



Alteraciones metabólicas secundarias al tratamiento con inhibidores de proteasa en pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Metabolic disturbances secondary to treatment with protease inhibitors in patients infected by the Human Immunodeficiency Virus



Autora: Myriam López Rojo.

Tutores: Juan Pablo García Iñiguez y Feliciano Ramos.

Colaboradores:

Unidad de Infectología Pediátrica Hospital Universitario Miguel Servet.
Matilde Bustillo y Carmelo Guerrero.

Trabajo Fin de Máster
Máster en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del Crecimiento y el Desarrollo.



Universidad Zaragoza



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

Autor: Myriam López Rojo. **DNI autor:** 71172488T

Tutor académico: Juan Pablo García Íñiguez. **DNI tutor:** 16590947N

Tutor académico: Feliciano Ramos. **DNI tutor:** 08795117D

Colaboradores:

Unidad de Infectología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Matilde Bustillo y Carmelo Guerrero.

Línea de investigación en la que se enmarca el trabajo:

Estudio descriptivo y analítico, retrospectivo y transversal de valores analíticos y antropométricos en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que en tratamiento con inhibidores de proteasa son susceptibles de sufrir alteraciones metabólicas y síndrome de lipodistrofia.

Centro en el que se ha realizado dicho trabajo:

Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Resumen:

INTRODUCCIÓN: Los niños infectados por el VIH son más susceptibles de sufrir los efectos adversos del tratamiento, particularmente de los inhibidores de proteasa, debido al mecanismo de transmisión y las numerosas exposiciones a diferentes esquemas desde su nacimiento. **OBJETIVOS:** Determinar los efectos metabólicos a corto y a medio plazo del tratamiento con terapia antirretroviral altamente activa (TARAA), causados principalmente por los Inhibidores de proteasa (IP) en los pacientes pediátricos VIH seguidos de manera ambulatoria por unidades especializadas. **METODOLOGÍA:** Estudio descriptivo y analítico, retrospectivo y transversal, en el que se incluyen pacientes infectados por VIH, sin condicionantes de SIDA y bajo tratamiento antirretroviral combinado, seguidos en consultas de Infectología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza, vistos en consulta desde el período de febrero de 2017 hasta julio de 2018. **RESULTADOS:** El 66,7% de los niños tratados con IP en el momento actual presenta cifras de colesterol, LDL y triglicéridos por encima de los valores de normalidad frente al 20%, 6.7% y 6.7% respectivamente, de los niños tratados sin IP. La disminución de cifras de colesterol, LDL y triglicéridos obtenida en analíticas durante y tras el tratamiento con IP en un mismo paciente, ha resultado estadísticamente significativa ($p < 0,05$). La superioridad de cifras de colesterol, LDL y triglicéridos obtenida en analíticas de pacientes tratados con IP frente a valores obtenidos de pacientes tratados sin IP, ha resultado estadísticamente significativa ($p < 0,05$). **CONCLUSIONES:** Es complicado atribuir a cada fármaco su correspondiente implicación en las diferentes alteraciones metabólicas. Sin embargo, de forma general podría decirse que los IP son los principales responsables de la dislipemia objetivada en sangre.

Palabras clave:

VIH; inhibidores de proteasa; colesterol; triglicéridos; lipodistrofia

Abstract:

BACKGROUND: Children infected with HIV are more susceptible to suffer the adverse effects of treatment, particularly of protease inhibitors, due to the transmission mechanism and many exposures to different schemes since birth. **OBJECTIVES:** To determine the metabolic effects in short and medium term of treatment with highly active antiretroviral therapy (TAAR), mainly caused by protease inhibitors (IP) in pediatric HIV patients followed up by specialized units. **METHODOLOGY:** Descriptive and analytical, retrospective and cross-sectional study, which includes patients infected by HIV, without AIDS conditioners and under combined antiretroviral treatment, followed by Pediatric Infectious Diseases Service in the Miguel Servet University Hospital of Zaragoza, seen in consultation from the period of February 2017 to July 2018. **RESULTS:** 66.7% of children treated with IP at the present time have cholesterol, LDL and triglycerides above the normal values compared to 20%, 6.7 % and 6.7% respectively, of children treated without IP. The decrease in cholesterol, LDL and triglycerides obtained in laboratory tests during and after treatment with IP in the same patient has been statistically significant ($p < 0.05$). The superiority of cholesterol, LDL and triglycerides obtained in laboratory tests of patients treated with IP versus values obtained from patients treated without IP, has been statistically significant ($p < 0.05$). **CONCLUSIONS:** The implication in the different metabolic alterations is complicated to attribute to each drug. However, IP are arguably the main responsible of dyslipidemia objectified in blood.

Keywords: HIV, protease inhibitors; child; cholesterol; triglycerides; lipodystrophy.

El Dr. Juan Pablo García Iñiguez certifica que la alumna Myriam López Rojo ha realizado bajo su dirección el Trabajo Fin de Máster titulado *Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del Crecimiento y el Desarrollo*.

La alumna ha realizado la búsqueda bibliográfica, la consulta de datos en las historias clínicas, las entrevistas con los pacientes, el análisis estadístico y la redacción del trabajo.

En mi opinión ha realizado un excelente trabajo de investigación y doy el visto bueno para que el trabajo sea presentado ante el tribunal calificador.

A square image containing a handwritten signature in blue ink. The signature is stylized and appears to be the initials 'JP' followed by a vertical line and a horizontal stroke.

Fdo. Juan Pablo García Iñiguez

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	5
INTRODUCCIÓN	6
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.	7
1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN VIH.....	7
2. TOXICIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES	8
A. GENERALIDADES.....	8
B. TOXICIDAD ESPECÍFICA.....	9
C. INHIBIDORES DE PROTEASA	11
D. SÍNDROME DE LIPODISTROFIA	12
E. ALTERACIONES METABÓLICAS.....	13
3. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES	15
4. ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL	16
5. INHIBIDORES DE LA INTEGRASA.....	19
JUSTIFICACIÓN DEL TEMA ELEGIDO	20
OBJETIVOS.....	21
METODOLOGÍA.....	21
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	22
RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	23
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIONES	42
RECOMENDACIONES.....	43
BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS	44
ANEXOS	46

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
SIDA	Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida
TARAA	Terapia Antirretroviral Altamente Activa
IP	Inhibidores de Proteasa
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
ITINAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
InInt	Inhibidores de la integrasa
SLD	Síndrome de lipodistrofia
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
GOT	Aspartato aminotransferasa
GPT	Alanina aminotransferasa
GGT	Gamma - glutamiltransferasa
PA	Perímetro abdominal
PT	Pliegue tricípital
PS	Pliegue subescapular

INTRODUCCIÓN

La infección por el VIH se ha convertido en una enfermedad con buen pronóstico a largo plazo tras el inicio del tratamiento antirretroviral, en la que se plantean nuevos retos y dificultades que requieren un abordaje multidisciplinario. El control virológico es mucho mejor, así como la calidad de vida y la disminución de enfermedades oportunistas. El desarrollo de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) ha transformado la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (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 por el VIH conllevan un reto importante en esta área, ya que seguramente vivirán más tiempo con la infección y con su terapia. Es por este motivo, al llevar muchos años en tratamiento por su mecanismo de transmisión y al estar expuestos a múltiples esquemas, por el que son más susceptibles de sufrir los efectos adversos que del tratamiento derivan. Se han descrito alteraciones del metabolismo de los lípidos sanguíneos, la distribución grasa, la resistencia a la insulina, la toxicidad mitocondrial y compromiso óseo, siendo aún pocos los trabajos publicados que hagan referencia a la población pediátrica. Particularmente se ha comprobado que los inhibidores de proteasa (IP) son factores de riesgo significativos para el desarrollo de síndrome metabólico, sin embargo, no sólo son consecuencia de la TARAA, ya que también se ha visto implicada la propia infección por VIH y la respuesta inmunológica del sujeto.

En el estudio del tipo de tratamiento se evidencia un aumento marcado de LDL en los pacientes tratados con inhibidores de proteasa frente a los que no reciben tratamiento con estos fármacos. Es complicado atribuir a cada fármaco su correspondiente implicación en las diferentes alteraciones metabólicas. Sin embargo, de forma general podría decirse que los inhibidores de proteasa son los principales responsables del aumento de las cifras de LDL así como de los triglicéridos, colesterol, alteración de la distribución corporal de grasa y de la resistencia periférica a la insulina.^{1,6}

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN VIH

La incidencia de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en la población infantil aumenta cada día. España es uno de los países de Europa con un mayor número de pacientes infectados. Según datos de ONUSIDA, en el año 2017 se estimaban más de 36 millones de personas infectadas por VIH, de las cuales, más de 21 millones viven con el VIH bajo tratamiento antirretroviral. La inmensa mayoría de los afectados viven en países en vías de desarrollo sin recursos sanitarios y, más concretamente en África Subsahariana. Se calcula que, en todo el mundo, 1,8 millones de menores de 15 años viven con el VIH y que en el año 2017 fallecieron 110000 pacientes en este grupo etario. En el 2017, la tasa de incidencia anual del VIH se estimó en 1,8 millones. Aproximadamente, el 10% de estas nuevas infecciones (180.000 casos) han ocurrido en niños menores de 15 años de edad.

La infección por VIH en la edad pediátrica es una infección grave que, en la mayoría de los casos, se adquiere por transmisión vertical durante el embarazo, en el parto o a través de la lactancia materna. Así mismo, se han descrito recientemente casos de adolescentes infectados por transmisión sexual. La introducción de la profilaxis de la transmisión vertical desde finales de 1994 ha determinado una disminución del número de nuevos casos de infección por VIH por esta vía, reduciéndose las tasas de transmisión vertical del 15 a 45% de los primeros años de la epidemia, hasta cifras inferiores al 1% si los protocolos de prevención son implementados correctamente.

En los últimos años, según datos de CORISPE, se diagnosticó en nuestro país a 147 niños infectados por transmisión vertical, 87 de los cuales (59,2%) habían nacido dentro de nuestras fronteras. Al revisar cada caso, puede concluirse que en la práctica totalidad de ellos la profilaxis no se realizó de forma correcta y suponen oportunidades perdidas en el control de la infección por el VIH. Los cambios poblacionales que supone el incremento de la inmigración han tenido un importante impacto en la epidemiología de la infección por VIH. De hecho, un 40% de los nuevos casos de infección por VIH por transmisión vertical proceden de otros países. Según numerosas guías, los niños infectados nacidos fuera de España tienen un diagnóstico más tardío y un peor estado inmunológico. Las comunidades con mayor número de casos de infección pediátrica son Madrid, Cataluña y Andalucía.^{3,4}

Sin embargo, en un estudio realizado en 2005 por el Hospital Universitario 12 de Octubre y Hospital Gregorio Marañón, en el que realizan una revisión de historias clínicas de niños diagnosticados en 9 hospitales de la Comunidad Autónoma de Madrid desde 1997 a agosto de 2004 y comparan dos períodos de estudio: antes (período A) y después de diciembre (período B) de 2000. Consideran procedencia extranjera a los niños nacidos en otro país diferente a España o a aquellos que uno de los padres extranjero haya llegado recientemente a España (en los últimos 10 años). Concluyen en dicho estudio que no encuentran diferencias en el estadio clínico o inmunológico en los niños inmigrantes respecto a la población autóctona al diagnóstico de la infección por el VIH.²

2. TOXICIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

A. GENERALIDADES

Desde la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) contra el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), se ha reducido el índice de morbi-mortalidad, mejorando la calidad de vida de los pacientes al disminuir el riesgo de infecciones oportunistas y evitando la progresión a Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), ya que se ha logrado disminuir las concentraciones plasmáticas del RNA viral con el subsecuente incremento de linfocitos T CD4 circulantes, transformando una enfermedad aguda amenazante en una enfermedad crónica manejable.

