



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

---

HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA

DIAGNÓSTICO ASOCIADO AL CONSUMO DE FÁRMACOS ANTI RETROMORALES  
(INHIBIDOR DE PROTEASAS) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON VIH DE 2 A 17  
AÑOS EN LA CLÍNICA DE VIH EN EL HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA DE  
JUNIO A DICIEMBRE DEL 2014

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSGRADO COMO MÉDICO  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. PAOLA ALEJANDRA CISNEROS CONKLIN

DIRECTOR TESIS: DR. VÍCTOR MICHAEL SALINAS TORRES


DIRECTOR DE TESIS: DR. GRACIANO LOPEZ ESPINOZA

## AUTORIZACION DEL TRABAJO TERMINAL



---

Dr. Fernando Martin Peñuñuri Yepiz  
Director del Hospital General de Tijuana



---

Dra. Bianca Elisa García Fragoso  
Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación




---

Dr. Cesar Romano Montalvo  
Coordinador del Servicio de Pediatría




---

Dr. Oscar Armenta Llanes  
Jefe del Servicio de Pediatría



---

Dr. Víctor Michael Salinas Torres  
Director de Tesis



---

Dr. Graciano López Espinoza  
Director de Tesis

## INDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. MARCO TEÓRICO.....	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	10
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	10
5. JUSTIFICACIÓN .....	11
6. OBJETIVO.....	12
7. HIPÓTESIS.....	12
8. MATERIAL Y MÉTODO.....	13
9. TIPO DE ESTUDIO .....	13
10. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	15
11. OPERACIÓN DE VARIABLES .....	16
12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	17
13. RESULTADOS .....	18
14. DISCUSIÓN .....	20
15. CONCLUSIONES .....	22
16. BIBLIOGRAFÍA .....	36
17. ANEXOS .....	38

## ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

**Cuadro 1.-** Datos sociodemográficos, antropométricos, clínicos y biológicos de la población pediátrica con VIH bajo tratamiento ARV

**Cuadro 2** Razón de morbilidad calculada en pacientes con hipercalcemia expuestos a fármacos ARV tipo IP de la clínica de VIH del Hospital General de Tijuana.

**Cuadro 3** Razón de morbilidad calculada en pacientes con hiperglicemia expuestos a fármacos ARV tipo IP de la clínica de VIH del Hospital General de Tijuana.

**Cuadro 4.** Razón de morbilidad calculada en pacientes con patrón mixto expuestos a fármacos ARV tipo IP de la clínica de VIH del Hospital General de Tijuana.

**Gráfica 1.** Perfil lipídico en pacientes pediátricos de la clínica de VIH tratados con ARV del Hospital General de Tijuana.

**Gráfica 2** Distribución de esquema de fármacos ARV en pacientes pediátricos de la clínica de VIH del Hospital General de Tijuana.

## ABREVIATURAS

**ABC** Abacavir  
**ART** Fármacos antirretrovirales  
**AZT** - Zidovudina  
**DRV** Darunavir  
**D4T** Estavudina  
**ddI** - Didanosina  
**EFV** Efavirenz  
**ENF** Enfuvirtida  
**ETR** Etravirina  
**FPV** Fosamprenavir  
**FTC** Emtricitabina  
**IMC** Índice de masa corporal  
**INV** Infección  
**ITRAN** Inhibidor de transcriptasa reversa análogo de nucleósidos  
**ITRnAN** Inhibidor de transcriptasa reversa no análogo de nucleósidos  
**IP**-Inhibidor de proteasas  
**Kg** - Kilogramos  
**LPV/r**- Lopinavir/r  
**MK-0518**- Raltegravir  
**MRV**- Maraviro  
**NVP**- Nevirapina  
**NVP**- Nevirapina  
**NVP**- Nevirapina  
**PC** Perímetro cefálico  
**PT** Perímetro triédrico  
**RTV**- Ritonavir  
**SQV**- Saquinavir  
**TARAA**: Terapia Antirretroviral Ativamente Activa  
**TDF**- Tenofovir  
**TMC** Darunavir  
**TPV**- Tipranavir  
**VH** Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
**3TC** Lamivudina

