcox, Gibb, Klein, & Deanfield, (2005) demostraron que los cambios estructurales y funcionales de la vasculatura están presentes durante la infancia en los niños infectados por el VIH, Estos cambios fueron más pronunciados en los niños que recibieron IP pero también se observaron en niños no tratados con IP y sin tratamiento. Sus hallazgos respaldan el rol tanto de la infección por VIH como del TARGA, en particular los IP, en la patogénesis de la enfermedad vascular temprana, que probablemente sea relevante para la futura

aterosclerosis clínica. Varios estudios han incrementado la preocupación sobre el efecto del VIH y el TARGA sobre la progresión de la aterosclerosis y los eventos cardiovasculares en adultos. Las consecuencias a largo plazo de la infección por VIH son particularmente importantes para las personas jóvenes. Con los nuevos regímenes antirretrovirales, el VIH se ha convertido en una enfermedad crónica en países desarrollados. Por lo tanto, los niños infectados por el VIH tienen el potencial de sobrevivir incluso a la tercera o cuarta década de la vida. Como las enfermedades cardiovasculares se están convirtiendo en un importante problema de salud a estas edades, es de vital importancia determinar el impacto temprano de la infección por VIH y su tratamiento en la pared arterial de estos niños.

2.3. Bases Teóricas

Las dislipidemias son trastornos del metabolismo lipoproteico primario o secundario que se caracterizan por presentar valores anormales de alguna de las fracciones lipídicas. Se clasifican en primarias (genéticas) y secundarias que son producto de otras condiciones patológicas (exógenas, endocrinas, renales, infecciosas, hepáticas, inflamatorias, enfermedades de depósito y otras). Deben descartarse las dislipidemias secundarias con la anamnesis, examen físico y exámenes de laboratorio. Las dislipidemias secundarias se relacionan con la enfermedad de base (Araujo, Casavalle, y Tonietti, 2015).

Los niveles plasmáticos de los lípidos y lipoproteínas están influenciados por diversos factores metabólicos, genéticos y ambientales. En el año 2011, se conformó un panel de expertos de la Academia Americana de Pediatría (AAP) y el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre de los Estados Unidos (National Heart, Lung, and Blood Institute; NHLBI, por sus siglas en inglés) y crearon las Guías para la prevención del riesgo cardiovascular en pediatría, en las que se propuso un tamizaje universal de dislipidemias. La

comunidad científica europea coincide con esta posición. Los puntos de corte de colesterol total y LDL-C sugeridos en 1992 por un panel de expertos, fueron complementados en el 2011 con valores para los triglicéridos y HDL-C. Los puntos de corte para niveles de lipoproteínas anormales (percentil 95) fueron definidos como sigue: Colesterol total (CT) \geq 200 mg/dl, LDL-C \geq 130 mg/dl, triglicéridos \geq 100 mg/dl en niños de 2 a 9 años de edad y triglicéridos \geq 130 mg/dl entre los 10 y 19 años de edad (Barja, Cordero, Baeza, y Hodgson, 2014; Araujo, 2015; Vigano, 2010).

El tamizaje o screening de dislipidemia fue recomendado por la Academia Americana de Pediatría (AAP) en el año 2008, para los niños a partir de los dos años y antes de los diez años de edad, pertenecientes a grupos de riesgo, no es recomendable antes de los dos años, puesto que en lactantes existe alta variabilidad en las concentraciones de lípidos. Aunque recientemente algunos organismos han recomendado el tamizaje universal y la búsqueda debe dirigirse a los grupos de riesgo, lo cual se justifica por su asociación con riesgo cardiovascular futuro (Barja, 2014; Araujo, 2015).

El perfil de lípidos y lipoproteínas básico está compuesto por la medición de los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol total, HDL-Colesterol y LDL-Colesterol (Araujo, 2015).

La dislipidemia en personas VIH/SIDA depende de la supresión viral en el momento del estudio, de la respuesta al agente antirretroviral específico que se relaciona con la susceptibilidad genética, y de otros factores entre los cuales se encuentra el empleo de otros medicamentos, el peso corporal y el estilo de vida (Castelo Elías-Calles, González Calero, 2010).

En la era pre-TARGA, los pocos estudios que examinaban niveles lipídicos en pacientes con infección VIH lo enfocaban como marcadores de inflamación crónica. Los investigadores documentaban disminución de los niveles de colesterol total y de la lipoproteína de baja densidad (LDL-C) en pacientes con enfermedad temprana y predominantemente elevación de los triglicéridos en pacientes con infección VIH avanzada. El VIH se ha asociado con una

disminución precoz de las concentraciones plasmáticas de colesterol de alta densidad (HDL-C) y la progresión de enfermedad a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Estos cambios son proporcionales al descenso de los linfocitos CD4, que refleja la severidad de la infección (Green, M.L., 2002).

La infección por el VIH causa una disfunción en el metabolismo lipídico mediado por citoquinas (Factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), interleuquina-1). Los niveles de interferón alfa (INF- α) se elevan particularmente en las últimas fases de la enfermedad, y se presentan con una frecuencia más alta infecciones oportunistas agudas. Investigaciones asocian la hipertrigliceridemia y la disminución del HDL-C a los procesos de inflamación. Otros estudios reportan niveles bajos de LDL-C, ácidos grasos y elevación de los metabolitos del ácido araquidónico. El aumento de la síntesis hepática de TGL, la disminución de su catabolismo periférico por disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) y el aumento del FNT- α origina hipertrigliceridemia de intensidad variable. Algunos han planteado que este indicador es útil para el pronóstico del SIDA. Las citoquinas afectan la reesterificación de los ácidos grasos libres que se movilizan desde la periferia y junto con el glicerol forman triglicéridos a nivel hepático. Este proceso acompañado de la lipogénesis hepática "de novo", constituye un estímulo para la formación y secreción de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL-C). El aumento de los TGLs y la disminución del HDL-C, conlleva a la aparición de LDL pequeñas y densas, las cuales son fácilmente oxidadas y estimulan la producción de endotelinas y la proliferación de macrófago en la pared arterial, con un papel importante en la génesis de la aterosclerosis (Castelo Elías-Calle, 2010).

Los cambios en el metabolismo lipídico asociado al uso de TARGA han sido comúnmente reportados en todos los grupos de edad de pacientes infectados por el VIH. En relación a los efectos adversos metabólicos del TARGA, los niños son más vulnerables que los adultos debido a su estado de organismo en crecimiento y a su larga exposición al TARGA (Jorge, et als., 2013). Estas alteraciones del metabolismo lipídico han sido observadas inicialmente en

adultos infectados por el VIH que recibían TARGA, especialmente los basados en IP. Las dislipidemias más comunes entre estos pacientes han sido la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia. Ferreira Da Silva, Barros das Neves, Ribeiro-Rodrigues, Page, & Espinoza (2013) observaron en Brasil altos niveles de triglicéridos en 55.2% de sus pacientes adultos, después del tratamiento de inicio de TARGA.

El inicio de la dislipidemia secundaria a TARGA pueden ser tan temprana como 2 semanas a meses después de iniciado la terapia. Todos los IP, especialmente aquellos IP reforzados con ritonavir, producen elevación del LDL-C, colesterol total y triglicéridos. Se ha reportado baja incidencia con darunavir/ritonavir (DRV/r) y atazanavir con o sin ritonavir. Los ITRNNs ocasionan elevación del LDL-C, colesterol y TGL, siendo mayor con efavirenz que con nevirapina o etravirina. De los ITRN especialmente la estavudina, ocasionan un aumento de LDL-C, colesterol total y triglicéridos. Por lo tanto, la infección por sí sola, las diferentes clases de antirretrovirales y algunas drogas de algunas clases de antirretrovirales parecen ejercer distintas alteraciones en el metabolismo lipídico (Jorge, et als., 2013).

La prevalencia de dislipidemia en el niño con infección por VIH y en TARGA varía según diferentes estudios, se presenta hasta en un 10-20% de niños pequeños que reciben lopinavir/ritonavir y hasta en un 40 a 75% de niños mayores y adolescentes con historia de TARGA prolongada. Entre los factores de riesgo, se identifican los siguientes: sexo femenino, mayor edad, uso de inhibidores de proteasa, estadios clínicos C o B. Sin embargo, la reducción de la carga viral ha sido asociada con un incremento del HDL-C sérico, es decir que el inicio de TARGA puede revertir la dislipidemia a valores previos a los de la progresión de la enfermedad, esto mediante el control del proceso inflamatorio. Han observado que las cargas virales indetectables y regímenes de ITRNNs que contienen nevirapina protege contra bajos niveles de HDL-C. En pacientes tratados con IP o efavirenz presentaban un significativo incremento del colesterol total y de triglicéridos, sin embargo otros investigadores han demostrado que el cambio de IP a efavirenz mejora el perfil lipídico (Jorge, et als., 2013).