Aunque la nueva terapia antirretroviral es bien tolerada, no está exenta de efectos secundarios, toxicidad e interacción con otros medicamentos, siendo el precio a pagar para conseguir una mayor esperanza y calidad de vida. Entre las complicaciones se encuentran: intolerancia gastrointestinal, toxicidad mitocondrial, acidosis láctica, redistribución anómala de la grasa corporal, hipercolesterolemia a expensas del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) e hipertrigliceridemia, síndrome de lipodistrofia (caracterizado por cambios en el hábito corporal atribuido a la redistribución de grasa y asociado a múltiples alteraciones metabólicas), resistencia periférica a insulina, hiperinsulinemia, diabetes, así como defectos en la mineralización ósea, osteoporosis y fracturas patológicas. Las alteraciones más frecuentes en niños son la lipodistrofia, la hiperlipidemia y más tarde, la alteración del metabolismo de hidratos de carbono, toxicidad mitocondrial y alteraciones en el metabolismo del hueso.

Dichas complicaciones metabólicas no sólo son consecuencia de la TARAA, ya que también se ha visto implicada la propia infección por VIH y la respuesta inmunológica del sujeto.

Cabe destacar, que la complicación de mayor preocupación es el síndrome de lipodistrofia (SLD) sobre todo para los niños infectados de forma vertical debido a que, son expuestos a TARAA y a sus efectos adversos por un periodo de tiempo más prolongado.⁷

Los efectos adversos relacionados con los fármacos antirretrovirales se pueden clasificar atendiendo a diferentes criterios:

- Tiempo de aparición: precoces si aparecen dentro de los tres primeros meses tras el inicio del tratamiento (ej.: hipersensibilidad) y tardíos si aparecen con posterioridad (ej.: lipodistrofia).

- Especificidad: toxicidad inespecífica producida por varios antirretrovirales independientemente del grupo al que pertenezcan (p. ej.: gastrointestinales, hepatitis, ginecomastia) y toxicidad específica, relacionada únicamente con un determinado grupo o fármaco individual.

B. TOXICIDAD ESPECÍFICA

Aunque a lo largo de los últimos años, ha aumentado el número de fármacos disponibles frente al VIH, el tratamiento antirretroviral de gran actividad suele estar formado por una combinación de fármacos de tres grupos fundamentales de antirretrovirales inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) e inhibidores de la proteasa (IP). Los efectos adversos específicos de cada grupo de antirretrovirales se exponen en la tabla III.

TABLA I

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIRRETROVIRALES SEGÚN TIEMPO DE APARICIÓN

<i>Precoces</i>	<i>Tardíos</i>
Gastrointestinales	Daño mitocondrial
Hipersensibilidad	Metabólicos
Neuropsíquicos	Lipodistrofia
Hepatitis	Hepatitis
	Nefrolitiasis e insuficiencia renal
	Osteopenia y osteoporosis
	Necrosis ósea aséptica

Tabla I. Efectos adversos de los antirretrovirales según tiempo de aparición.

TABLA II

FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

<i>ITIAN</i>	<i>ITINAN</i>	<i>IP</i>	<i>IF</i>
Zidovudina (AZT)	Nevirapina	Saquinavir	Enfuvirtida (T20)
Didanosina (ddI)	Efavirenz	Nelfinavir	
Lamivudina (3TC)		Ritonavir	
Zalcitabina (ddC)		Indinavir	
Estavudina (d4T)		Amprenavir	
Abacavir		Lopinavir	
Emtricitabina		Atazanavir	
<i>ITIA nucleótidos</i>		Fosamprenavir	
Tenofovir			

ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; IF: inhibidores de la fusión; ITIA nucleótidos: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos.

Tabla II. Fármacos antirretrovirales.

TABLA III

TOXICIDAD ESPECÍFICA SEGÚN GRUPO DE ANTIRRETROVIRALES

1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)	→	<i>Toxicidad mitocondrial</i>
2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN)	→	<i>Hipersensibilidad y hepatotoxicidad</i>
3. Inhibidores de la proteasa (IP)	→	<i>Alteraciones metabólicas y lipodistrofia</i>

Tabla III. Toxicidad específica según grupo de antirretrovirales. *An. Med. Interna (Madrid). 0212-7199 (2006) 23: 7; pp 338-344.*¹³

C. INHIBIDORES DE PROTEASA

Los inhibidores de la proteasa son un grupo de medicamentos antivíricos que actúan como inhibidores competitivos de las proteasas que utilizan los virus para la ruptura de polipéptidos, dando lugar por lo tanto a viriones alterados que no son infecciosos, evitando de esta forma la multiplicación del virus.

En cuanto a los IP hay que destacar las alteraciones en el metabolismo lipídico e hidrocarbonado, así como el gran problema estético que supone la aparición de lipodistrofia, todos ellos efectos adversos tardíos. Tanto la dislipemia, como la lipodistrofia y la intolerancia a los hidratos de carbono, se pueden presentar asociados y tener un efecto negativo en el cumplimiento del tratamiento y en la calidad de vida de los pacientes. Se piensa además, que estos cambios metabólicos pueden producir en un futuro no muy lejano, una epidemia de enfermedades cardiovasculares en los pacientes sometidos al tratamiento antirretroviral.

Los IP se han relacionado con un aumento de los niveles de triglicéridos y de colesterol total y LDL, disminuyendo el HDL colesterol. Aunque los mecanismos etiopatogénicos no son bien conocidos en la actualidad, se han propuesto diversas teorías tales como la regulación a la baja de los receptores de LDL en los monocitos, el aumento en la producción de lipoproteínas hepáticas y la regulación al alta de los receptores de HDL en los macrófagos.¹³ Muy frecuentemente se ha objetivado resistencia a la insulina en pacientes tratados con IP. El mecanismo patogénico se desconoce, aunque parece estar relacionado con una inhibición de la captación celular de glucosa por parte de estos fármacos. Sin excluir un origen multifactorial, diversos estudios señalan que el bloqueo del GLUT 4, principal transportador de glucosa en el músculo y adipocito, es el mecanismo fundamental responsable de las alteraciones del perfil glucémico producidas por los IP.

Es importante conocer que los IP también producen efectos secundarios precoces con frecuencia, especialmente gastrointestinales, sobre todo diarrea con nelfinavir y lopinavir/ritonavir, y otros menos frecuentes como dolor abdominal, cefaleas, etc.

Finalmente destacar que existen efectos secundarios precoces específicos de alguno de estos fármacos, entre los que cabe destacar la nefrolitiasis por indinavir (hoy en día poco utilizado) y la hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina indirecta, producida por este mismo fármaco y por atazanavir, que en raras ocasiones obliga a suspender el tratamiento.⁷

D. SÍNDROME DE LIPODISTROFIA

El síndrome de lipodistrofia tiene una prevalencia estimada de hasta el 84% en la población adulta manejada con TARAA, mientras que en niños alcanza de 1 a 43%. Se caracteriza por cambios físicos que incluyen la evidencia de uno o más de las siguientes características: pérdida de grasa de la cara, extremidades y glúteos (lipoatrofia), así como acumulación de grasa en el abdomen o sobre la columna dorsocervical (lipohipertrofia) y una forma mixta con extremidades delgadas y acumulación de grasa central. En cuanto a las características metabólicas, se incluyen uno o más de los siguientes: hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, elevación de los niveles del péptido C y evidencia de un metabolismo anormal de la glucosa, que puede ser desde alteraciones de la glucosa en ayuno hasta diabetes mellitus tipo 2.

La etiopatogénesis de este trastorno aún no es certera pero se considera de carácter multifactorial. Diferentes estudios han descrito la asociación entre lipohipertrofia con esquemas que contienen inhibidores de proteasa (IP), edad, género femenino, carga viral elevada, duración de la terapia ARV e índice de masa corporal (IMC) elevado; así como la asociación entre lipoatrofia y bajo IMC, esquemas que contienen estavudina, gravedad y duración de la infección por VIH. Algunos estudios consideran la carga viral elevada como un factor protector para alteraciones metabólicas en pacientes con tratamiento antirretroviral, reflejando así, la adherencia inadecuada al tratamiento médico. Estos factores pueden estar asociados con otros de tipo ambiental como son la dieta, ejercicio y genéticos, sin embargo, la manera cómo influyen estos factores aún no está clara. Los mecanismos fisiopatológicos mejor estudiados en el desarrollo de SLD son:

- Cambios expresión celular de CRABP-1, LRP: El sitio de unión de los IP a las proteínas virales es estructuralmente similar a algunas proteínas del metabolismo de lípidos.
- SCREBP-1c. Activa lipogénesis, que es inhibida por los IP.
- Disminución de la respuesta de las células beta-pancreáticas e interfiriendo con el transportador de glucosa GLUT-4.
- Alteración en los niveles séricos de leptina y adiponectina: Disminuidas en pacientes con lipodistrofia generalizada. La infusión de ambas puede restaurar el tejido sensible a la insulina. Utilizado en adultos. Efectos en niños aun poco estudiados.
- Disminución del DNA mitocondrial en adipocitos a consecuencia de la dislipidemia, resistencia a insulina y lipoatrofia.

Independientemente de la prevalencia del SLD, las complicaciones a largo plazo de la dislipidemia son de gran preocupación. Dado el número de pacientes infectados por VIH y la sobrieda prolongada, es necesario realizar investigaciones para determinar estrategias terapéuticas para el control del perfil de lípidos y la prevención de lipodistrofia en pacientes pediátricos.⁷

E. ALTERACIONES METABÓLICAS.

Existe poca información sobre las complicaciones metabólicas, sin embargo, múltiples estudios concuerdan en la asociación entre TARAA que incluye IP, más comúnmente ritonavir, y alteraciones metabólicas así como relación con la aparición de forma precoz del síndrome metabólico en niños, predisponiendo a un futuro riesgo cardiovascular.

Estudios sobre la tolerancia y eficacia de los regímenes con IP mencionan alteraciones lipídicas en 20 a 50% de los niños con un solo IP y mayor a 90% en regímenes con tratamiento dual de IP. Sin embargo, la determinación del rol preciso de IP en efectos adversos metabólicos aún no está claro pero parece ser multifactorial.

Los niños probablemente sean más vulnerables a la toxicidad de la TARAA prolongada, ya que tiene un potente efecto sobre el crecimiento somático, un mayor tiempo acumulativo de exposición y la peculiaridad de que los efectos metabólicos se producen en un organismo en desarrollo con consecuencias futuras imprevisibles.⁶

Es importante destacar que la dislipidemia puede ser un desorden aislado o parte del síndrome lipodistrófico, generalmente se caracteriza por disminución en HDL y aumento en el colesterol total, LDL y triglicéridos. De acuerdo con el "*European Paediatric Lipodistrophy Group*", 51% de los niños con SLD presentan dislipidemia, 37% con hipercolesterolemia y 34% con hipertrigliceridemia¹¹. Werner *et al.* reportan una prevalencia de dislipidemia de 88.3%, muy por encima de la reportada en la literatura, esto debido a que, las referencias utilizadas para el análisis de lípidos plasmáticos tienen un punto de corte más alto, sin embargo, también puede ser consecuencia de la propia infección por VIH.¹²

Aunque se han realizado diversos estudios en niños y adolescentes se ha descubierto que la prevalencia de alteraciones metabólicas y clínicas varía según los autores, debido al tamaño de la muestra, la realización del diagnóstico con diferentes criterios así como el empleo de diversos ARV.^{7, 10}

En un estudio realizado por la Universidad Autónoma de México en Julio de 2009, se estudiaron 92 niños y adolescentes infectados por VIH. De acuerdo a la clasificación de la enfermedad por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), los pacientes se encontraron a su ingreso en los siguientes estadios clínicos: 30 en el A; 27 en el B; y 35 en el C. Con respecto a la cuenta total o porcentaje de células CD4+, 80 pacientes se encontraron en estadio 1, y 12 en estadio 2; no hubo pacientes en estadio inmune 3. En el grupo estudiado, 100% de los pacientes recibía tratamiento ARV combinado: 88% con tratamiento a base de 2 ITRAN + 1 IP y 12% con 2 ITRAN + 1 INNTR. De manera general, el promedio de tiempo de tratamiento con ARV para el grupo en estudio fue de 5.5 años.