**EPIDEMIOLOGÍA ASOCIADA AL CONSUMO DE FÁRMACOS ANTI RETROMORALES (INHIBIDOR DE PROTEASA) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON VIH DE 2 A 17 AÑOS EN LA CLÍNICA DE VIH EN EL HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA DE JUNIO A DICIEMBRE DEL 2014**

**RESUMEN**

**Introducción.** La sobrecarga de los pacientes infectados por VIH ha mejorado con el tratamiento TAAR, principalmente tras la incorporación de los IP. No obstante, algunos efectos metabólicos como la hipercolesterolemia, pueden reportarse hasta 3 veces por encima de los valores normales y provocar complicaciones como síndrome metabólico y eventos cardiovascular.

**Objetivo.** Analizar la prevalencia en pacientes pediátricos de 2 a 17 años con VIH asociados al consumo de fármacos ARV tipo IP en la clínica de VIH del Hospital General de Tijuana.

**Materiales y Métodos.** Se realizó un estudio de tipo transversal, analítico y observacional, en pacientes de 2 a 17 años de edad en terapia ARV de la clínica de VIH del Hospital General de Tijuana. El total de pacientes (n=70), se dividieron en dos grupos: grupo 1, pacientes en tratamiento ARV con IP (n=53); grupo 2, pacientes en tratamiento ARV sin IP (n=17). Se analizó sexo, edad, nivel educativo, procedencia, peso, talla, perímetro cefálico, pliegue trióptico, IMC, glucosa, colesterol, triglicéridos, tipo-combinación-tiempo de exposición a fármacos ARV mediante estadística descriptiva (SPSS versión 21). Se analizó la relación de prevalencia con fármacos ARV tipo IP mediante la razón de momios (razón de los productos cruzados) desarrollado en un cuadro de 2x2.

**Resultados.** Se identificó un 77% de prevalencia (n=50); de los cuales 10% tuvo hipercolesterolemia, 39% hipertriglicéridemia y 29% patrón mixto. 37 pacientes fueron del sexo masculino (53%) y 33 pacientes fueron del sexo femenino (47%). Mediante la razón de momios, se encontró una asociación positiva entre la exposición a fármacos ARV tipo IP e hipercolesterolemia (1.5), así mismo con hipertriglicéridemia (1.4), mientras que con un patrón mixto se reportó una asociación positiva de 2.3. La edad promedio fue  $9.8 \pm 4.4$  años, talla  $125.7 \pm 33.9$ , IMC  $18.5 \pm 5.2$ , perímetro cefálico  $52.0 \pm 2.4$  cm, pliegue trióptico  $17.2 \pm 5.8$  cm, glucemia  $86.5 \pm 15.5$  mg/d, colesterol  $180.5 \pm 28.7$ , triglicéridos  $150.9 \pm 36.1$ . 70% llevaron una dieta adecuada y 30% no adecuada. 70% provenían de un núcleo familiar establecido y 30% provenían de casa hogar D.F. La combinación ARV más empleada fue el P+I TRAN con un 56% lo cual coincide con el número de fármacos más utilizados (zidovudina, lamivudina, lopinavir y ritonavir). El tiempo de exposición a ARV fue de  $2.65 \pm 1.1$ .