Los IP inhiben las proteínas transportadoras de los elementos reguladores de los esteroides (SERBP) y la degradación de las APO B. Al actuar sinérgicamente, promueven la síntesis y secreción de las lipoproteínas a nivel hepático. Otro mecanismo que explica la dislipidemia es la reducción de la degradación de APO CIII y la actividad de la lipasa hepática. Las alteraciones se caracterizan por disminución del HDL-C entre 25 y 35 mg/dl, con la progresión de la enfermedad los niveles continúan decreciendo hasta alcanzar menos del 50% del valor basal; elevación de los niveles de triglicéridos, incremento de la VLDL-C, apo B-100 y los quilomicrones, debido a la disminución de la aclaramiento plasmático de triacilglicéridos y a la disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa; aumento del colesterol total por la disminución de la actividad de la lipasa hepática y disminución de los niveles de los niveles de LDL-C en etapas tempranas de la infección en respuesta al tratamiento (Arnold-Dominguez, Licea-Puig, y Castelo-Elías-Calle, 2012).

Los ITRNs han sido asociados con alteraciones metabólicas, particularmente cambios en la concentración de triglicéridos séricos. Las alteraciones del metabolismo lipídico son menos evidentes en pacientes que usan la combinación de tenofovir más lamivudina comparado a aquellos que usan zidovudina más lamivudina, estavudina más lamivudina, o didanosina más lamivudina, con bajos niveles de concentración sérica de LDL-C, colesterol total y triglicéridos. Reemplazo de ITRN como estavudina por tenofovir puede ser una estrategia útil para mejorar el perfil lipídico de pacientes con dislipidemia, particularmente niveles de triglicéridos, con una consecuente reducción del riesgo cardiovascular. Los ITRNs aumentan las síntesis hepáticas de apo AI y los ITRNs provocan toxicidad mitocondrial de forma indirecta (Arnold-Dominguez, 2012).

Recientes estudios han mostrado un incremento anual del 26% en infarto de miocardio en adultos infectados por VIH expuestos al TARGA y que las anomalías metabólicas relacionados a terapia de combinación pueden contribuir en ello. Aunque las manifestaciones clínicas de aterosclerosis no se presentan típicamente hasta la adultez media o tardía, el proceso de aterogénesis inicia tempranamente (Charakida, et als., 2005).

Los disturbios del metabolismo lipídico predisponen a los pacientes afectados a enfermedad cardiovascular prematura. Los niveles de colesterol total, de triglicéridos y de LDL-C se relacionan con la incidencia de cardiopatía isquémica. La aparición de eventos aterotrombóticos en pacientes jóvenes que recibían la TARGA (que incluían IP), hizo sospechar por primera vez en 1998 que esta terapia inducía un perfil metabólico adverso para el endotelio vascular (Castelo-Elías-Calle, 2012).

Una de las preocupaciones más importantes sobre las complicaciones a VIH y su tratamiento es la posibilidad de enfermedad coronaria aterosclerótica. Se sabe que la infección por VIH (aún sin tratamiento antirretroviral) induce un estado proaterosclerótico con reducción del nivel de HDL-C, el uso de medicamentos antirretrovirales en especial los inhibidores de la proteasa, pero también los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, se acompañan frecuentemente de elevaciones del nivel de colesterol total y de triglicéridos. Estos cambios lipídicos ocurren dentro de los 3 meses de iniciado TARGA, y una meseta entre 6 a 9 meses después. Es importante establecer la variación de TGL y colesterol en pacientes con TARGA puesto que la dislipidemia a largo plazo produce efectos adversos como factores de riesgo de enfermedad coronaria, pancreatitis, lipodistrofia (Green, 2002).

Si tenemos en cuenta el tiempo de exposición previsible en la población pediátrica con infección por el VIH en TARGA, se comprende la necesidad de prevenir y tratar la dislipidemia de forma precoz. Se ha de intentar siempre mantener los lípidos en los rangos normales para la población infantil general mediante medidas higiénicas, sustitución de los antirretrovirales por otros menos hiperlipemiantes e incluso empleando fármacos hipolipemiantes.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de Investigación

El diseño de investigación que se utilizó fue observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal.

- Observacional, descriptivo: no se hizo intervención alguna. Solo se observó, describió y se hicieron las mediciones de las variables.
- Estudio retrospectivo: Después del planeamiento del estudio, se revisó las historias clínicas de los niños infectados con VIH en TARGA, seguidos desde enero del 2010 a diciembre del 2015, en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
- Estudio Longitudinal: El paciente debió tener 3 mediciones de perfil lipídico al inicio de TARGA, y dos controles a los 6 meses y 12 meses después de iniciado el TARGA.

El presente estudio comprendió un periodo de análisis retrospectivo de 6 años.

3.2. Unidad de Análisis

Fue cada paciente de edad entre 1 mes a 15 años 11 meses 29 días con diagnóstico de infección VIH, que inició TARGA.

3.3. Población de Estudio

Criterios de Inclusión:

- Niños mayores de 1 mes y menores de 16 años (15 años 11 meses 29 días), con diagnóstico de Infección VIH (CIE 10 B23.8) que recibieron TARGA un mínimo de 12 meses.
- Pacientes que tengan por lo menos 3 controles seriados de lípidos, uno basal y a los 6 meses y 12 meses después de TARGA.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de VIH positivo que no utilicen terapia antiretroviral de gran actividad.
- Pacientes sin controles seriados de lípidos durante el tiempo de estudio.
- Pacientes con dislipidemias que hayan sido recientemente diagnosticados con VIH.

Criterios de eliminación:

- Mortalidad
- Datos incompletos

3.4. Tamaño de la muestra

Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de infección VIH menores de 15 años 11 meses 29 días que iniciaron TARGA, atendidos en el consultorio externo de Infectología pediátrica durante los años 2010 al 2015 (Muestra representativa: 35 pacientes).

3.5. Selección de la muestra.

Los pacientes fueron seleccionados de la relación de pacientes que son atendidos ambulatoriamente en el consultorio externo de Infectología Pediátrica del HNERM.

3.6. Técnicas de recolección de datos

Ubicación espacial: La investigación se llevó a cabo en la Unidad de Infectología Pediátrica del Servicio de Pediatría Especializada del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Periodo de tiempo de 6 años, de enero del 2010 a diciembre del 2015.

Una vez que el protocolo fue aprobado por la Dirección de Capacitación e Investigación del Hospital Rebagliati, se identificó los pacientes, se solicitó las historias clínicas al archivo de pediatría de la institución, se procedió a la revisión de historias clínicas y registros de laboratorio y se obtuvo los datos pertinentes en la ficha de recolección de datos prediseñada para los fines del estudio.

Los datos fueron recolectados de las historias clínicas por el investigador, durante el periodo de estudio.

Instrumentos de Recolección:

Se usó un formato ad hoc estructurado que se adjunta en el Anexo 1. Para consolidar datos de los pacientes en relación a:

- Filiación: como edad y sexo.

- Fecha de diagnóstico de VIH
- Fecha de inicio de TARGA
- Categoría clínica e inmunológica según los criterios definidos por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en 1994.
- Datos de la variable independiente: Esquema de inicio de TARGA
- Datos de la variable dependiente: triglicéridos, niveles de colesterol total, LDL- colesterol, HDL-Colesterol, VLDL-Colesterol al inicio de TARGA y a los 6 meses y 12 meses después del inicio de TARGA según las Guías NHLBI 2011 .

3.7. Análisis e interpretación de la información.

La información fue ingresada y procesada con una base de datos del software STATA v.13. En el análisis descriptivo se presentaron tablas de frecuencias y de promedios. En el análisis inferencial para las variables de estudio (colesterol, TGL, HDL-C, LDL-C, y VLDL) se aplicó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, y para comparar sus valores con respecto al basal se aplicó la prueba t-student pareada. El efecto del esquema de tratamiento, edad, sexo, y demás variables se calculó con los odds ratio en un modelo de regresión logística. En todas las pruebas de inferencia se utilizó un nivel de significancia de 0.05.