Se observó lipodistrofia en 15 (16%) de 92 pacientes. El patrón más común fue la lipoatrofia (60%), seguido de un patrón mixto (40%). En este grupo de niños el tiempo promedio de tratamiento ARV fue de 7.24 años. El 40% de los pacientes presentaba hipertrigliceridemia y 34% hipercolesterolemia. En 27% se observó hipercolesterolemia más hipertrigliceridemia. En el grupo de pacientes sin lipodistrofia, el tiempo promedio de uso de ARV fue de 5.2 años. El 35% presentó hipercolesterolemia y 36% hipertrigliceridemia. En 18% de los pacientes se observó hipercolesterolemia más hipertrigliceridemia. Los niveles de glucosa sérica en ayuno fueron normales en todos los pacientes.⁸



Figura 1. Paciente masculino de 11 años de edad con lipoatrofia facial y obesidad central. Medigraphic. Vol. 66, julio-agosto 2009.⁸

3. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Resulta difícil manipular la dieta y la pérdida de peso en los niños como parte de un programa para la reducción de colesterol, por lo que es importante considerar el tratamiento profiláctico con base en una alimentación y hábitos de vida saludables como parte del tratamiento sistemático del niño infectado.

Aunque se dispone de algunos medicamentos (hipolipemiantes) que son utilizados exitosamente en adultos, hasta ahora no hay datos concretos de esta terapia en niños infectados con VIH con dislipidemia, por lo que es importante tener cuidado con los fármacos que podrían interactuar con los ARV afectando los niveles séricos de éstos.⁷

A la hora de su aplicación hay que tener en cuenta algunas consideraciones especiales: en primer lugar que en algunas ocasiones no se pueden poner en práctica las recomendaciones dietéticas debido a la delgadez e incluso caquexia padecida por algunos pacientes y en segundo lugar que los hipolipemiantes son hepatotóxicos, lo que supone un riesgo añadido en pacientes que en muchas ocasiones ya tienen una alteración hepática. Será además necesario en estos casos, el control periódico de los enzimas de daño hepático.¹³

Actualmente se recomienda el uso de dos estatinas para niños con TARA, la pravastatina (de elección) y atorvastatina (alternativa), sin embargo, en la literatura sólo se hace referencia a ellas para manejar a niños mayores de 10 años que mantienen LDL mayor a 190 mg/dL o mayor a 160 mg/dL después de 6 a 12 meses de modificaciones en la dieta. Otra opción es el uso de ezetimibe un inhibidor específico de la absorción del colesterol asociado con pravastatina o rosuvastatina obteniendo buenos resultados en adultos, sin embargo no existe experiencia pediátrica que valore la eficacia de esta asociación, por ello en estos pacientes se actúa de forma expectante. En niños hay poca experiencia con gemfibrozilo y sólo debe utilizarse cuando los triglicéridos superan los 500 mg/dL por el riesgo de pancreatitis y cuando han fracasado otras estrategias. Los fibratos no están exentos de efectos adversos, tales como miositis o toxicidad medular; por ello debe limitarse su uso en niños a indicaciones muy concretas.

Aunque existen pocos datos en niños, puede utilizarse la sustitución de la terapia IP con efavirenz, la cual ha demostrado mejorar los niveles del colesterol total, LDL y triglicéridos, mientras se mantiene la supresión viral, demostrando que es posible mantener el tratamiento para VIH sin causar alteraciones metabólicas significativas, dependiendo del fármaco utilizado. Por otra parte, la literatura también reporta datos contradictorios en el que el cambio de un IP por nevirapina (ITRNN), abacavir (ITRAN) o efavirenz (ITRNN), que aunque disminuyen los niveles de lípidos, no revierte los efectos físicos de la lipohipertrofia y puede acompañarse de un rebote en la carga viral.

Es necesario un estricto seguimiento de los niños en tratamiento con antirretrovirales y un meticuloso conocimiento de las interacciones farmacológicas y efectos secundarios de los fármacos utilizados para prevenir toxicidad para afrontar la infección crónica por el VIH en niños. Además de realizar una evaluación clínica completa en la que se incluyan la búsqueda de factores de riesgo cardiovascular (peso, talla, IMC, circunferencia abdominal, presión sanguínea), signos de redistribución de grasa corporal característicos del SLD, debe realizarse la medición de lípidos, antes de iniciar la terapia ARV, anualmente y cada tres a seis meses después de comenzar tratamiento o después de realizar cualquier ajuste. Los niveles de glucosa en ayuno deben examinarse después de iniciar la terapia ARV o después de alguna alteración en el régimen y anualmente en pacientes seropositivos sin tratamiento. La curva de tolerancia oral a la glucosa y la determinación de insulinemia en ayuno debe realizarse en pacientes que presenten otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o presenten historia familiar de diabetes mellitus tipo 2. En caso de iniciar hipolipemiantes es necesario solicitar pruebas de función hepática, creatinina y 6 niveles de creatinin-fosfoquinasa.⁷

4. ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

Desde hace varias décadas, debido a que la antropometría sola no permite precisar la caracterización de cambios en la distribución de grasa corporal, se ha venido produciendo una rápida expansión en el área de la composición corporal y se han desarrollado técnicas que, bien mediante análisis directo, bien de forma indirecta por medio de estimaciones, han permitido la evolución desde el modelo más simple que divide al cuerpo en dos compartimentos, grasa y libre de grasa, hasta los modelos multicompartimentales que intentan determinar lo más exactamente posible la composición del cuerpo humano, tanto desde el punto de vista clínico como experimental.

A. MODELO MULTICOMPARTIMENTAL

Actualmente se puede, por lo tanto, enfocar el estudio de la composición corporal desde los diferentes componentes que constituyen los compartimentos corporales. Dichos componentes se corresponden con los niveles de composición corporal mencionados en el clásico artículo de Wang y cols. (atómico, molecular, celular y tisular), en los que determinados componentes, que no se puede medir in vivo, serán estimados por fórmulas matemáticas a partir de los valores de otros componentes que proporcionan las diferentes técnicas empleadas en el análisis de la composición corporal. En la figura IV se puede ver un esquema de los niveles de composición corporal y sus correspondientes compartimentos. A estos niveles se les añade un quinto nivel, que sería la medición de diversas variables corporales externas como peso, talla, perímetros, pliegues, etc. para identificar sus variaciones o bien su estado inicial comparándolo con las tablas poblacionales de referencia.

Como se ha visto hasta aquí, partiendo de un modelo bi-compartimental de composición corporal, constituido por masa grasa y MLG, se puede evolucionar a modelos de tres y cuatro compartimentos, lo que implica ir añadiendo técnicas de análisis de composición corporal para cuantificar cada compartimento por separado, estos valores pasarán a formar parte de la expresión matemática correspondiente, en la que, conocida la masa corporal total, esto es, el peso corporal, se puede estimar el compartimento desconocido, por ejemplo, la masa grasa. Por lo tanto, cada nivel de composición corporal puede ser formulado según diferentes expresiones algebraicas que constituyen la base conceptual de los modelos multi-compartimentales; en los últimos años los estudios se han centrado en los modelos multi-compartimentales del nivel molecular para estimar la masa grasa. Se volverá sobre estos conceptos al exponer el nivel molecular de composición corporal.

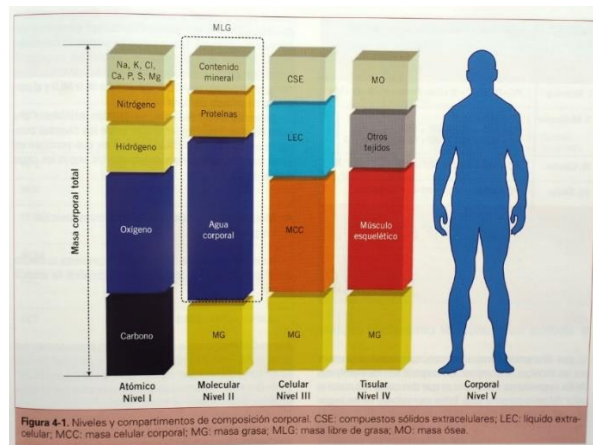


Figura 2. Niveles y compartimentos de composición corporal. *Nutrición Humana en el Estado de Salud.* ¹⁶

La impedanciometría es una técnica basada en la variación que experimenta la corriente eléctrica alterna, de una intensidad lo suficientemente pequeña para no ser percibida por el individuo, al pasar a través del organismo. Para la realización del test se aplican electrodos emisores de una corriente alterna débil y receptores de la misma corriente residual (una vez atraviesa el organismo). Según una serie de ecuaciones que tienen en cuenta la longitud del cuerpo y el resultado de las mediciones de corriente obtenidas, se es capaz de obtener el porcentaje de los diferentes componentes de forma directa o indirecta (masa grasa, masa magra y agua corporal total). Sin embargo, tiene el inconveniente que para el cálculo considera al cuerpo como un cilindro perfecto, y es conocido que la resistencia a la corriente varía según los diferentes tejidos, y tanto brazos como piernas contribuyen a la resistencia total. Por todo ello, el error en la estimación del agua total y la masa magra es de unos 2-3.5 L. Además, en aquellas situaciones en las que se produce una alteración del equilibrio hídrico (por ejemplo edemas o deshidratación) se producen errores en estos cálculos. Se necesitan ciertas precauciones para asegurar la correcta realización, como la postura del paciente (se recomienda tumbado) evitar comidas recientes, etc.

Los diversos condicionantes citados en el párrafo anterior hacen que existan diferencias entre grupos de individuos condicionadas por el sexo, la raza, y aun en el mismo individuo en diferentes estados fisiológicos y situaciones de enfermedad. Por lo tanto, los modelos matemáticos obtenidos son muy dependientes de la población en la que se han desarrollado y deberían aplicarse solamente en individuos que tuvieran características similares. A pesar de las limitaciones que se han señalado, la impedanciometría presenta ventajas; es un método poco costoso, portátil, no invasivo; puede realizarse en individuos encamados, y presenta menor variabilidad entre observadores que las técnicas antropométricas. Todo ello lo hace especialmente idóneo para su empleo en estudios poblacionales, consiguiendo medidas bastante precisas de agua corporal total, masa grasa y masa libre de grasa.

Sin embargo, la absorciometría de energía dual de rayos X (DEXA) es considerado el estándar de oro para el estudio de la composición y distribución de la grasa en niños. Se trata de una fuente que emite un haz de rayos X de intensidad inicial variable según el modelo de DEXA utilizado; este haz inicial es filtrado para conseguir un haz cuya energía, con los equipos actuales, oscila entre 38-40 Kev y 70-100 Kev. Todos los cambios que sufre el haz de rayos X al atravesar el cuerpo son registrados en el detector externo, que, mediante un software específicamente desarrollado, analiza estos cambios, cuantificándolos y empleándolos, además, para realizar imágenes de la región anatómica analizada, que pueden variar según la versión de software que se esté utilizando.

Esta misma técnica es capaz de determinar el grado de mineralización ósea. El DEXA precisa de instrumental caro, aunque es de fácil realización, cómoda para el paciente, no varía con el observador que la realiza y la cantidad de radiación que se aplica es pequeña.¹⁶

5. INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

Recientemente, se han publicado varios estudios que buscan evaluar la terapia de cambio en el esquema antirretroviral en pacientes con carga viral indetectable por un determinado periodo con el fin de disminuir la toxicidad y mejorar la observancia del tratamiento, manteniendo la eficacia virológica e inmunológica.

En todos ellos, se comprueba el beneficio en cuanto al perfil lipídico en los pacientes tratados con inhibidores de proteasa (más frecuentemente lopinavir/ritonavir) que son llevados a terapia de cambio con inhibidores de la integrasa (InInt), evidenciando diferencias estadísticamente significativas en cuanto a colesterol total (-13%), triglicéridos (-26,8%) y relación colesterol total/HDL.²⁰

En definitiva, aunque aún son pocos los estudios realizados en la población pediátrica, son claros los beneficios de los InInt sobre el perfil lipídico, y es por ello que han sido o van a ser los sustitutos de los IP en la mayoría de los niños.

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA ELEGIDO

La infección por VIH en el niño tiene una elevada morbilidad y, en ausencia de tratamiento, la mortalidad alcanza el 87% a los 5 años. La progresión a Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y muerte es más elevada en el niño que en el adulto y por ello el diagnóstico precoz de la infección en los hijos de madres infectadas es fundamental para poder iniciar el tratamiento.