**Conclusión** Se identificó una alta frecuencia de dislipidemia en nuestra población con un 77%, donde la hipertrigliceridemia fue la más predominante. Existe una asociación positiva ( $>1$ ) en pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, siendo esta asociación más crítica en pacientes con un patrón mixto de dislipidemia ( $>2$ ), siendo específicamente la combinación de 4 ARV: Lamivudina/zidovudina más Lopinavir / Ritonavir (ITRAN más IP), el principal causante de este fenómeno dídico, a pesar de un corto tiempo de exposición. Antropométricamente, no se observaron desviaciones en los parámetros acorde a la edad. Asimismo se observó que la dieta no es un factor ambiental influyente independientemente de la procedencia de estos pacientes. Se sugiere una nueva implementación en el abordaje y manejo de estas alteraciones metabólicas, con la finalidad de prevenir complicaciones asociadas como el síndrome metabólico y eventos cardiovasculares.

## MARCO TEORICO

### **Introducción**

Hasta hace pocos años la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) era invariablemente una enfermedad progresiva y mortal en la que el médico se convertía en un espectador de su historia natural. La intervención, en la mayoría de las ocasiones sin éxito, se hacía para tratar las infecciones oportunistas resultantes de las fallas del sistema inmunológico. En nuestro país la población pediátrica afectada por virus de VIH-1 corresponde al 2.4% de la cual en su mayoría los pacientes han adquirido la infección por vía perinatal (ONUSIDA, Global plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive, 2015).

### **Fisiopatología**

El virus que produce esta enfermedad consta de una partícula viral madura la cual es una esfera que posee una capa lipídica externa que recubre la cápside externa. Esta membrana externa o envoltura presenta proyecciones, conformadas por dos glicoproteínas unidas en forma no covalente, la gp120 y la proteína de transmembrana gp41 (Albert J, 1996).

Por esta variación en los receptores es donde se clasifican en linfotrópicos y macrófagotrópicos, de acuerdo a su afinidad a cada receptor. Posteriormente se lleva a cabo la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) la cual consiste en una retrotranscripción que lo convierte en ADN de doble cadena, la cual lleva a cabo la T1.

### **Epidemiología del VIH**

La rápida propagación de Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 en México ha puesto en peligro la salud infantil durante los dos últimos decenios ya que de acuerdo al número total de casos acumulados de VIH ocupa el tercer lugar en el continente Americano, después de los Estados Unidos y Brasil. La infección en los menores de 15 años ocupa el 2.5% del total de casos.



## **Cuadro clínico**

Actualmente se distinguen dos formas de presentación de la infección VIH en el niño. Una forma es de inicio temprano, en la que las primeras manifestaciones clínicas de enfermedad aparecen en los primeros meses de vida con encefalopatía, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, síndrome de desgaste (falta de crecimiento, fiebre, hepatoesplenomegalia, diarrea) e infecciones bacterianas recidivantes. El período de incubación es corto, si en los doce meses la edad media de diagnóstico de sida (Feign, Demmeler, & Kaplan, 2009). La tasa de supervivencia de este grupo de pacientes es baja, pues fallecen en su mayoría antes de los tres años de edad. Un segundo patrón de la enfermedad tiene un curso lento y progresivo, con inicio tardío de la sintomatología. Entre las manifestaciones clínicas se destacan: neumonía intersticial linfocítica, linfadenopatías, hipertrófica parotídea e infecciones bacterianas.

## **Diagnóstico**

Es de vital importancia que el diagnóstico de infección en niños recién nacidos hijos de mujeres con VIH se realice lo más precozmente posible, ya que su identificación temprana conlleva en la inmediata aplicación de la terapéutica apropiada. Debido a que por transferencia transplacentaria los anticuerpos maternos del tipo IgG pueden estar presentes en el niño hasta los 18 meses de vida, el diagnóstico antes de esa edad debe realizarse exclusivamente a través de ensayos virológicos. Mientras que en niños de más de 18 meses una prueba de anticuerpos positiva confirmada con Western Blot indica infección por VIH. Los métodos virológicos moleculares de detección de ácidos nucleicos, como la detección del RNA plasmático y el DNA proviral, son los empleados preferentemente en la actualidad, ya que el cultivo viral es lento y laborioso.