Cuadro 1. Definición y Operacionalización de las variables

VARIABLE	TIPO - INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES DE MEDICIÓN
V. INDEPENDIENTE			
ESQUEMA DE TARGA NAIVE ITRN (2) + ITRNN (1) o ITRN(2) + IP (1)	Variable categórica: cualitativa Dicotómica: Recibió uno de los esquemas: Si/No	Nominal	Nº, %
V. DEPENDIENTES			
DISLIPIDEMIAS	Variable Numérica: cuantitativa Perfil de Lípido: Colesterol total (mg/dl) LDL-colesterol (mg/dl) Triglicéridos (mg/dl) HDL-colesterol (mg/dl) VLDL-colesterol (mg/dl)	De Razón	Nº, %

Cuadro 2. Dimensiones de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENSIONES INDICADORES	SUBDIMENSIONES SUBINDICADORES
Esquema TARGA NAIVE	Se describirá el Esquema TARGA NAIVE	TARGA que puede ser 2 Inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósido más un no nucleósido o más un inhibidor de proteasa	2 ITRN + 1 TRNN 2 ITRN + 1 IP	Según el esquema iniciado: 2 valores: SI - NO SI - NO
Dislipidemias	Se tomarán en cuenta el perfil lipídico en cada esquema iniciado, que será medido a través de análisis de sangre y los resultados serán expresados en mg/dl, al inicio y a los 6 y 12 meses después del TARGA	Dentro del perfil lipídico de medirá: Colesterol total (mg/dl) Triglicéridos (mg/dl) 0-9 años: 10-19 años: LDL-colesterol (mg/dl) HDL-colesterol (mg/dl) VLDL-colesterol (mg/dl)	 Aceptable: < 170 Límite: 170-199 Elevado: ≥200 Aceptable: < 75 Límite: 75-99 Elevado: ≥ 100 Aceptable: < 90 Límite: 90-129 Elevado: ≥ 130 Aceptable: < 110 Límite: 110-129 Elevado: ≥ 130 Aceptable: > 45 Límite: 40-45 Disminuido: <40 Aceptable: 5-40 Elevado: >40	Valores: Aceptable, Límite, Elevado Aceptable, Límite, Elevado Aceptable, Límite, Elevado Aceptable, Límite, Disminuido Aceptable, Elevado

CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Análisis, interpretación y discusión de resultados

La muestra de estudio fueron 35 niños que estaban infectados con VIH y que iniciaron un esquema de tratamiento TARGA, desde enero del 2010 a diciembre del 2015, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. En la Tabla 1 se muestran las características de la muestra.

Tabla 1. Características Generales

	n	%		n	%
Edad (meses)			Signos (Cat. Clínica)		
3 a 24	15	42.9	A	2	5.7
25 a 60	10	28.6	B	19	54.3
61 a 156	10	28.6	C	14	40.0
Sexo			Evidencia (Cat. Inmunol.)		
Femenino	20	57.1	1	3	8.6
Masculino	15	42.9	2	9	25.7
Esquema			3	23	65.7
ITRN(2)+ITRNN(1)	23	65.7			
ITRN(2)+IP(1)	12	34.3			

Fuente: consultorio externo de Infectología pediátrica, HNERM

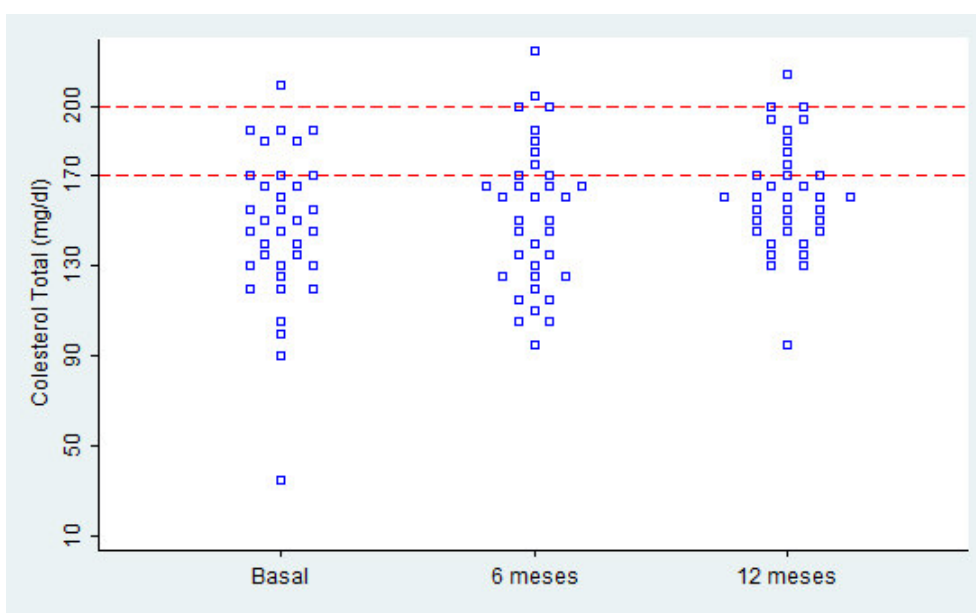
El promedio de edad fue de 47.8 meses, aproximadamente 4 años de edad, con una desviación estándar de 3 años. A excepción de 1 niño, todos tuvieron edades menores de 10 años. Los 10 esquemas de tratamiento que siguen los niños se agruparon en dos grupos: con 2 Inhibidores de la transcriptasa reversa más uno no nucleósido (ITRN (2)+ITRNN (1)), y 2 Inhibidores de la transcriptasa reversa más un inhibidor de proteasa (ITRN (2)+IP (1)). Según la categoría inmunológica predominó la categoría inmunológica 3, con supresión severa (65.7%) y en la categoría clínica predominaron los signos y síntomas moderados, categoría B (54.3%).

Tabla 2. Colesterol Total (mg/dl)

Col Total	Promedio	ES*	IC95%		p
Basal	146.0	5.7	134.5	157.5	
a 6 meses	151.7	5.4	140.8	162.6	0.162
a 12 meses	160.7	4.1	152.4	169.0	0.008

* Error estándar, e Intervalos de confianza

Fuente: consultorio externo de Infectología pediátrica, HNERM

**Figura 1. Niveles de Colesterol total**

Fuente: consultorio externo de Infectología pediátrica, HNERM

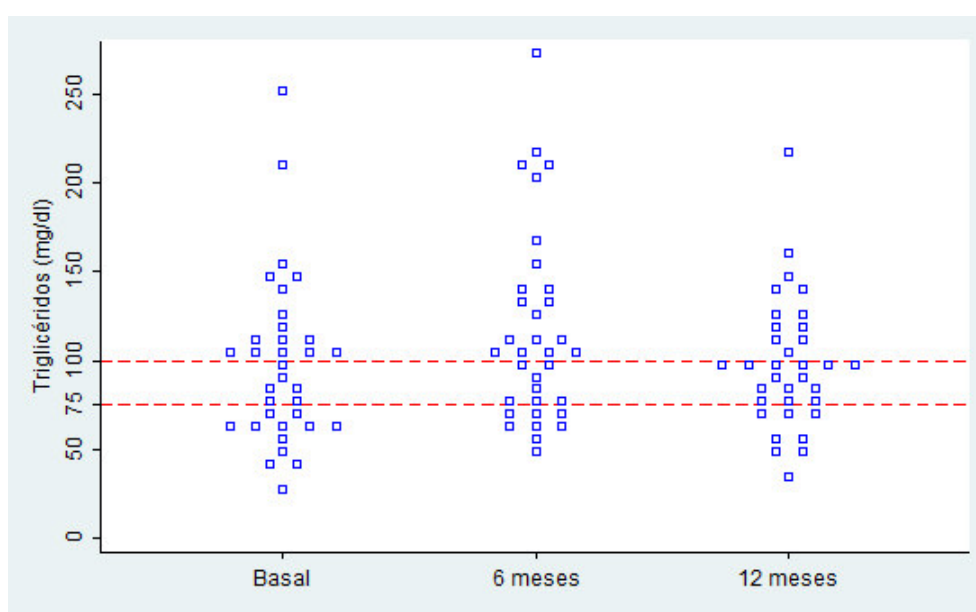
En la Tabla 2 se muestra los niveles de Colesterol total, y sólo se encontraron diferencias significativas entre el valor basal y el valor a los 12 meses ($p=0.008$), es decir, hubo un aumento de los niveles de colesterol a los 12 meses de iniciado el tratamiento antirretroviral.