Desde la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) contra el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), se ha reducido el índice de morbi-mortalidad, mejorando la calidad de vida de los pacientes al disminuir el riesgo de infecciones oportunistas y evitando la progresión a SIDA, ya que se ha logrado disminuir las concentraciones plasmáticas del RNA viral con el subsecuente incremento de linfocitos T CD4 circulantes, transformando una enfermedad aguda amenazante en una enfermedad crónica manejable.

Aunque la nueva terapia antirretroviral no está exenta de efectos secundarios, toxicidad e interacción con otros medicamentos. Los inhibidores de la proteasa (IP) destacan por la inducción de alteraciones en el metabolismo lipídico e hidrocarbonado, así como el gran problema estético que supone la aparición de lipodistrofia.

El propósito principal en la búsqueda de comprender las alteraciones metabólicas causadas por el tratamiento del VIH se debe a que, la supervivencia de los niños infectados es más prolongada, incrementando el riesgo a largo plazo de desarrollar enfermedad cardiovascular por dislipemia asociada con la terapia antirretroviral. Se ha descrito que la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con lipodistrofia son: la emergencia de la diabetes mellitus, los episodios recurrentes de pancreatitis debido a altos niveles de triglicéridos, cirrosis secundaria a esteatosis hepática y aterosclerosis vascular. Sin mencionar que algunos pacientes se ven afectados psicológicamente por su apariencia lipodistrófica. Múltiples tratamientos están disponibles para corregir los desórdenes metabólicos y la composición grasa del cuerpo, sin embargo, la mayoría de ellos proceden de estudios en adultos, por ello es importante enfocarse en un plan terapéutico para el manejo de estas complicaciones en los niños.

OBJETIVOS

A. OBJETIVO PRINCIPAL.

Determinar los efectos metabólicos a corto y a medio plazo del tratamiento con TARAA, causados principalmente por los IP en los pacientes pediátricos VIH seguidos por la Unidad de Infecciosos en el Hospital Infantil Universitario Miguel Servet.

B. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Determinar si existe mayor afectación analítica, referida a la elevación de los niveles de colesterol, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos, además de la disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL), en pacientes tratados con IP frente a los no tratados con IP.

Realizar una exploración antropométrica y análisis de composición corporal mediante impedanciometría para determinar la existencia o no de lipodistrofia.

Analizar el tipo de dieta alimentaria mediante una encuesta.

METODOLOGÍA

Se realiza un estudio descriptivo y analítico, retrospectivo y transversal, en el que se incluyen niños y adolescentes infectados por VIH, sin condicionantes de SIDA y bajo tratamiento antirretroviral combinado, seguidos en consultas de Infectología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza, vistos desde el período de febrero de 2017 hasta julio de 2018. Se recogen las siguientes variables: edad del paciente, género, país de procedencia, características de la infección VIH (mecanismo de transmisión, estadio clínico, categoría clínica e inmunológica y carga viral actual) así como los diferentes esquemas de TARAA y la duración de tratamiento con IP en caso de haber sido utilizados.

Los estudios de laboratorio incluyen: colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, glucosa sérica en ayunas y enzimas (GOT o aspartato-aminotransferasa, GPT o alanina-aminotransferasa y GGT o gamma-glutamilttransferasa, lipasa y amilasa). Dichos resultados se comparan con las tablas de normalidad del Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría (6º edición), Libro Verde. Hospital Infantil Universitario La Paz.

Se realiza un examen físico de rutina para evaluar la emaciación de grasa en las extremidades, glúteos y cara, además de la acumulación de grasa en el abdomen y en la columna vertebral y dorso-cervical. La redistribución de grasa se define como lipoatrofia, lipohipertrofia o patrón mixto, de acuerdo con las características clínicas descritas en la literatura^{7, 8,10}. Se toma peso, talla, IMC, pliegue bicipital y tricípital (mediante plicómetro mecánico de Holtain), circunferencia abdominal y presión sanguínea. Se analiza el porcentaje de masa grasa y magra mediante impedanciometría (mediante el sistema Akern BIA 101 Anniversary y la versión de software Bodygram_Pro Vers. Xxx., empleada en el análisis de los datos obtenidos). Por último, se pidió que el paciente rellenara una encuesta sobre hábitos de vida saludables y se realizaron las recomendaciones pertinentes.

El análisis estadístico se realiza utilizando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 24. El nivel de significación es de $p < 0,05$. Se realiza un análisis de los niveles de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos de niños en tratamiento con IP, que se compara con los niveles de dichas variables en niños que siguen tratamiento sin IP. Para ello, se usó el test estadístico U de Mann-Whitney. Además, se realizó un análisis sobre los niveles de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos en analíticas de pacientes que llevaron tratamiento con inhibidores de proteasa con respecto a analíticas posteriores tras retirada de dicho tratamiento, usándose para ello, el estadístico de Wilcoxon.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Escaso tamaño muestral debido al escaso número de pacientes pediátricos infectados por VIH.
- Dificil accesibilidad al paciente dada la falta de asistencia a consultas o cambios de domicilio.
- Falta de disponibilidad de datos de referencia para uso en impedanciometría en la composición corporal de raza negra.
- Falta de disponibilidad de algunas variables analíticas para valorar el efecto completo de los inhibidores de proteasa, ya que no se solicitan en las analíticas de rutina. (Ej.: Insulina).

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se incluyen 18 pacientes infectados por VIH. Todos los pacientes se encuentran clínicamente estables en el momento del estudio. La edad varía de 1 a 20 años (media 12,17 años). Hay un total de 10 niñas (55,5%) y 8 niños (44,4%). Un total de 7 niños, la mayoría, proceden de Guinea Ecuatorial, 2 de Guatemala, 1 de Ghana, 1 de Nigeria, 1 de Camerún, 4 nacidos en España y 2 pacientes adoptados cuya procedencia no figura en la historia.

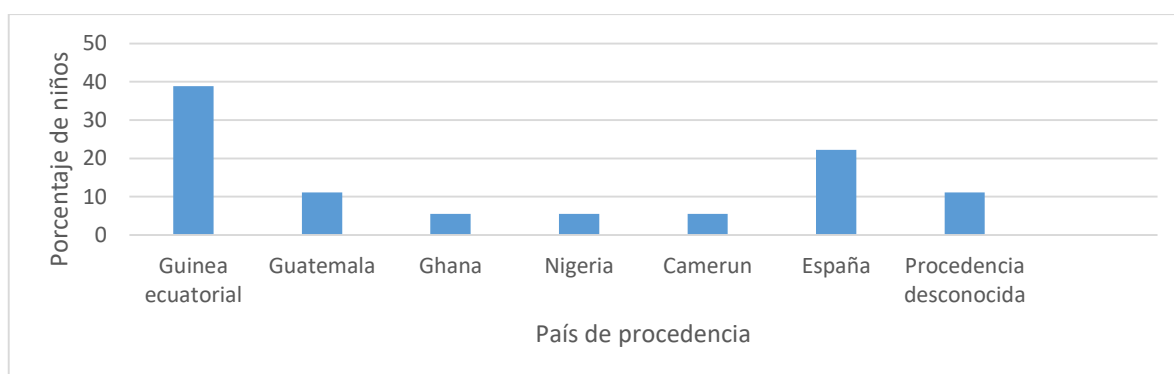


Figura 3. Porcentaje de individuos según país de procedencia.

De acuerdo a la clasificación de la enfermedad por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), los pacientes se encuentran en los siguientes estadios clínicos: 7 en N, 4 en A, 3 en B y 4 en C. Con respecto al número total o porcentaje de células CD4+, 3 se encuentran en estadio 1, 9 se encuentran en estadio 2 y 6 en el estadio 3. Los estadios C se corresponden a un paciente que presentó tuberculosis pulmonar multifocal, crisis convulsivas focales a causa de tuberculomas cerebrales y absceso frío tuberculoso en psoas a los 10 años y síndrome de reconstitución autoinmune a los 12 años, otro paciente que presentó anemia hemolítica multifactorial, bacteriemia por klebsiella BLEE, leishmaniasis visceral, tromboflebitis e infección por citomegalovirus (CMV), un tercer paciente que presentó síndrome caquéctico por VIH y por último, un paciente que presentó criptosporidiasis.

El tratamiento actual en la Consulta de Infectología Pediátrica es el que figura en la tabla siguiente.

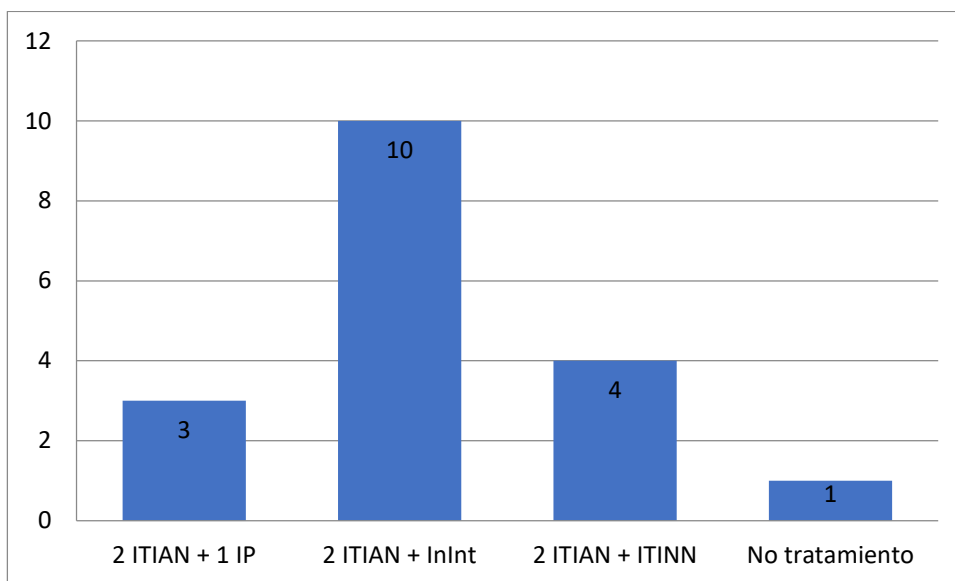


Figura 4. Tratamiento actual niños infectados por VIH en Hospital Universitario Miguel Servet.

De los 18 pacientes estudiados, 3 (16,6%) siguen tratamiento con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y 1 inhibidor de proteasa (ITIAN + IP), 10 (55,5%) se encuentran en tratamiento con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y 1 inhibidor de la integrasa (ITIAN + InInt), 4 (22,2%) siguen tratamiento con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos y 1 (5%) no sigue ningún tipo de tratamiento por decisión propia.

Cabe destacar que de los 15 pacientes que no siguen tratamiento con IP, 7 habían sido tratados con dichos fármacos con anterioridad y 8 nunca habían sido tratados con inhibidores de proteasa con anterioridad.

	1	2	3
N	18	3	7
Mínimo	0	1,00	6,00
Máximo	13	11,00	13,00
Media	4,94	6,6667	9,8571
Desviación estándar	5,297	5,13160	2,91139

Tabla IV. Años de tratamiento con IP según distribución por grupos.

Grupo 1: Años de tratamiento con IP de toda la muestra.

Grupo 2: Años de tratamiento con IP de niños que siguen actualmente dicho tratamiento.

Grupo 3: Años de tratamiento con IP de niños que no siguen actualmente dicho tratamiento.

En la tabla anterior se representa la totalidad de años en los han permanecido en tratamiento con IP. Se divide la muestra en tres grupos. El primero grupo (1) representa los años de tratamiento con IP de toda la muestra (Media grupo 1: 4,94). El segundo grupo (2) representa los años de tratamiento con IP en niños que toman tratamiento con IP en el momento actual (Media grupo 2: 6.66). Finalmente, el tercer grupo (3) señala los años de tratamiento con IP en niños que no toman tratamiento con IP en el momento actual (Media grupo 3: 9.85). En dicho grupo, existe un período mínimo de 1 año desde que finalizaron el tratamiento con IP y comenzaron nuevo tratamiento. Dicha premisa es importante para considerar “un periodo mínimo de lavado” para poder comparar los valores analíticos de los distintos momentos del tiempo.

	Carga viral de toda la muestra	Carga viral en grupo tratado con IP	Carga viral en grupo tratado sin IP
N	18	3	15
Mínimo	0	0	0
Máximo	8710	1610	8710
Media	586,67	536,67	596,67
Desviación estándar	2061,957	929,534	2244,696

Tabla V. Carga viral (copias/ml) de toda la muestra y según grupo de tratamiento.