## **Tratamiento de la infección por virus del VIH**

En la actualidad el tratamiento de la infección por VIH-1 está basado en la inhibición simultánea de varios pasos dentro del ciclo de replicación del virus. Los fármacos antirretrovirales (ARV) de uso actual en pediatría se encuentran

dentro de las siguientes dases: a) Inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleótidos (ITRAN), b) Inhibidores de proteasas (IP) c) Inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleótidos (ITRnAN), d) Inhibidores de integrasas, e) Inhibidores de entrada, f) Inhibidores de fusión (IF) (Progra, 1992). Estos fármacos son los que se utilizan para la conformación de las denominadas TARA (terapia antirretroviral altamente activa) o por sus siglas en inglés HAART (*high activity antiretroviral therapy*) y son aquellas terapias que pueden suprimir la carga viral por debajo de los límites detectables (menos de 40 copias por ml) y tener una recuperación de CD4+, la eficacia de esta terapia consiste en escoger la combinación de drogas adecuadas.

Generalmente se seleccionan 3 fármacos de al menos dos grupos diferentes ya que se ha demostrado que esto permite una mejor oportunidad de preservar la respuesta inmune y retardar la progresión de la enfermedad (Farley J, 2005). Existen reglas establecidas por “*Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection*” las cuales nos ofrecen modelos para iniciar el régimen de tratamiento, a continuación las más importantes: a) Nunca usar una monoterapia ya que crea resistencia, b) No usar 2 ITRAN solos o realizar un esquema con 3 fármacos de una misma familia como son los ITRAN, c) No usar fármacos de última generación como terapias de inicio (Gomez & Leyva, 2011).

Actualmente, la administración de la terapia de inicio se usa indistintamente el TARAA compuestas por 2 ITRAN+1 ITRnAN o 2 ITRAN+ 1 IP, los cuales se utilizan indistintamente. Sin embargo, un estudio denominado P-1060 compara un régimen basado en IP contra ITRnAN en niños de 2 a 35 meses realizado en 7 países africanos (UNAIDS and World Bank. Ginebra, 2010).

Se han realizado otros estudios como el PENPACT-1 en el cual esto no fue significativamente demostrable. Si los pacientes nunca recibieron prenatal el esquema de elección recomendado es Lamivudina y Zidovudina (ITRAN) más Nevirapina en menores de 3 años, como terapia inicial además de que su sabor es mejor aceptado (Sharland M, 2004). Posteriormente las terapias de continuación se basa en la experiencia, disponibilidad, de cada

centro hospitalario, en nuestro país contamos con poca información de los centros hospitalarios que nos permita conocer y evaluar el seguimiento de las terapias antirretrovirales en los pacientes pediátricos con VIH-1, sin embargo se siguen las recomendaciones marcadas internadamente por las guías *Antiretroviral therapy and Medical Management of HIV-Infected Children*, así como de *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection*. Asimismo, las guías nacionales de guía de práctica clínica del IMSS en paciente pediátrica.

### **Régimen antirretroviral con Inhibidores de Proteasa**

La incorporación de los inhibidores de la proteasa (Lopinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir) en la terapia antirretroviral ha supuesto un significativo descenso en la morbilidad y mortalidad secundaria por el VIH. Son compuestos no peptídicos que inhiben de forma potente y selectiva la proteasa del VIH-1. Se caracterizan por tener en común un metabolismo de eliminación hepático y una semivida de eliminación corta (aproximadamente menos de 12 horas), con diferencias en el ámbito de absorción y distribución.

Los IP son más efectivos en la supresión del VIH cuando son administrados en combinación con ITRAN y/o ITRAN. Los estudios clínicos realizados han mostrado que la terapia triple antirretroviral en la que se incluye un IP produce una disminución de la carga viral por debajo de las concentraciones plasmáticas mínimas detectables en un número elevado de pacientes (50-90% en función del IP administrado) y durante periodos largos de tiempo (de 9 a 24 meses).