Considerando un nivel de riesgo de colesterol total, entre 170 y 199 mg/dl, se observa que pocos niños aumentaron a esos niveles: 4 niños (11.4%) a los 6 meses de tratamiento, y 5 niños (14.3%) a las 12 meses de tratamiento. Y los niños con colesterol elevado fueron: 3 (8.6%) a los 6 meses, y 2 (5.7%) a los 12 meses.

Tabla 3. Triglicéridos (mg/dl)

TGL	Promedio	ES	IC95%	p
Basal	97.4	7.8	81.6 113.2	
a 6 meses	117.1	9.0	98.9 135.4	0.031
a 12 meses	98.1	6.0	85.9 110.4	0.467

Fuente: consultorio externo de Infectología pediátrica, HNERM

**Figura 2. Niveles de Triglicéridos (TGL)**

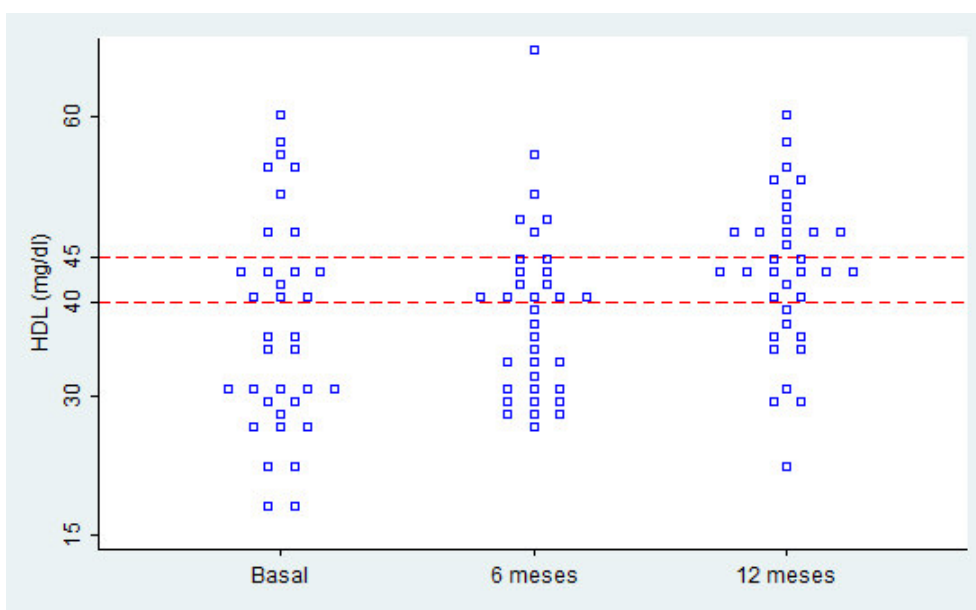
Fuente: consultorio externo de Infectología pediátrica, HNERM

En el caso de los triglicéridos, Tabla 3, hubo un aumento significativo a los 6 meses ($p=0.031$) pero descendió a sus niveles basales a los 12 meses de tratamiento. Cabe mencionar que antes de iniciar el tratamiento TARGA, ya habían 23 (65.7%) niños con niveles superiores a 75 mg/dl, incluso 16 (45.7%) de ellos tenían niveles elevados, más de 100 mg/dl (Figura 2). De los 16 niños con triglicéridos elevados, 12 se mantuvieron así a los 6 meses, 2 redujeron sus valores a niveles aceptables y los 2 restantes a niveles límite.

Tabla 4. Lipoproteínas de alta densidad (mg/dl)

HDL-C	Promedio	ES	IC95%		p
Basal	37.4	1.9	33.5	41.2	
a 6 meses	38.7	1.5	35.6	41.9	0.790
a 12 meses	43.4	1.4	40.6	46.3	0.998

Fuente: consultorio externo de Infectología pediátrica, HNERM

**Figura 3. Niveles de Lipoproteínas de alta densidad (HDL-C)**

Fuente: consultorio externo de Infectología pediátrica, HNERM

Para los niveles de HDL-C, ninguno de los niños disminuyó sus valores ni al cabo de 6 meses ($p=0.790$) ni a 12 meses ($p=0.998$) de iniciado el tratamiento, todo lo contrario, hubo una mejora o aumento no significativo de estos niveles, y esto se debe a que muchos de ellos iniciaron su tratamiento antirretroviral teniendo niveles bajos de HDL-C, pues en el basal hubieron 19 niños (54.3%) con niveles menores de 40 mg/dl, tal como se observa en la Figura 3.

Tabla 5. Lipoproteínas de baja densidad (mg/dl)

LDL	Promedio	ES	IC95%		p
Basal	94.4	4.6	85.1	103.7	
a 6 meses	97.5	4.5	88.5	106.6	0.255
a 12 meses	106.3	4.0	98.1	114.5	0.015

Fuente: consultorio externo de Infectología pediátrica, HNERM

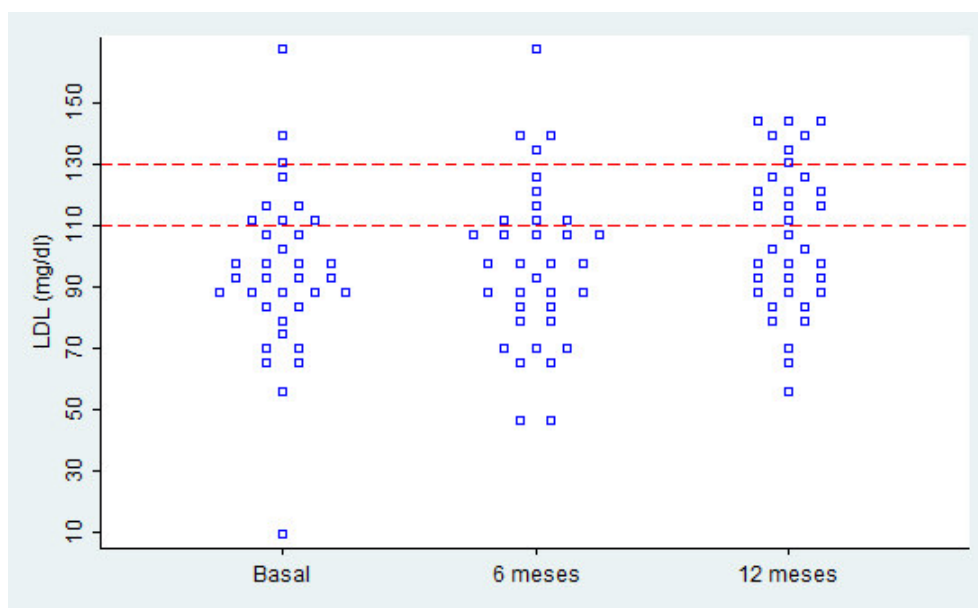


Figura 4. Niveles de Lipoproteínas de baja densidad (LDL-C)

Fuente: consultorio externo de Infectología pediátrica, HNERM

A los 6 meses de iniciado el tratamiento, no hubo un aumento significativo en los niveles de LDL-C ($p=0.255>0.05$), sin embargo, a los 12 meses el aumento sí fue significativo ($p=0.015$).

De la Figura 4 se puede resumir en que a los 12 meses, de los 26 niños que tenían niveles aceptables en el basal, de éstos 11 (31.4%) aumentaron sus niveles, de los cuales 5 (14.3%) llegaron incluso a niveles elevados. Pero también hubo algunas mejoras, ya que algunos niños redujeron sus niveles de LDL a niveles aceptables.