	Número de CD4 de toda la muestra	CD4 grupo tratado con IP	CD4 grupo tratado sin IP	Número de CD 8 de toda la muestra	CD8 grupo tratado con IP	CD8 grupo tratado sin IP
N	18	3	15	18	3	15
Mínimo	340	350	340	290	290	310
Máximo	1700	1240	1700	2420	2420	1320
Media	773,33	886,67	750,67	823,06	1246,67	738,33
Desviación estándar	372,164	472,476	364,681	500,244	1081,403	301,103

Tabla VI. Número de CD4 y CD8 (células/ μ l) de toda la muestra y según grupo de tratamiento.

Se toma constancia de los niveles de los linfocitos CD4 y CD8 (células/ μ l) así como de la carga viral (copias/ml) de la muestra total, del grupo de niños tratados con IP y del grupo de niños tratados sin IP. Todos los pacientes se encuentran clínicamente estables en el momento del estudio. Destaca el caso de una paciente de 20 años que por decisión propia se niega a iniciar TARAA. Se encuentra en estadio clínico N2, aunque susceptible de empeorar ya que presenta 8710 copias/mL de ARN del virus.

Además, analizamos los pesos, las tallas y el índice de masa corporal de toda la muestra, del grupo de pacientes tratados con IP y tratados sin IP en el momento actual. Dejamos constancia de la media de dichos datos, así como la desviación típica de cada una de las variables según la muestra de referencia de Serra Majem et al. 2002 (ENKID), tomada de la Aplicación Nutricional de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

Únicamente un niño presenta obesidad, ya que su IMC sobrepasa en dos o más desviaciones estándar el valor medio de este parámetro estimado en individuos de la misma población, edad y sexo. Su perímetro abdominal, pliegue tricípital y subescapular también sobrepasan en dos desviaciones estándar el valor medio. Dicho paciente había permanecido en tratamiento con IP durante 12 años (desde el año de vida hasta los 13 años). Ha permanecido sin tratamiento con IP durante 1 año.

	Peso de toda la muestra	Peso grupo tratado con IP	Peso grupo tratado sin IP	DE peso de toda la muestra	DE peso grupo tratado con IP	DE peso grupo tratado sin IP
N	18	3	15	16	2	14
Mínimo	10,2	10,2	22,5	-1,63	-1,35	-1,63
Máximo	90,6	36,8	90,6	1,86	1,48	1,86
Media	47,082	23,827	51,733			

Tabla VII. *Peso de los niños de toda la muestra y según grupo de tratamiento.*

	Talla de toda la muestra	Talla grupo tratado con IP	Talla grupo tratado sin IP	DE talla de toda la muestra	DE talla grupo tratado con IP	DE talla grupo tratado sin IP
N	18	3	15	16	2	14
Mínimo	72,0	72,0	120,5	-3,0	-0,9	-3,0
Máximo	190,0	148,2	190,0	2,1	-2,0	2,1
Media	148,767	116,900	155,140			

Tabla VII. *Talla de los niños de toda la muestra y según grupo de tratamiento.*

	IMC de toda la muestra	IMC grupo tratado con IP	IMC grupo tratado sin IP	DE IMC de toda la muestra	DE IMC grupo tratado con IP	DE IMC grupo tratado sin IP
N	18	3	15	16	2	14
Mínimo	14,4	14,4	15,5	-1,9	-1,53	-1,9
Máximo	32,5	19,5	32,5	2,6	-1,21	2,6
Media	20,178	16,877	20,838			

Tabla VIII. *IMC de los niños de toda la muestra y según grupo de tratamiento.*

Son 10 pacientes los únicos a los que se les mide perímetro abdominal (PA), pliegue tricóptico (PT) y pliegue subescapular (PS). Dichos valores se comparan nuevamente con la muestra de referencia de Serra Majem et al. 2002 (ENKID), tomada de la Aplicación Nutricional de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Dado que tan sólo uno de ellos permanece en tratamiento con IP, se decide presentar los valores sin la división en grupos realizada hasta ahora.

	PA	DE (PA)	PT	DE (PT)	PS	DE (PS)
N	10	10	10	10	10	10
Mínimo	56,0	-1,40	7	-2,2	6	-1,92
Máximo	102,0	2,10	35	2,9	28	4,68
Media	70,450		15,50		15,20	

Tabla IX. *Perímetro abdominal (PA), pliegue tricípital (PT), pliegue subescapular (PS) y sus respectivas desviaciones estándar (DE) de 10 de los niños de la muestra total.*

En la siguiente tabla, se presentan los valores de masa grasa y masa magra, expresada en porcentaje, recogidas mediante impedanciometría. Se comparan los valores registrados de 10 de los pacientes de la muestra total y con los patrones de referencia para la composición corporal en niños y adolescentes.^{17,18} Es conveniente recordar las limitaciones de esta comparativa de cifras, ya que la población a estudiar es mayoritariamente de raza negra, siendo que los únicos valores disponibles de referencia para la impedanciometría, son pertenecientes a raza blanca.

	Masa grasa (%) muestra	Masa grasa (% de referencia)	Masa magra (%) muestra	Masa magra (% de referencia)
1	30	17,4	70	82,6
2	32	16	68	84
3	19	23,2	81	76,8
4	30	23,5	70	76,5
5	22	22,7	78	77,3
6	39	14,8	61	85,2
7	23	24,7	77	75,3
8	25	21,5	75	78,5
9	16	12,8	84	87,2
10	17	14,8	83	85,2

Tabla X. *Valores de masa grasa y masa magra (%) recogidas mediante impedanciometría. Se comparan los valores registrados de 10 de los pacientes de la muestra total y con los patrones de referencia para la composición corporal en niños y adolescentes.*^{17,18}

El paciente número 5 es el único de la muestra que se encuentra en tratamiento con inhibidores de proteasa en el momento actual, con una duración total de 11 años. El paciente número 6, es el único paciente, ya mencionado previamente, que presenta obesidad. Se trata del paciente que mayor porcentaje de masa grasa presenta y mayor diferencia absoluta con respecto a los valores de referencia para su edad y sexo.

Realizamos una comparativa entre los niveles de glucosa expresada en mg/dL, enzimas hepáticas (GOT, GPT y GGT) y pancreáticas (amilasa o lipasa) expresadas en UI/L, en los grupos mencionados, obteniendo los siguientes resultados:

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Glucosa (IP)	3	83	90	87,33	3,786
Glucosa (No IP)	15	76	112	89,07	9,223
GOT (IP)	2	29	37	33,00	5,657
GOT (No IP)	15	22	42	29,40	4,808
GPT (IP)	3	16	86	44,00	37,041
GPT (No IP)	15	8	32	21,60	7,538
GGT (IP)	3	19	420	152,67	231,517
GGT (No IP)	15	12	108	27,40	26,191
Amilasa (IP)	3	46	94	67,67	24,338
Amilasa (No IP)	14	9	131	91,64	37,947
Lipasa (IP)	3	10	81	39,00	37,242
Lipasa (No IP)	14	10	107	28,29	26,791

Tabla XI. Valores de glucosa, GOT, GPT, GGT, amilasa y lipasa de los pacientes tratados con IP y tratados son IP.

Dichos resultados se comparan con las tablas de normalidad del Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría (6º edición), Libro Verde. Hospital Infantil La Paz. Objetivamos un paciente con valores de GGT elevados (420 U/L), en tratamiento en el momento actual con IP. Se acompaña de elevación de Fosfatasa Alcalina en la analítica (449 U/L). Dicho paciente tiene 1 año de vida y ha permanecido en tratamiento con inhibidores de proteasa desde el nacimiento.

A continuación, se presentan las respuestas obtenidas de la encuesta dietética realizada a 10 pacientes.

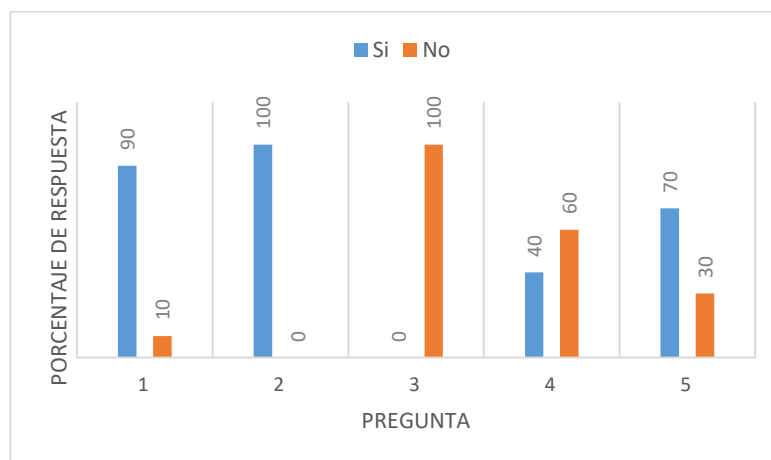


Figura 5. Porcentaje de respuesta si/no encuesta dietética. 1. ¿Crees que tienes una alimentación saludable?, 2. ¿Picas entre horas?, 3. ¿Sigues algún tipo de dieta?, 4. ¿Lees las etiquetas de los alimentos para saber su composición?, 5. ¿Comes despacio y sentado?

	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Media	3,60	1,70	1,30	1,10	4,20	2,40	2,60	1,10	2,20	1,80	5,60
Desviación estándar	0,966	1,494	1,160	1,197	1,476	1,265	1,713	0,316	2,044	1,398	2,633
Mínimo	2	0	0	0	2	0	1	1	0	0	3
Máximo	5	5	4	4	6	4	5	2	6	5	11

Tabla XII. Análisis descriptivo de respuestas encuesta dietética. 6. ¿Cuántas comidas realizas al día?, 7. ¿Cuántas piezas de fruta o verdura comes diariamente?, 8. ¿Cuántos lácteos tomas diariamente?, 9. ¿Cuántas veces al día comes golosinas, bolsas de snacks o bollería industrial?, 10. ¿Cuántas veces a la semana comes carne?, 11. ¿Cuántas veces a la semana comes pescado?, 12. ¿Cuántas veces a la semana comes legumbres?, 13. ¿Cuántas veces a la semana comes "comida rápida", 14. ¿Cuántos refrescos tomas a la semana?, 15. ¿Cuántas veces a la semana comes alimentos fritos?, 16. ¿Cuántos vasos de agua bebes al día?

De los pacientes encuestados, el 90% cree que tiene una alimentación saludable. El 100% pica entre horas y no sigue ningún tipo de dieta. El 40% lee las etiquetas de los alimentos y el 70% come despacio y sentado. Por otro lado, la media de comida realizadas al día es de 3,6, de piezas de fruta y verdura es de 1,7, de lácteos consumidos es de 1,3 y de golosinas, bolsas de snacks o bollería industrial es de 1,1. Además, la media de veces a la semana que comen carne es de 4,2, pescado es de 2,4, legumbre es de 2,6, comida rápida es de 1,1, refrescos es de 2,2 y alimentos fritos es de 1,8. Por último, la media de número de vasos de agua que beben al día es de 5,6. (Ver tablas XXI y XXII, anexos)

COMPARACIÓN DE NIVELES DE COLESTEROL, HDL, LDL Y TRIGLICÉRIDOS DE NIÑOS EN TRATAMIENTO CON IP FRENTE A NIÑOS EN TRATAMIENTO SIN IP EN EL MOMENTO ACTUAL.

En el siguiente apartado describimos los valores mínimos y máximos, las medias y desviaciones estándar de las variables colesterol, HDL, LDL y triglicéridos (mg/dL) en el grupo de pacientes tratado en el momento actual con IP y en el grupo de pacientes tratado en el momento actual sin IP. Se objetivan unas medias de colesterol, LDL y triglicéridos superiores en el grupo de los niños tratados con IP.

	Colesterol IP (mg/dL)	Colesterol No IP (mg/dL)	HDL IP (mg/dL)	HDL No IP (mg/dL)	LDL IP (mg/dL)	LDL No IP (mg/dL)	Triglicéridos IP (mg/dL)	Triglicéridos No IP (mg/dL)
N	3	15	3	15	3	15	3	15
Mínimo	162	109	46	37	84	49	63	34
Máximo	292	223	66	88	192	155	409	168
Media	244,67	162,47	58,67	54,67	140,33	95,73	217	64
Desviación estándar	71,842	32,087	11,015	13,053	54,151	28,235	176,102	32,291

Tabla XIII. Análisis descriptivo de valores de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos del grupo tratado con IP y del grupo tratado sin IP en el momento actual.