Tabla 6. Lipoproteínas de muy baja densidad (mg/dl)

VLDL-C	Promedio	ES	IC95%	p
Basal	19.3	1.6	16.1 22.5	
a 6 meses	23.5	1.8	19.8 27.2	0.026
a 12 meses	19.6	1.3	17.0 22.3	0.422

Fuente: consultorio externo de Infectología pediátrica, HNERM

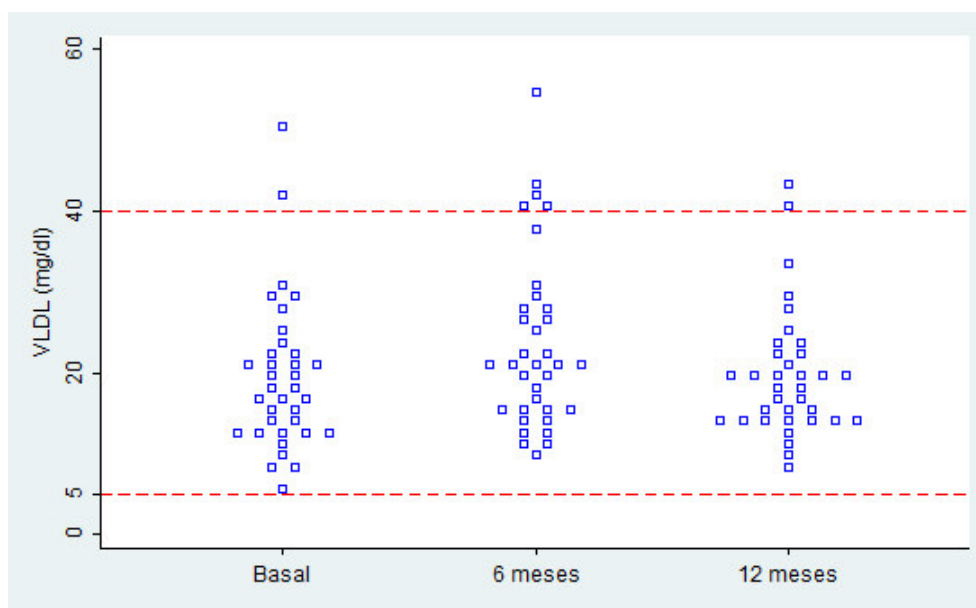


Figura 5. Niveles de Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C)

Fuente: consultorio externo de Infectología pediátrica, HNERM

A los 6 meses de iniciado el tratamiento, se halló un incremento significativo ($p=0.026$) de los niveles de VLDL-C, pero en promedio estos niveles no alcanzaron a 40 mg/dl, ya que el aumento fue de 19.3 mg/dl a 23.5 mg/dl, descendiendo a 19.6 mg/dl a los 12 meses.

En resumen, a los 12 meses de tratamiento, Tabla 7A, el porcentaje de todas las dislipidemias elevadas (o disminuidas para HDL-C) que presentaron los niños fue de 65.7%, es decir, 23 niños de los 35 presentaron dislipidemias en alguna o en varias de las variables del perfil lipídico. Las dislipidemias fueron más frecuentes en los triglicéridos y en los HDL.

Tabla 7A. Número de niños con dislipidemias elevadas

	Basal		a 6 meses		a 12 meses	
Col T	1	2.9%	4	11.4%	2	5.7%
TG	16	45.7%	21	60.0%	13	37.1%
HDL*	19	54.3%	18	51.4%	10	28.6%
LDL	2	5.7%	4	11.4%	7	20.0%
VLDL	2	5.7%	5	14.3%	2	5.7%
Total	25	71.4%	28	80.0%	23	65.7%

Fuente: consultorio externo de Infectología pediátrica, HNERM

*Disminuida

Tabla 7B. Número de niños con dislipidemias límites

	Basal		a 6 meses		a 12 meses	
Col T	7	20.0%	6	17.1%	8	22.9%
TG	7	20.0%	4	11.4%	14	40.0%
HDL*	8	22.9%	11	31.4%	11	31.4%
LDL	7	20.0%	6	17.1%	9	25.7%
Total	17	48.6%	21	60.0%	27	77.1%

Fuente: consultorio externo de Infectología pediátrica, HNERM

*Disminuida

Pocos niños presentaron dislipidemias límite o de poco riesgo, Tabla 7B, pero a los 12 meses hubieron más casos que a los 6 meses, en particular en Triglicéridos y en HDL-C.

Antes de ver el efecto del esquema de tratamiento y de otros factores sobre la aparición de las dislipidemias durante el tratamiento, debemos mencionar que el tiempo promedio entre el diagnóstico de VIH y el inicio del tratamiento TARGA, fue de 3 meses en un rango de 0 a 39 meses.

Tabla 8. Edad y Esquema asociados a las dislipidemias

		OR	ES*	p	IC95%	
A 6 meses de TARGA						
TGL	Edad (meses)	1.01	0.01	0.294	0.99	1.04
	ITRN(2)+IP(1)	7.50	7.18	0.035	1.15	48.98
VLDL-C	Edad (meses)	1.00	0.01	0.721	0.98	1.03
	ITRN(2)+IP(1)	11.00	13.30	0.047	1.03	117.68
A 12 meses de TARGA						
Col	Edad (meses)	1.02	0.01	0.028	1.00	1.05
	ITRN(2)+IP(1)	2.00	2.97	0.640	0.11	36.59
LDL-C	Edad (meses)	1.03	0.01	0.012	1.01	1.05
	ITRN(2)+IP(1)	1.30	0.94	0.717	0.31	5.38

*OR=odds ratio, ES=error estándar

Fuente: consultorio externo de Infectología, HNERM

La Tabla 8 muestra que los niños con esquemas de tipo ITRN(2)+IP(1) tienen mayor probabilidad de desarrollar dislipidemias que los niños con esquemas de tipo ITRN(2)+ITRNN(1), y como la diferencia entre estos dos esquemas

son los inhibidores de proteasa Lopinavir/Ritonavir o Nelfinavir, éstos 2 medicamentos son de riesgo pero sólo a los 6 meses de iniciado el tratamiento, y sólo para el aumento de los triglicéridos (TGL) y para el aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C).

Se puede decir que un niño tratado con los esquemas que contengan un inhibidor de proteasa, tendrán 7.5 veces más probabilidad de tener a los 6 meses dislipidemias en triglicéridos en relación a los niños tratados con esquemas que incluyan a los no nucleósidos (tipo ITRN (2)+ITRNN(1)), pero este riesgo aumenta a 11 veces para dislipidemias en VLDL-C.

A los 12 meses de tratamiento, el esquema ya no es un factor que produzca alteraciones del metabolismo, pero en cambio la edad sí influye en la aparición de éstas pero solamente para los valores de Colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), es decir, por cada año más de vida, el riesgo de desarrollar dislipidemias aumenta en un 2% a 3%. Por ejemplo un niño de 5 años tendrá un 3% más de riesgo de tener dislipidemias en Colesterol total o en LDL-C que un niño de 4 años, y con respecto a un niño de 3 años el riesgo será de 6% más.

4.2. Pruebas de hipótesis

a) Para los niveles de colesterol total, se plantea una hipótesis nula unilateral, ya que se espera, según los antecedentes, que los niveles de colesterol aumenten durante el tiempo de tratamiento, por lo tanto:

H0: los niveles de colesterol total no variarán a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento con respecto a sus niveles basales.

H1: los niveles de colesterol total aumentarán a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento con respecto a sus niveles basales.

Debido a que los datos presentaron distribución normal, se aplicó la prueba t-student para datos pareados, con 34 grados de libertad (gl), cuyo resultado fue:

- para 6 meses, $t = -1.0016$ y un nivel de significancia $p = 0.1618$
- para 12 meses, $t = -2.5357$ y un nivel de significancia $p = 0.008$,

por lo tanto, para 6 meses no se rechaza la hipótesis nula H_0 , y para 12 meses se rechaza la H_0 , concluyendo que los niveles de colesterol a los 12 meses aumentaron significativamente (ver Tabla 2).

b) Para los niveles de triglicéridos, las hipótesis son las siguientes:

H_0 : los niveles de triglicéridos no variarán a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento con respecto a sus niveles basales.

H_1 : los niveles de triglicéridos aumentarán a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento con respecto a sus niveles basales.

Los datos también presentaron distribución normal, aplicándose la prueba t-student para datos pareados, cuyo resultado fue:

- para 6 meses, $t = -1.9280$ y un nivel de significancia $p = 0.0311$
- para 12 meses, $t = -0.0840$ y un nivel de significancia $p = 0.4668$,

por lo tanto, para 6 meses se rechaza la hipótesis nula H_0 , y para 12 meses no se rechaza la H_0 , concluyendo que los niveles de triglicéridos sólo a los 6 meses aumentaron significativamente (ver Tabla 3).

c) Para los niveles de Lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), las hipótesis son las siguientes:

H_0 : los niveles de HDL-C no variarán a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento con respecto a sus niveles basales.

H1: los niveles de HDL-C disminuirán a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento con respecto a sus niveles basales.

Los datos presentaron distribución normal, aplicándose la prueba t-student pareada, cuyo resultado fue:

- para 6 meses, $t = -0.8167$ y un nivel de significancia $p = 0.7901$
- para 12 meses, $t = -3.0553$ y un nivel de significancia $p = 0.9978$,

por lo tanto, para 6 meses no se rechaza la hipótesis nula H_0 , y para 12 meses tampoco se rechaza la H_0 , concluyendo que los niveles de HDL-C no variaron con el tiempo (ver Tabla 4).

d) Para los niveles de Lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), las hipótesis son las siguientes:

H_0 : los niveles de LDL-C no variarán a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento con respecto a sus niveles basales.