Dado que lo que nos interesa es saber si dichas cifras se corresponden o no con valores de normalidad, mostramos una tabla que representa el número de niños con alteración de las cifras de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos. Posteriormente, representamos los porcentajes mediante un diagrama de barras. Para ello, hacemos uso de los valores de normalidad de las tablas presentadas en el Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría (6º edición), Libro Verde. Hospital Infantil La Paz.

		Nº niños sin IP		Nº niños con IP	
			Total		Total
Colesterol	>200	3	15	2	3
	<200	12		1	
HDL	>30	15	15	3	3
	<30	0		0	
LDL	>140	1	15	2	3
	<140	14		1	
Triglicéridos	>150	1	15	2	3
	<150	14		1	

Tabla XIV. Número de niños según valores de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos del grupo tratado con IP y del grupo tratado sin IP en el momento actual.

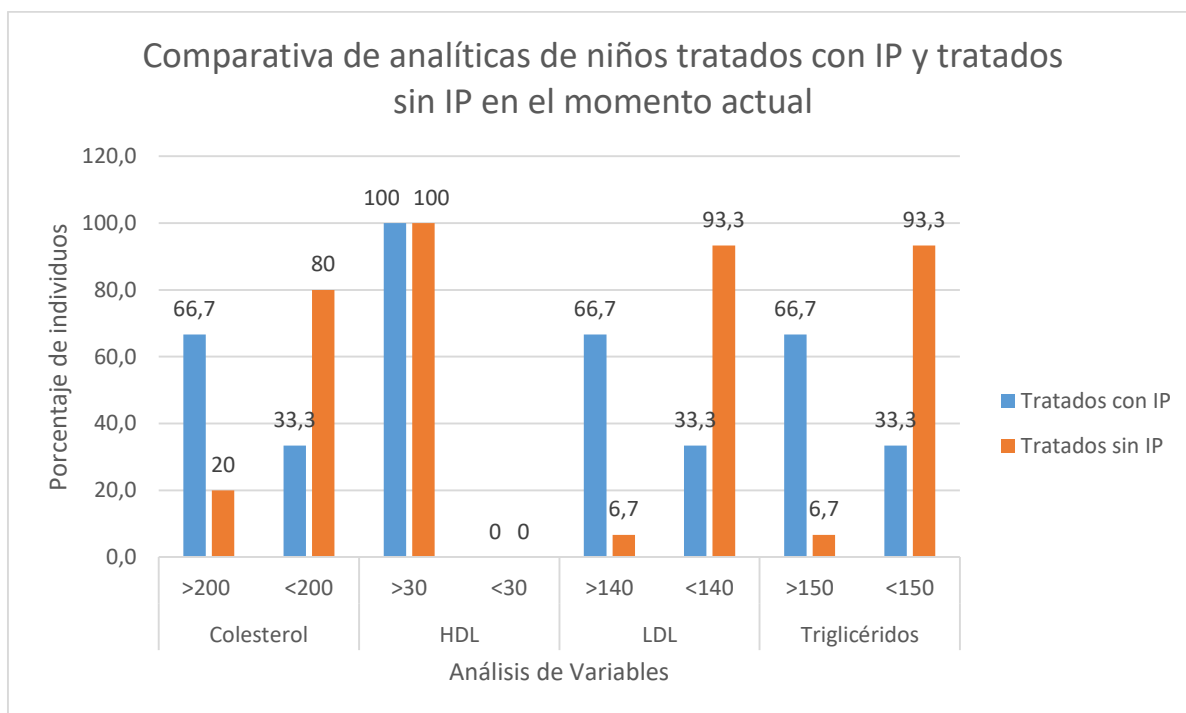


Figura 6. *Porcentaje total de niños según valores de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos del grupo tratado con IP y del grupo tratado sin IP en el momento actual.*

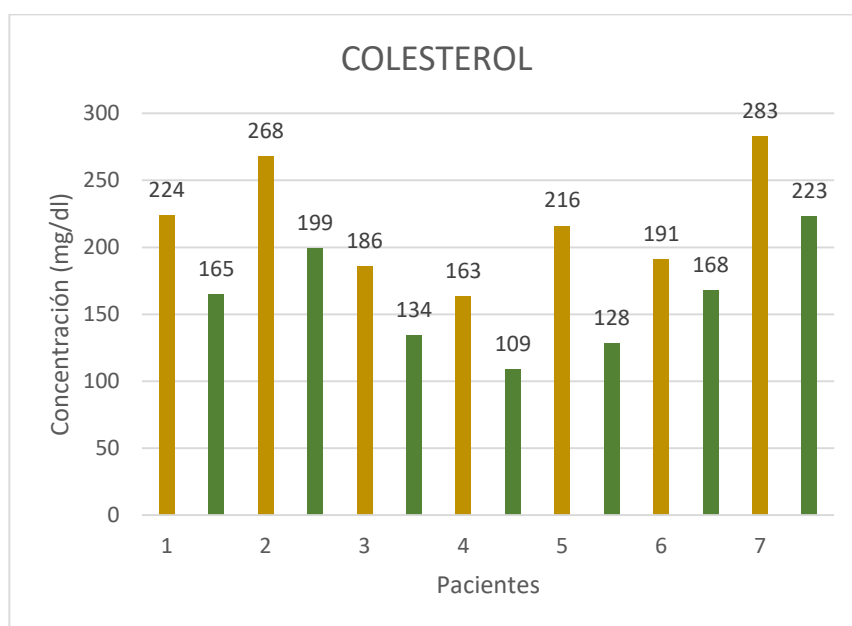
El 66,7% de los niños tratados con IP presenta cifras de colesterol, LDL y triglicéridos por encima de los valores de normalidad frente al 20%, 6.7% y 6.7% respectivamente, de los niños tratados sin IP.

Se realiza un análisis estadístico U de Mann-Whitney para valorar si la diferencia de las cifras de colesterol entre ambos grupos es estadísticamente significativa. El resultado obtenido en dicho análisis es un $p > 0,05$.

COMPARACIÓN DE NIVELES DE COLESTEROL, HDL, LDL Y TRIGLICÉRIDOS DE ANALÍTICAS DE NIÑOS QUE SE ENCONTRABAN EN TRATAMIENTO CON IP FRENTE A ANALÍTICAS EXTRAÍDAS EN OTRO MOMENTO DEL TIEMPO EN EL QUE NO SE TRATABAN CON IP.

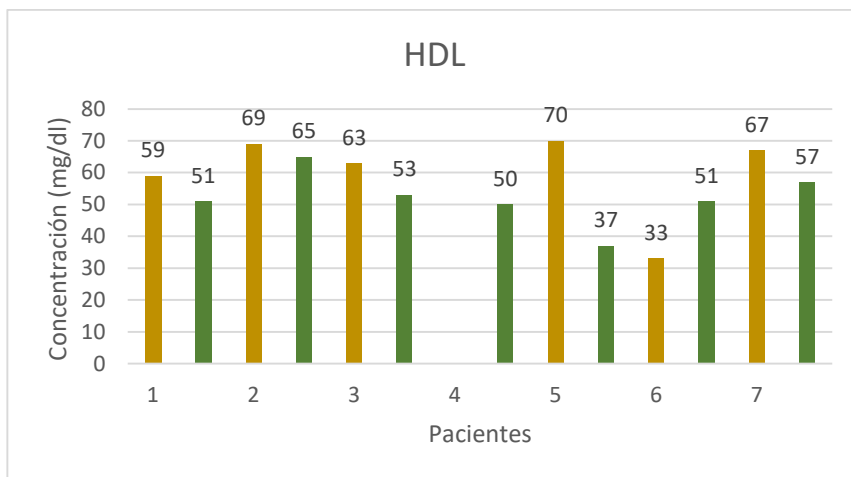
En el siguiente apartado se comparan las cifras de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos (mg/dL) obtenidas en analíticas de 7 niños que se encontraban en tratamiento con IP frente a analíticas extraídas en otro momento del tiempo en el que no se trataban con IP. Como se mencionó anteriormente, existe un período mínimo de 1 año desde que finalizaron el tratamiento con IP y comenzaron nuevo tratamiento. Dicha premisa es importante para considerar “un periodo mínimo de lavado” para poder comparar los valores analíticos de los distintos momentos del tiempo en un mismo paciente.

En los diagrama de barras representados, dejamos reflejados los niveles de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos en las analíticas realizadas durante y tras el tratamiento con IP.



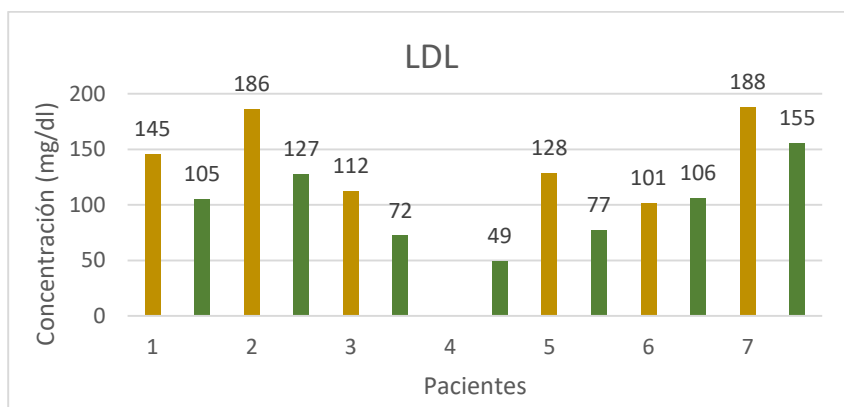
- Cifras durante tratamiento con IP.
- Cifras durante tratamiento sin IP.

Figura 7. Cifras de colesterol total (mg/dL) durante el tratamiento y posterior a tratamiento.



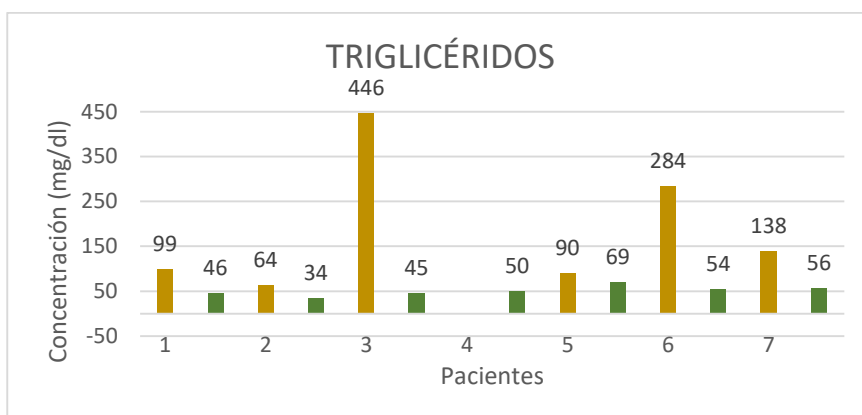
- Cifras durante tratamiento con IP.
- Cifras durante tratamiento sin IP.

Figura 8. Cifras de HDL (mg/dL) durante el tratamiento y posterior a tratamiento.



- Cifras durante tratamiento con IP.
- Cifras durante tratamiento sin IP.

Figura 9. Cifras de LDL (mg/dL) durante el tratamiento y posterior a tratamiento.



- Cifras durante tratamiento con IP.
- Cifras durante tratamiento sin IP.

Figura 10. Cifras de triglicéridos (mg/dL) durante el tratamiento y posterior a tratamiento.

Se realiza un análisis estadístico Wilcoxon para valorar si la diferencia de las medias de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos de las analíticas extraídas de ambos momentos del tiempo es estadísticamente significativa.

La media de colesterol obtenida durante y tras tratamiento con IP es de 218.71 mg/dL y 160.86 mg/dL respectivamente. La media de LDL obtenida durante y tras tratamiento con IP es de 143.33 mg/dL y 98.71 mg/dL respectivamente. Finalmente, la media de triglicéridos obtenida durante y tras tratamiento con IP es de 186.83 mg/dL y 50.57 mg/dL respectivamente. El resultado obtenido tras aplicar dicho análisis estadístico es $p < 0,05$.

La media de HDL obtenida durante y tras tratamiento con IP es de 60.17 mg/dL y 52 mg/dL, respectivamente. El resultado obtenido tras aplicar dicho análisis estadístico es $p > 0,05$.

	Colesterol (IP)	Colesterol (No IP)	HDL (IP)	HDL (No IP)	LDL (IP)	LDL (No IP)	Triglicéridos (IP)	Triglicéridos (No IP)
N	7	7	6	7	6	7	6	7
Mínimo	163	109	33	37	101	49	64	34
Máximo	283	223	70	65	188	155	446	69
Media	218,71	160,86	60,17	52,00	143,33	98,71	186,83	50,57
Desviación estándar	43,855	40,569	13,920	8,426	36,952	35,864	149,113	10,861

Tabla XV. Análisis descriptivo de valores de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos de 7 niños durante (IP) y tras tratamiento con IP (No IP).

Wilcoxon	Colesterol	HDL	LDL	Triglicéridos
Z	-2,366	-1,156	-1,997	-2,201
Sig. asintótica (bilateral)	,018	,248	,046	,028

Tabla XVI. Análisis estadístico de Wilcoxon de valores de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos de 7 niños durante (IP) y tras tratamiento con IP (No IP).

Cabe destacar, que el 85.7 % de los pacientes analizados que inicialmente son tratados con IP, son finalmente tratados con InInt. El InInt más frecuentemente utilizado como sustituto es el Dolutegravir.

COMPARACIÓN DE LA TOTALIDAD DE NIVELES REGISTRADOS DE COLESTEROL, HDL, LDL Y TRIGLICÉRIDOS DE ANALÍTICAS DE NIÑOS EN TRATAMIENTO CON IP FRENTE A NIÑOS EN TRATAMIENTO SIN IP.

Finalmente, realizamos una comparativa de la totalidad de niveles registrados de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos de analíticas de niños en tratamiento con IP (independientemente de si se trata del momento actual o anteriormente) con los niveles de analíticas de niños en tratamiento sin IP. En la siguiente tabla representamos los valores mínimos, máximos, medias y desviaciones estándar de dichas variables.

	Colesterol IP (mg/dL)	Colesterol No IP (mg/dL)	HDL IP (mg/dL)	HDL No IP (mg/dL)	LDL IP (mg/dL)	LDL No IP (mg/dL)	Triglicéridos IP (mg/dL)	Triglicéridos No IP (mg/dL)
N	10	8	9	8	9	8	9	8
Mínimo	162	131	33	41	84	56	63	39
Máximo	292	205	70	88	192	122	446	168
Media	226,5	163,88	59,67	57	142,33	93,13	196,89	75,75
Desviación estándar	50,855	25,368	12,329	16,327	39,859	21,801	147,909	40,574

Tabla XVII. Análisis descriptivo de valores de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos del grupo tratado con IP y del grupo tratado sin IP.

				TOTAL INDIVIDUOS
IP	Colesterol	Normal	4	10
		Patológico	6	
	HDL	Normal	9	9
		Patológico	0	
	LDL	Normal	4	9
		Patológico	5	
	Triglicéridos	Normal	5	9
		Patológico	4	
Sin IP	Colesterol	Normal	7	8
		Patológico	1	
	HDL	Normal	8	8
		Patológico	0	
	LDL	Normal	8	8
		Patológico	0	
	Triglicéridos	Normal	7	8
		Patológico	1	

Tabla XVIII. Número de niños según valores de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos del grupo tratado con IP y del grupo tratado sin IP.

Dado que lo que nos interesa es saber si dichas cifras se corresponden o no con valores de normalidad, mostramos una tabla que representa el número de niños con alteración de las cifras de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos. Representamos los porcentajes mediante un diagrama de barras. El 60 % de los niños tratados con IP presentan cifras de colesterol alteradas frente al 12,5% de los niños tratados sin IP. Ningún paciente de la muestra presenta niveles alterados de HDL. El 55,6% de los niños con IP presentan cifras de LDL alteradas frente al 0% de los niños tratados sin IP. Por último, el 44,4% de los niños tratados con IP presenta niveles de triglicéridos por encima de la normalidad, frente al 12,5% de los niños tratados sin IP.

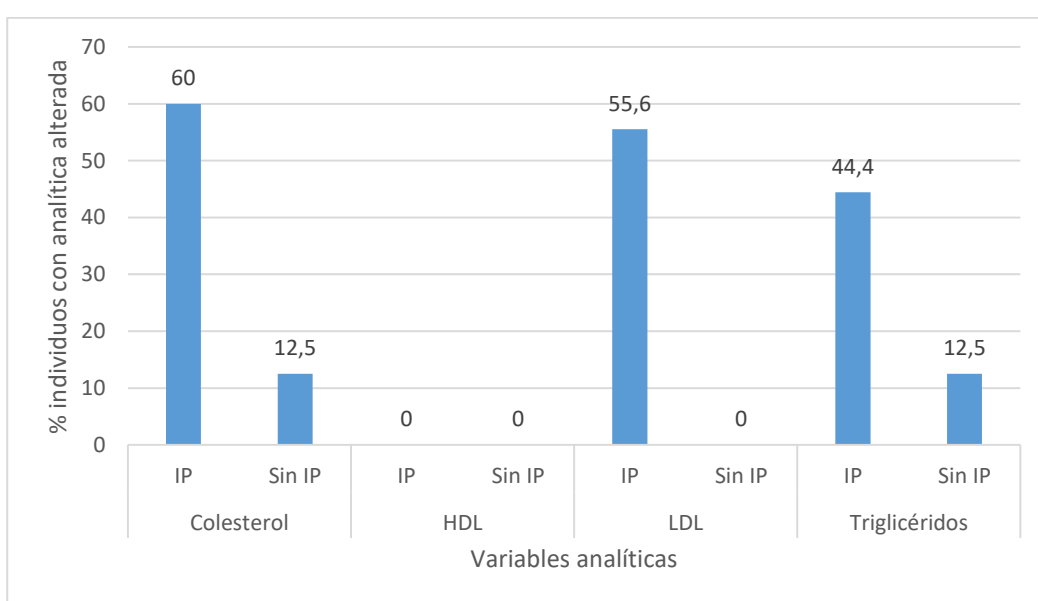


Figura 10. Porcentaje total de niños que presentan valores alterados de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos del grupo tratado con IP y del grupo tratado sin IP.

La media de colesterol obtenida en las analíticas de los niños tratados con IP frente a la obtenida en los niños tratados sin IP es de 226,5 mg/dL y 163,88 mg/dL respectivamente. La media de LDL obtenida en las analíticas de los niños tratados con IP frente a la obtenida en los niños tratados sin IP es de 142,33 mg/dL y 93,13 mg/dL respectivamente. Finalmente, la media de triglicéridos detectada en las analíticas de los niños tratados con IP frente a la detectada en los niños tratados sin IP es de 196,89 mg/dL y 75,75 mg/dL. Se realiza un análisis estadístico U de Mann-Whitney para valorar si la diferencia de las cifras de colesterol entre ambos grupos es estadísticamente significativa. El resultado para el análisis de las medias de colesterol, LDL y triglicéridos del grupo de tratados con IP respecto al grupo de tratados sin IP fue $p < 0,05$.

La media de HDL obtenida en las analíticas de los niños tratados con IP frente a la obtenida en los niños tratados sin IP es de 59,6 mg/dL y 57 mg/dL. El resultado para el análisis de las medias de HDL del grupo de tratados con IP respecto al grupo de tratados sin IP fue $p > 0,05$.

	Colesterol	HDL	LDL	Triglicéridos
U de Mann-Whitney	11,500	32,000	9,500	14,000
Z	-2,534	-,386	-2,553	-2,117
Sig. asintótica (bilateral)	,011	,700	,011	,034

Tabla XIX. Análisis estadístico de Mann-Whitney de valores de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos del grupo tratado con IP y del grupo tratado sin IP.

Analizamos las características de los niños tratados con IP que presentan valores alterados en las analíticas. Un 83,3% del total de niños tratados con IP que presentan niveles alterados de colesterol en la analítica, son hombres. Un 80% del total de niños tratados con IP que presentan niveles alterados de LDL en la analítica, son nuevamente hombres. Un 50 % del total de niños tratados con IP que presentan niveles alterados de triglicéridos, pertenecen al sexo masculino.

En la siguiente tabla se presenta la media de edad de los niños tratados con IP que presentan valores alterados en las analíticas.

	Sexo	Media de edad (años)
Colesterol	Masculino	9.72
	Femenino	16.5
LDL	Masculino	8.65
	Femenino	16.5
Triglicéridos	Masculino	4.8
	Femenino	15.5

Tabla XX. Edad media en niños y niñas tratados con IP que presentan valores alterados de colesterol, LDL y triglicéridos.

DISCUSIÓN

Este estudio nos permite describir la situación actual de nuestra población de pacientes pediátricos y adolescentes infectados por el VIH clínica y analíticamente, así como la relación con el tratamiento antirretroviral. Según lo esperado por el aumento de la esperanza de vida, tras el inicio del TARAA la media y la mediana de edad de nuestros niños ha ido en aumento. Predomina el sexo femenino, al igual que en otras cohortes europeas. El principal método de transmisión es el vertical, pese a que ha disminuido de manera significativa hasta cifras inferiores al 1% si los protocolos de prevención son implementados correctamente. Además, la mayoría de nuestros pacientes son originarios de Guinea Ecuatorial, dato que encaja con las últimas publicaciones de CORISPE en el que se estima que en torno a un 40% de los nuevos casos de infección por VIH por transmisión vertical, proceden de otros países.

La infección por el VIH se ha convertido en una enfermedad crónica con buen pronóstico a largo plazo tras el inicio del TARAA, en la que se plantean nuevos retos y dificultades que requieren un abordaje multidisciplinario. Con los nuevos antirretrovirales, entre los que se encuentran los IP, se observa un incremento mantenido de CD4. Los pacientes incluidos en este estudio no son una excepción, pues todos se encuentran clínicamente estables y presentan niveles de CD4, CD8 (células/ μ L) y de carga viral (copias/mL), en cifras aceptables desde el punto de vista clínico y analítico. Además, se comparan los niveles del grupo de niños tratados con IP y del grupo de niños tratados sin IP, y no se objetivan diferencias entre las medias de dichos grupos.

La mayoría de los pacientes (55,5%) se encuentran en tratamiento con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y 1 inhibidor de la integrasa (ITIAN + InInt). Sólo el 16,6% sigue tratamiento con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y 1 inhibidor de proteasa (ITIAN + IP).

El peso, talla, IMC, pliegue tricípital y subescapular así como perímetro abdominal, son comparados con la muestra de referencia de Serra Majem et al. 2002 (ENKID), tomada de la Aplicación Nutricional de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica siendo que todos los pacientes estudiados, entran en rango de normalidad a excepción de un paciente que presenta obesidad. Dicha obesidad se demuestra en la impedanciometría realizada donde se objetiva mayor porcentaje de masa grasa que en los patrones de referencia para su edad y sexo. (Se debe tener en cuenta la limitación de esta comparación, puesto que no existen valores de referencia para uso en impedanciometría en la composición corporal de raza negra). Ninguno de los pacientes presenta patrón de lipoatrofia ni lipodistrofia.

Respecto al análisis de las encuestas dietéticas realizadas, comparamos los resultados con las recomendaciones indicadas en “Guía pediátrica de la alimentación”, programa de intervención para la prevención de la obesidad infantil¹⁹. En primer lugar, objetivamos que la media de comidas realizadas al día por los pacientes encuestados es inferior a la recomendada. Además, el número de piezas de fruta y verdura así como número de lácteos y de vasos de agua consumidos diariamente, es de nuevo, inferior al recomendado. El consumo de carne a la semana se acerca al doble de frecuencia con respecto al consumo de pescado. La ingesta de golosinas, snacks y bollería al día así como el número de refrescos, debería ser inferior al consumido. Sólo la frecuencia de consumo de legumbre semanal, es igual a la recomendada.