H1: los niveles de LDL-C aumentarán a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento con respecto a sus niveles basales.

Los datos se distribuyeron normalmente, y se aplicó la prueba t-student pareada, cuyo resultado fue:

- para 6 meses, $t = -0.6661$ y un nivel de significancia $p = 0.2549$
- para 12 meses, $t = -2.2815$ y un nivel de significancia $p = 0.0145$,

por lo tanto, para 6 meses no se rechaza la hipótesis nula H_0 , y para 12 meses se rechaza la H_0 , concluyendo que los niveles de LDL-C aumentaron significativamente a los 12 meses de tratamiento (ver Tabla 5).

e) Para los niveles de Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C), las hipótesis son las siguientes:

H0: los niveles de VLDL-C no variarán a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento con respecto a sus niveles basales.

H1: los niveles de VLDL-C aumentarán a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento con respecto a sus niveles basales.

Los datos se distribuyeron normalmente, y se aplicó la prueba t-student pareada, cuyo resultado fue:

- para 6 meses, $t = -2.0208$ y un nivel de significancia $p = 0.0256$
- para 12 meses, $t = -0.1992$ y un nivel de significancia $p = 0.4216$,

por lo tanto, para 6 meses se rechaza la hipótesis nula H0, y para 12 meses no se rechaza la H0, concluyendo que los niveles de VLDL-C aumentaron significativamente sólo a los 6 meses de tratamiento (ver Tabla 6).

f) Las hipótesis para el modelo logístico fueron las siguientes:

H0: Los esquemas de tipo ITRN(2)+IP(1), no aumentan la probabilidad de desarrollar alteraciones en el metabolismo (Colesterol total, triglicéridos, HDL-C, LDL-C, y VLDL-C) a los 6 y 12 meses de tratamiento TARGA.

H1: Los esquemas de tipo ITRN(2)+IP(1), aumentan la probabilidad de desarrollar alteraciones en el metabolismo (Colesterol total, triglicéridos, HDL-C, LDL-C, y VLDL-C) a los 6 y 12 meses de tratamiento TARGA.

Con la prueba de Wald se obtuvo un estadístico de $z = 2.10$ cuyo nivel de significancia fue $p = 0.035$ para triglicéridos a los 6 meses, y de $z = 1.98$ cuyo nivel de significancia fue $p = 0.047$ para VLDL-C también a los 6 meses, es decir se rechaza las hipótesis nula (para TGL y VLDL-C) a los 6 meses de tratamiento, y se concluye que los esquemas que incluyan a los inhibidores de proteasa Lopinavir/Ritonavir o Nelfinavir aumentarán la probabilidad de alteraciones metabólicas en los TGL y VLDL-C a los 6 meses de tratamiento (ver Tabla 8).

4.3. Discusión

Los resultados obtenidos son similares a los de otros trabajos, respecto a las alteraciones metabólicas, como el de López y cols. (2009), donde se midieron los valores de lípidos en una cohorte de 38 niños con VIH, colombianos, entre Junio del 2003 y junio del 2005, de edades de 1 mes hasta 16 años que recibían la terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA). Casi el 60% de niños presentaron dislipidemias, es decir, sus niveles de triglicéridos aumentaron, mientras que los de HDL-C disminuyeron anormalmente. Y considerando el efecto lateral de la edad sus valores de colesterol total y LDL-C también aumentaron, pero sólo en el grupo de niños que recibía inhibidores de proteasa (IP). Comparando estos resultados vemos que los inhibidores de proteasa son un factor de riesgo de alteraciones metabólicas, aunque en nuestro caso el aumento fue en los triglicéridos y en el nivel de VLDL-C. También es importante resaltar la edad de los niños, pues nosotros encontramos que, independientemente del esquema utilizado en su tratamiento, la edad tiene un efecto a partir del año de tratamiento, haciendo que los niveles de colesterol total y de LDL-C aumenten anormalmente aun a niveles límite o de riesgo, por este motivo, lo cual es corroborado por los resultados de López que describe que los niños tratados con inhibidores de proteasa desarrollan alteraciones metabólicas en el colesterol total a medida que aumenta la edad.

En España, Badillo, Prieto, Toledano, Guillen, Álvarez, García Bermejo, y Ramos amador, (2012) realizaron un estudio de corte transversal con 32 niños infectados de VIH, seguidos de julio de 2006 a diciembre del 2010. De este grupo, 29 de ellos fueron infectados por transmisión vertical. Aunque la mayoría eran adolescentes con una edad promedio de 14 años, presentaron similitudes a nuestra muestra de estudio, a quienes se les evaluó, clínica y analíticamente cada 3 meses sus perfiles lipídicos, carga de la enfermedad, entre otros. El 87% recibían TARGA y 4 estaban sin tratamiento antirretroviral. Hubo 2 esquemas, el más frecuente lo recibieron 15 niños: 2 inhibidores de la

transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRN) y un inhibidor de la proteasa (IP), y el otro la recibieron 8 niños: 2 ITRN y un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido (ITRNN). En este estudio se observaron alteraciones metabólicas como hiperlipidemias en 17 niños (53%).

Del trabajo realizado en Colombia, el porcentaje de niños con alteraciones metabólicas fue de 60%, en este último es de 53%, que son valores muy cercanos a lo que nosotros obtuvimos, que fue de 60% de niños con dichas dislipidemias a los 6 meses de tratamiento, y de 37.1% de niños con alteraciones metabólicas a los 12 meses de tratamiento (en triglicéridos). Sin embargo debemos considerar que el estudio mencionado fue de corte transversal, donde varios de los niños ya llevaban más de 10 años con tratamiento antirretroviral.

En relación a los factores asociados a las dislipidemias en niños infectados por VIH, en Brasil se llevó a cabo un estudio transversal por Papi, Menezes, Rocha, Abreu, De Oliveira, Frota, Evangelista, & Hofer (2014), evaluándose el estado nutricional, el examen físico, y las pruebas de laboratorio, donde se aplicó un análisis de regresión logística, siendo la variable de respuesta la presencia de dislipidemias (colesterol en ayunas > 200 mg/dl o triglicéridos > 130 mg/dl). Es decir, han considerado indistintamente si las dislipidemias fueron debido al aumento del colesterol o al aumento de los triglicéridos, en cambio, nosotros hemos aplicado la misma técnica estadística pero considerando la variable de respuesta sólo a una de las dislipidemias, por separado. En la muestra brasileña la edad promedio fue de 10.6 años, donde 52 (58%) eran mujeres. Los factores asociados a dislipidemias fueron la baja ingesta de verduras y/o frutas (OR = 3.5, IC del 95%= 1.04-11.6), y el uso de lopinavir/ritonavir (OR = 2.9, IC del 95% = 1.1-7.7), es decir, que los inhibidores de proteasa (IP) resultan ser un factor asociado al aumento anormal del colesterol o de los triglicéridos. A pesar de que nuestros resultados mostraron que los esquemas con IP tuvieron un riesgo asociado al aumento de los triglicéridos en casi 8 veces más (OR=7.5, IC al 95%= 1.2-48.98), y de 11 veces para el aumento de los niveles de VLDL-C, ambos estudios demuestran que los inhibidores de proteasa empiezan a tener un

efecto negativo en el metabolismo desde los 6 meses de iniciado el tratamiento.

Si bien estos resultados tienen bastantes similitudes, cabe notar que cuando el paciente es un adulto, digamos entre 18 a 40 años de edad, las dislipidemias siguen siendo un efecto asociado al uso de antiretrovirales, sin embargo, no sólo los inhibidores de la proteasa son un factor asociado a estas dislipidemias como la hipertrigliceridemia y el colesterol HDL-C disminuido sino también el esquema ITRN(2)+ITRNN(1) que incluía a la nevirapina, pues en un estudio piloto realizado en Perú por Valencia, Taramona, y Manrique (2008), en 36 pacientes adultos del Servicio de Infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, entre noviembre del 2006 y julio del 2007, encontraron que el 5.6% presentaba síndrome metabólico: hipertrigliceridemia y niveles bajos de Lipoproteína de alta densidad, que fueron las alteraciones metabólicas más frecuentes, y el esquema que estaba más asociado a la hipertrigliceridemia fueron aquellos que incluían a la estavudina, lamivudina y nevirapina. De esto podemos concluir en forma temporal, hasta obtener mayor evidencia, que en los adultos, tanto los esquemas con o sin inhibidores de proteasa tienen un efecto negativo en el metabolismo, en cambio en adolescente y niños, sólo los inhibidores de proteasa se asocian a las dislipidemias a partir de los 6 meses de tratamiento.