El TARA puede producir en los niños las mismas alteraciones metabólicas descritas en los adultos: redistribución de la grasa corporal o síndrome de lipodistrofia, hiperlipemia, hiperglucemia y resistencia a la insulina. En las analíticas de control realizadas periódicamente para el seguimiento de estos pacientes, se solicitan de forma protocolizada niveles de glucosa, enzimas hepáticas y pancreáticas. A excepción de un paciente que presentó en la última analítica cifras elevadas de GGT y FA, el resto de valores obtenidos entran en rango de normalidad o no son clínicamente relevantes.

A pesar de la relativa normalidad de los resultados anteriores, la toxicidad metabólica observada resultó frecuente a expensas de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y LDL elevado.

Aunque el grupo de niños tratados con IP en el momento actual es escaso, objetivamos cómo las cifras patológicas de colesterol, LDL y triglicéridos, son más frecuentes (66,7% para colesterol, LDL y triglicéridos) en el grupo de niños tratados con IP frente al grupo de niños tratados sin IP (20% para colesterol, 6,7% para LDL y 6,7% para triglicéridos). Solo una niña precisa tratamiento con ezetimiba y rosuvastatina por hipercolesterolemia familiar concomitante y difícil manejo. El resto de pacientes, no precisa tratamiento con medicamentos hipolipemiantes ni desarrolla diabetes. A pesar de dicha superioridad, se concluye que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de colesterol del grupo de tratados con IP respecto al grupo de tratados sin IP en el momento actual.

En el estudio de analíticas durante y tras finalizar tratamiento con IP en un mismo paciente, se aprecia una disminución de las medias de niveles de colesterol, LDL y triglicéridos. Para comparar ambas analíticas, es necesario que el paciente haya permanecido al menos un año tras finalizar el tratamiento con IP. Concluimos que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de colesterol, LDL y triglicéridos

($p < 0,05$) y que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de HDL ($p > 0,05$) obtenidas en las analíticas en dichos momentos del tiempo. Si analizamos el cambio de tratamiento de estos pacientes, objetivamos que la mayoría de los IP son sustituidos InInt, dado el beneficio metabólico y la adecuada eficacia virológica que demuestran estudios realizados recientemente.²⁰

Finalmente, realizamos una comparativa de la totalidad de niveles registrados de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos de analíticas de niños en tratamiento con IP (independientemente de si se trata del momento actual o anteriormente) con los niveles de analíticas de niños en tratamiento sin IP. De nuevo, se evidencia superioridad en los niveles de colesterol, LDL y triglicéridos de las analíticas de pacientes tratados con IP. Concluimos que existe diferencia estadísticamente significativa entre las medias de colesterol, LDL y triglicéridos ($p < 0,05$) y que no existe diferencia estadísticamente significativa entre las medias de HDL ($p > 0,05$) del grupo de tratados con IP respecto al grupo de tratados sin IP.

En relación a la evidencia de dichas alteraciones metabólicas, se observa que el porcentaje de niños es ligeramente mayor que el de niñas a diferencia de otros estudios realizados. Además, existe una predominancia de edad adolescente en el caso del sexo femenino. Esta diferencia podría explicarse porque durante la pubertad y especialmente a partir de los 14 años se constata una estabilización de las cifras de lípidos plasmáticos en el sexo femenino mientras que en los varones siguen descendiendo. Estos cambios de deben, en parte, a la acción de la testosterona y los estrógenos.

Es complicado atribuir a cada fármaco su correspondiente implicación en las diferentes alteraciones metabólicas. Sin embargo, de forma general podría decirse que los IP son los principales responsables del aumento de las cifras de colesterol total, LDL así como de los triglicéridos. En general se observa una elevada proporción de pacientes con cargas virales indetectables y buen control inmunológico. La elevada proporción de pacientes con buen control virológico podría ser atribuible en gran parte a la disponibilidad de un equipo multidisciplinario. Sin embargo, continúan produciéndose fracasos virológicos principalmente asociados a la mala adherencia. Estudios multicéntricos permitirán conocer más datos sobre los efectos metabólicos en niños con infección por el VIH y transmisión vertical expuestos durante largo tiempo al TARGA.

CONCLUSIONES

1. En el estudio del tipo de tratamiento se evidencia un aumento estadísticamente significativo de colesterol total, LDL y triglicéridos en los pacientes tratados con IP frente a los que no reciben tratamiento con estos fármacos.
2. Se ha objetivado una disminución estadísticamente significativa en las cifras de dichas variables, en las analíticas de los niños que habían sido tratados con IP frente a las realizadas tras al menos, un año de su retirada.
3. No hemos evidenciado diferencias estadísticamente significativas en el caso de los niveles de HDL.
4. Un único paciente presenta valores antropométricos compatibles con obesidad. Sólo en dicho paciente, se ha evidenciado superioridad de proporción grasa en impedanciometría. Ninguno de los pacientes seguidos presenta signos de lipodistrofia o lipohipertrofia.
5. La media de comidas realizadas al día por los pacientes encuestados es inferior a la recomendada. El número de piezas de fruta y verdura así como número de lácteos y de vasos de agua consumidos diariamente, es de nuevo, inferior al recomendado.
6. El consumo de carne a la semana se acerca al doble de frecuencia con respecto al consumo de pescado. El consumo de golosinas, snacks y bollería diarias así como el número de refrescos, sobrepasa las recomendaciones.
7. Sólo la frecuencia de consumo de legumbre semanal, es igualada a la recomendada.

RECOMENDACIONES

En niños y adolescentes con VIH tratados con IP:

- Se aconseja utilizar marcadores antropométricos junto con la valoración subjetiva del paciente.
- Debe realizarse la determinación rutinaria de colesterol (total, LDL y HDL) y triglicéridos en ayunas cada 3 meses.
- Debe realizarse la determinación rutinaria de la glucemia en ayunas cada 3 meses.
- Sería recomendable desarrollar estrategias para mejorar la adherencia y disminuir la toxicidad.
- Se debería potenciar el desarrollo de pautas y combinaciones de tratamiento en los niños infectados por el VIH de transmisión vertical.
- Es recomendable el seguimiento a largo plazo para conocer la evolución futura de niños con exposición prolongada a antirretrovirales.
- Hacer hincapié en medidas higiénico dietéticas. Aconsejar una dieta variada que incluya alimentos de todos los grupos, tanto desde el punto de vista de la energía total, como de los micronutrientes. Evitar el uso de aperitivos de bolsa, picoteos y bebidas azucaradas (refrescos y zumos industriales).

BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS

1. J.A. León-Leal, J.C. González-Faraco, Y. Pacheco, M. Leal. La infección por VIH en la infancia y la adolescencia: avances biomédicos y resistencias sociales. *Pediatr Integral* 2014; XVIII(3):161-174.
2. S. Guillén Martín, J.T. Ramos Amador, R. Resino García, J.M. Bellón Cano y Grupo de trabajo de la Cohorte de niños con infección por el VIH de Madrid. Cambios epidemiológicos en nuevos diagnósticos de infección por el VIH-1 en niños. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63(3):199-202.
3. A. Mur Sierra y C. Fortuny Guasch. Situación actual de la infección pediátrica por virus de la inmunodeficiencia humana en España. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79(3): 133-135.
4. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2016: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2017.
5. ONUSIDA. Estadísticas mundiales sobre el VIH de 2017. Hoja informativa julio 2018.
6. Documento de consenso sobre el tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Panel de expertos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y del Plan Nacional sobre el SIDA (PNS). Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social.
7. Gómez-Elias, Claudia Lizbeth, Leyva-Macías, Lilia Berenice. Alteraciones metabólicas en niños infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana secundarias a terapia antirretroviral altamente activa. *Rev Med MD* 2011;3(2): 99-103.
8. María Rocío Muñoz-Hernández, José Ignacio Santos-Preciado, Noris Pavía-Ruz. Redistribución de grasa y alteraciones metabólicas en niños y adolescentes infectados por VIH/SIDA con tratamiento antirretroviral altamente activo. *Medigraphic* 2009; 66: 343-349.
9. Pío López, Yolanda Caicedo, Luisa Consuelo Rubiano, Carlos Alberto Cortés, Ángel Valencia, Óscar Ramírez, Alexandra Sierra, Lina María Echeverri. Alteraciones metabólicas con terapia antirretroviral altamente efectiva en niños positivos para VIH, Cali, Colombia. *Infectio* 2009; 13(4): 283-292.
10. Maria L. F. Werner, Marcos V. da S. Pone, Vânia M. Fonseca, Célia R. M. de M. Chaves. Lipodystrophy syndrome and cardiovascular risk factors in children and adolescents infected with HIV/AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(1): 27-32.

11. Lainka E., Oezbek S., Falck M., Ndagijimana J. and Niehues T. Marked Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus-infected children on protease inhibitor- containing antiretroviral therapy. *Pediatrics*; 2002, 110(5): 1-7.
12. Tukei VJ, Asiimwe A., Maganda A. et al. Safety and tolerability of antirretroviral therapy among HIV infected children and adolescent in Uganda. (*J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59: 274–280.
13. E. Santos Corraliza, A. Fuertes Martín. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales. *Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. An. Med. Interna (Madrid)* 2006; 23(7): 338-344.
14. E. Núñez Cuadros, M.J. Mellado Peña, M. Rivera Cuello, M. Penim Fernández, R. Piñeiro Pérez, M. García-Hortelano, M.aJ. Cilleruelo Ortega, J. Villota Arrieta, P. Martín-Fontelos. Toxicidad de fármacos antirretrovirales en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Pediatr (Barc)* 2008;68: 425-31.
15. Xiomara Usuga. Efectos adversos del tratamiento antirretroviral en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Infectio.* 2012; 16(2): 122-127.
16. D. Bellido Guerrero, J. Carreira Arias, A. Soto Gonzalez, M. Martínez Olmos. Análisis de la composición corporal. En Á. Gil. *Tratado de nutrición. Nutrición Humana en el Estado de Salud.* 2º ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 99-132.
17. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr.* 1982;35 5 Suppl:1169-75.
18. Haschke F. Body composition of adolescent males. *Acta Paediatr Scand (Suppl).* 1983;307: 1-23.
19. E. M^a Barrios González, M. García Mérida, M. Murray Hurtado, M. Ruiz Pons, C. Santana Vega, M. Suárez Hernández. *Guía Práctica de la alimentación. Programa de intervención para la prevención de la obesidad infantil (PIPO).* Dirección General de Salud Pública del Servicio Canario de Salud.
20. Fredy Guevara, Francisco Blanco, Miguel Arredondo. Inhibidores de la integrasa y raltegravir en el manejo de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana en la era de la resistencia a múltiples medicamentos. *Infectio.* 2010; 14(2): 132-142.

ANEXOS

RACIONES DE ALIMENTOS PARA 9-13 AÑOS

GRUPO DE ALIMENTOS	RACIONES DÍA	COMENTARIOS
Leche y derivados	2-3	
Verduras	2	Crudas y cocidas
Frutas	3	
Cereales, pan y pastas	4-6	
Legumbres	2-3 raciones	Por semana
Carne, huevos, pescados	2	Preferible el pescado a la carne. Carnes magras
Frutos secos	1-3	Por semana
Aceite	6	
Azúcar	Consumo ocasional y moderado	
Agua	6-8 vasos diarios	

Anexo 1. Recomendaciones y raciones de alimentos para 9-13 años. Extraída de “Guía Práctica de la alimentación”. PIPO. Programa de intervención para la prevención de la obesidad infantil.

RACIONES DE ALIMENTOS PARA 14-18 AÑOS

GRUPO DE ALIMENTOS	RACIONES DÍA	COMENTARIOS
Leche y derivados	2-3	
Verduras	2	Crudas y cocidas
Frutas	3	
Cereales, pan y pastas	6-8	
Legumbres	2-3	Por semana
Carne, huevos, pescados	2	Preferible el pescado a la carne. Carnes magras
Frutos secos	2-4	Por semana
Aceite	6	
Azúcar	Consumo ocasional y moderado	
Agua	8-10 vasos diarios	

Anexo 2. Recomendaciones y raciones de alimentos para 14-18 años. Extraída de “Guía Práctica de la alimentación”. PIPO. Programa de intervención para la prevención de la obesidad infantil.