CONCLUSIONES

1. El colesterol total aumentó con el tiempo, pero ese aumento fue significativo sólo a los 12 meses de tratamiento. Los triglicéridos aumentaron a niveles elevados a los 6 meses de tratamiento, pero luego disminuyeron a sus niveles basales. Ninguno de los niños bajó sus niveles de Lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) ni a los 6 ni a los 12 meses. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) aumentaron progresivamente con el tiempo, pero sólo fue significativo a los 12 meses de tratamiento. Y las Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C) aumentaron significativamente, pero a los 12 meses disminuyeron a sus niveles basales.
2. El número de niños con alteraciones elevadas del metabolismo lipídico fue del 80% a los 6 meses de tratamiento, y de 66% a los 12 meses de tratamiento.
3. Los niños de mayor edad tuvieron mayor riesgo de alteraciones del metabolismo a los 12 meses de tratamiento con respecto al aumento del colesterol total y de los niveles de LDL-C. Además, los niños bajo esquemas que contenían inhibidores de proteasa tuvieron mayor probabilidad de presentar alteraciones del metabolismo a los 6 meses de tratamiento, sólo en triglicéridos y en niveles de VLDL-C.

RECOMENDACIONES

1. En todo paciente con VIH que inicia TARGA debe solicitarse dentro del plan de trabajo un perfil lipídico basal, con control a los 3 meses de iniciado y luego regularmente cada 6 meses.
2. De las combinaciones de antirretrovirales en lo posible evitar el uso de los inhibidores de proteasa como lopinavir /ritonavir.
3. Si por la edad debe recibir inhibidores de proteasa debe cambiarse estilos de vida, bajar la ingesta de alimentos ricos en lípidos y debería estar con orientación nutricional por los posibles riesgos cardiovasculares a largo plazo asociados a dislipidemias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Viani, R.M, Araneta, M.R, Deville, J., & Spector, S. (2004). Decrease in Hospitalization in and Mortality Rates among Children with Perinatally Acquired HIV Type 1 Infection Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Disease*. 39: 725-31.
- Patel, K., Hernán, M., Williams, P., Seeger, J., McIntosh, K., Van Dyke, R., & Seage III, G. (2008). Long-Term Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy on the Survival of Children and Adolescents with HIV Infection: A 10-Year Follow-Up Study. *Clinical Infectious Disease*. 46: 507-515.
- Oliveira, L.M., Martins, M.M., Silveira, L., Custodio, L., Andrade, E., & Andrade, J.A. (2011) Impact of HAART on growth and hospitalization rates among HIV-infected children. *Jornal of Pediatrics*. 87(2): 131-137.
- Blázquez, D., Ramos-Amador, J.T., Sainz, T., Mellado, MJ., García-Ascaso, M., De José, M.I., Rojo, P., Navarro, M.L., Muñoz-Fernández, M.A., Saavedra, J., Roa, M.A., Jiménez. S., Beceiro, J., Prieto. L., & García Hortelano, M., (2015). Lipid and glucose alterations in perinatally-acquired HIV-infected adolescents and young adults. *BMC Infect Dis*. 15:119. DOI 10.1186/s12879-015-0853-8.
- Jorge Souza, S., Alves Luzia, L., Sousa santos, S., & Carvalho Rondó, H. (2013). Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. *Rev Assoc Med Brass*. 59 (2): 186-198.
- Vigano, A., Cerini, C, Pattarino, G., Fasan, S., & Vincenzo Zuccotti, G. (2010). Metabolic complications associated with antiretroviral therapy in HIV-infected and HIV-exposed uninfected paediatric patients. *Expert Opin Drug Saf*. 9(3):431-45.

- Noguera-Julian, A. & Fortuny, Claudia. (2011). Alteraciones metabólicas secundarias al tratamiento antirretroviral en niños infectados por VIH (primera parte). *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. 25(98):35-37.
- Aurpibul, Linda., Puthanakit, T., Lee, B., Mangklabruks, A., Sirisanthana, T., & Sirisanthana, V. (2007). Lypodystrophy and metabolic changes in HIV-Infected children on non- nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy* 12; 1247-1254.
- Mandal, A., Mukherjee, A., Lakshmy, R., Kabra, SK., & Lodha, R. (2015). Dyslipidemia in HIV Infected Children Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Indian J Pediatr*. 83(3): 226-231.DOI 10.1007/s12098-015-1859-3.
- Lipshultz, S., Mas, C.M., Henkel, J.M., Franco, V., Fisher, S., & Miller, T. (2012). HAART to heart: highly active antiretroviral therapy and the risk of cardiovascular disease in HIV-infected or exposed children and adults. *Expert Rev, Anti Infect. Ther.* 10(6): 661-674.
- Dapena, M., Jimenez, B., Noguera-Julian, A., Soler-Palacin P, Fortuny, C., Lahoz R., Aracil, F., Figueras, C., & De José M.I. (2012). Metabolic disorders in vertically HIV-infected children: future adults at risk for cardiovascular disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 25(5-6):529-35.
- Barlow-Mosha, L., Eckard, A.R., McComsey, G.A., & Musoke, P.M. (2013). Metabolic complications and treatment of perinatally HIV-infected children and adolescents. *J Int AIDS Soc*. 16: 18600.
<http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/18600>,
<http://dx.doi.org/10.7448/IAS.16.1.18600>.
- Leonard, E., & McComsey, G. (2005). Antiretroviral therapy in HIV-infected children: the metabolic cost of improved survival. *Infect Dis Clin North Am*. 19(3):713-29.

Tassiopoulos, K., Williams, P.L., Seage III, G.R., Crain, M., Oleske, J., Farley, J., & for the International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials 219C Team. (2008). Association of hypercholesterolemia incidence with antiretroviral treatment, including protease inhibitors, among perinatally HIV-infected Children. *J. Acquir Immune Defic Syndr.* 15; 47(5): 607–614. doi:10.1097/QAI.0b013e3181648e16.

Raimundo, P., Miranda, A., Ribeiro, J., & Mansinho, K. (2010). Cardiovascular risk in HIV infected patients. *Acta Med Port.* 23(4):669-76.

ONUSIDA. (2017). Estadísticas mundiales sobre el VIH.

(<http://onusidalac.org/1/images/america-latina-datos-2017.pdf>)

Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. (2016). Situación del VIH/SIDA en el Perú. *Boletín epidemiológico mensual.*

(http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/vih/Boletin_2016/diciembre.pdf)

NTS N°102- MINS/DGSP-V.01. (2013). Norma Técnica de Salud para Atención Integral y Tratamiento Antirretroviral de los Niños, Niñas y Adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). *R.M.-N° 567-2013/MINSA. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH/SIDA y hepatitis.* Ministerio de Salud.

Grinspoon, S., & Carr, A. (2005). Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV infected adults. *N Engl J Med.* 352: 48-62. doi: 10.1056/NEJMra041811.

Gutiérrez, S., De León, M., Cuñetti, L., Gutiérrez, G., Giménez, V., y Quian, J. (2006). Dislipidemia y Lipodistrofia en niños uruguayos VIH positivos en tratamiento antirretroviral. *Rev Med Urug.* 22: 197-202.

- López, P., Caicedo, Y., Rubiano, L., Cortés, C., Valencia, A., Ramírez, O., Sierra, A., y Echeverri, L. (2009). Alteraciones metabólicas con terapia antirretroviral altamente efectiva en niños positivos para VIH, Cali, Colombia. *Infectio*. 13 (4): 283-292.
- Werner, M.L., Da S. Pone, M., Fonseca, V., & De M, Chaves C. (2010). Lipodystrophy syndrome and cardiovascular risk factors in children and adolescents infected with HIV/AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *Jornal de Pediatria*. 86(1): 27-32.
- Brewinsky, M., Megazzini, K., Freimanis, L., Cashat, M., Pavia-Ruz N., Della, M., Faleiro, F., Marques, H., Hazra, R., & for the NISDI Pediatric Study Group 2010. (2011). Dyslipidemia in a Cohort of HIV-infected Latin American Children Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Tropical Pediatrics*. 57(5): 324-332.
- Angulo, D., y Castillo, M.E. (2010). Prevalencia de dislipidemia y lipodistrofia en niños con infección VIH y tratamiento antirretroviral. Instituto Nacional de Salud del Niño. *Rev peru pediatr*. 63 (1): 1-10.
- Charakida, M., Donald, A., Green, H., Storry, C., Clapson, M., Caslake, M., Dunn, D., Halcox, J.P., Gibb, D.M., Klein, N.J., & Deanfield, J.E. (2005). Early Structural and Functional Changes of the Vasculature in HIV-Infected Children Impact of Disease and Antiretroviral Therapy. *Circulation*. 112:103-109.
- Araujo, M.B., Casavalle, P., y Tonietti, M. (2015). Consenso sobre manejo de las dislipidemias en pediatría. (2015). *Arch Argent Pediatr*. 113(2):177-186. Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo.
- Barja, S., Cordero, M.L., Baeza, C., y Hodgson, M.I. (2014). Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en niños y adolescentes. *Rev Chil Pediatr*. 85 (3): 367-377.

- Castelo Elías-Calles, L., González Calero, T.M. (2010). Dislipidemia y virus de inmunodeficiencia adquirida/sida. *Revista Cubana de Endocrinología*. 21 (2): 202-222. (<http://scielo.sld.cu>)
- Green, M.L. (2002). Evaluation and Management of Dyslipidemia in Patients with HIV Infections. *J Gen Intern Med*. 17: 797-810.
- Ferreira Da Silva, L., Barros das Neves, M., Ribeiro-Rodrigues, R., Page, K., & Espinoza, A. (2013). Dyslipidemia and fasting glucosa impairment among HIV patients three years after the first antiretroviral regimen in a Brazilian AIDS outpatient clinic. *Braz J Infect Dis*. 17(4): 438-443.
- Arnold-Dominguez, Yuri., Licea-Puig, M., y Castelo-Elías-Calle, L. (2012). VIH/SIDA y terapia antirretroviral: efectos endocrino- Metabólicos. *Revista Peruana de Epidemiología*, vol. 16 núm. 3: 1-9.
- Badillo, K., Prieto, L., Toledano, M., Guillen, S., Álvarez, A., García Bermejo, I., y Ramos amador, J. (2012). Características de niños con infección por Virus de la inmunodeficiencia humana-1 que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad: estudio de corte transversal. *An Pediatr (Barc)*. 76(6): 317-323.
- Papi, L., Menezes A.C., Rocha, H., Abreu, T., De Oliveira, R., Frota, A.C., Evangelista. L., & Hofer, C. (2014). Prevalence of lipodystrophy and risk factors for dislipidemia in HIV-infected children in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 18(4): 394-399.
- Valencia, B., Taramona, C., Manrique, H.. (2008). Estudio piloto de las alteraciones metabólicas y síndrome metabólico inducidas por la terapia antirretroviral en pacientes con VIH del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú. *Acta Med Per*. 25(3): 153-156.

Anexo 1: Hoja de recolección de datos

Identificación de Dislipidemias en niños VIH positivos con Tratamiento Antiretroviral de Gran Actividad en el Hospital Rebagliati. Periodo 2010-2015

CENTRO-SUJETO

Sexo: Masculino (1) ----- Femenino (2) -----

Edad (meses): -----

Fecha de Diagnóstico (DD-MM-AAAA): -----/----/----

Categoría Clínica e inmunológica:

Fecha de inicio de TARGA (DD-MM-AA): -----/----/-----

ESQUEMA TARGA INICIADO: (marcar X)

Esquema	Grupo	
Zidovudina + Lamivudina + Nelfinavir	ITRN(2) + IP (1)	
Estavudina + Lamivudina + Nelfinavir	ITRN(2) + IP (1)	
Zidovudina + Lamivudina + Nevirapina	ITRN (2) + ITRNN (1)	
Estavudina + Lamivudina + Nevirapina	ITRN (2) + ITRNN (1)	
Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz	ITRN (2) + ITRNN (1)	
Estavudina + Lamivudina + Efavirenz	ITRN (2) + ITRNN (1)	
Zidovudina + Lamivudina + Lopinavir/Ritonavir	ITRN(2) + IP (1)	
Estavudina + Lamivudina + Lopinavir/Ritonavir	ITRN(2) + IP (1)	
Abacavir + Lamivudina + Nevirapina	ITRN (2) + ITRNN (1)	
Abacavir + Lamivudina + Efavirenz	ITRN (2) + ITRNN (1)	
Abacavir + Lamivudina + Lopinavir/ritonavir	ITRN(2) + IP (1)	

	Valores		
	Basal	a 6 meses	a 12 meses
DOSAJE DE COLESTEROL TOTAL			
Aceptable: <170 mg/dl			
Riesgo:170-199 mg/dl			
Elevado: ≥200 mg/dl			
DOSAJE DE TRIGLICÉRIDOS			
0-9 años: Aceptable: <75 mg/dl			
Límite:75-99 mg/dl			
Elevado: ≥ 100mg/dl			
10-19 años: Aceptable: <90 mg/dl			
Límite: 90-129 mg/dl			
Elevado:≥ 130 mg/dl			
LIPOPROTEÍNAS SÉRICAS DE ALTA DENSIDAD (HDL)			
Aceptable: > 45 mg/dl			
Límite: 40-45 mg/dl			
Disminuido: < 40 mg/dl			
LIPOPROTEÍNAS SÉRICAS DE BAJA DENSIDAD (LDL)			
Aceptable: < 110 mg/dl			
Límite: 110-129 mg/dl			
Elevado: ≥ 130 mg/dl			
LIPOPROTEÍNAS DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL)			
Aceptable: 5-40mg/dl			
Elevado >40mg/dl			

Anexo 2: Matriz de Consistencia

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA	POBLACIÓN
¿Es frecuente identificar dislipidemias en niños con infección VIH a 6 y 12 meses después de iniciar y recibir en forma regular el tratamiento antirretroviral de gran actividad?	Describir las alteraciones del metabolismo lipídico en niños con diagnóstico de infección VIH y en tratamiento con TARGA NAIVE.	En los niños con infección VIH que reciben TARGA NAIVE se identifican alteraciones del metabolismo de los lípidos, 6 y 12 meses posteriores a su inicio.	V. Independiente TARGA NAÏVE V. Dependiente Dislipidemias	Revisión de los datos: Para realizar las revisiones pertinentes -Codificación de los datos: transformar los datos en códigos numéricos. -Clasificación de los datos: Por categorías, de acuerdo a las variables. -Procesamiento de los datos por computadora, se usará el programa STATA ver 13 para Windows. -Recuento- Plan de tabulación de datos. -Presentación de los datos: En Tablas o gráficos.	Niños de 1 mes a 15 años 11 meses 29 días con diagnóstico de VIH.

Anexo 3: Matriz de operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENSIONES INDICADORES	SUBDIMENSIONES SUBINDICADORES
Esquema TARGA NAIVE	Se describirá el Esquema TARGA NAIVE	TARGA que puede ser 2 Inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósido más un no nucleósido o más un inhibidor de proteasa	2ITRN + 1 TRNN 2ITRN + 1 IP	Según el esquema iniciado: 2 valores: Si - NO SI - NO
Dislipidemias	Se tomarán en cuenta el perfil lipídico en cada esquema iniciado, que será medido a través de análisis de sangre y los resultados serán expresados en mg/dl, al inicio y 6 a 12 meses después del TARGA	Dentro del perfil lipídico se medirá: Colesterol total (mg/dl) Triglicéridos (mg/dl) 0-9 años: 10-19 años: LDL-colesterol (mg/dl)	Aceptable: < 170 mg/dl Límite: 170-199mg/dl Elevado alto: ≥200 Aceptable: < 75 mg/dl Límite: 75-99 mg/dl Elevado: ≥ 100 mg/dl Aceptable: < 90 mg/dl Límite: 90-129 mg/dl Elevado: ≥ 130 mg/dl Aceptable: < 110 mg/dl Límite: 110-129 mg/dl Elevado: ≥ 130 mg/dl	3 valores: Aceptable, Límite, Elevado 3 valores: Aceptable, Límite, Elevado 3 valores: Aceptable, Límite, Elevado

		HDL-colesterol (mg/dl)	Aceptable: > 45 mg/dl Límite: 40-45 mg/dl Disminuido: < 40 mg/dl	3 valores: Aceptable, Límite, Disminuido
		VLDL-colesterol (mg/dl)	Aceptable: 5-40mg/dl Elevado: >40mg/dl	2 valores: Aceptable Elevado