### **La proteasa viral.**

La proteasa es una enzima codificada por uno de los nueve genes conocidos del VIH el gen *pol*. Este gen codifica una proteína y para ser funcional tienen que unirse dos moléculas iguales para componer la proteasa. Esta enzima actúa sobre dos proteínas virales precursoras o *pro*proteínas, las *pro*proteínas Gag y Gag - Pol. El rompimiento de la proteína Gag produce tres grandes

proteínas: p24, p17 y p7 que conforman parte del centro del virus, y tres proteínas pequeñas: p6, p2 y p1 con actividad funcional durante el proceso de exportación viral. La actividad enzimática sobre la p17proteína Gag - P1 produce las proteínas con actividad enzimática ampliamente conocidas: transcriptasa reversa, integrasa y la misma proteasa.

La proteasa actúa durante las etapas tardías o avanzadas de la replicación viral, cuando la nueva partícula viral está saliendo de la célula o poco después de su salida, por lo que su mecanismo de acción se basa en competir con el sustrato natural -p17proteína vírica- por el centro catalítico de la proteasa, impidiendo la escisión de las proteínas gag y gag-p1, originando la formación de viriones inmaduros no infecciosos con la interrupción posterior de la disseminación del virus. (Latzlbarra, 2003)

Los cuatro primeros inhibidores de proteasa disponibles: Indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir, fueron diseñados basándose en la secuencia de aminoácidos que la proteasa reconoce y rompe en la proteínas Gag y Gag - P1. Este grupo de fármacos disminuyen rápida y profundamente la carga viral en sujetos infectados. Administrados como monoterapia en sujetos que no habían recibido ningún tratamiento previo, el indinavir, ritonavir y nelfinavir han demostrado disminuir la carga viral en 1.5 a 3 log<sub>10</sub> copias/ml, es decir disminuyen la cantidad de virus viral en un 99% o más. (Estepan Ribera, 2011) Este efecto se obtiene entre las semanas cuatro a doce del tratamiento. Aunado a este efecto sobre la replicación viral, se observa un incremento progresivo de los linfocitos CD4+. Sin embargo, está totalmente contraindicado el uso aislado de un inhibidor de proteasa, puesto que la magnitud y duración de este efecto dependen de varios factores.

### **Alteraciones metabólicas como consecuencia al uso de I.P.**

La teoría propuesta para explicar la dislipidemia como consecuencia a fármacos ARV tipo I.P. está basada en la homología entre el sitio catalítico de la proteasa del VIH (donde ocurre la unión de los inhibidores de proteasa) y proteínas implicadas en el metabolismo lipídico: CRABP-1 (Cytoplasmatic

Retinóide Adipogénico (Retinóide Tipo 1) y LRP (Low Density Lipoprotein Receptor Related Protein).

De ese modo, los inhibidores de proteasa inhiben etapas importantes del metabolismo humano, ya que inhiben la acción de la CRBP-1 y se unen a la LRP, resultando en hiperlipidemia (Cooper, 2013).

En razón de la ocupación del sitio de la CRBP-1, los inhibidores de proteasa detendrán una interrupción en la metilización del ácido retinóico y menor actividad de la PPAR- $\gamma$  (Peroxisome proliferator-activated receptor type gamma). Este es importante para la diferenciación de los adipocitos y en la apoptosis de estas células, además de mejorar la sensibilidad periférica a la insulina. Estos fenómenos conducen a la hiperlipidemia por reducción del almacenamiento periférico y aumento de la liberación de lípidos a la circulación. Por lo tanto la prevalencia de dislipidemia específicamente hipercolesterolemia es 3 veces mayor en los pacientes bajo régimen ARV tipo IP (Cooper, 2013).

Otra complicación esperada como consecuencia a la dislipidemia es el riesgo de eventos vasculares, las cuales aumentarán su frecuencia en el futuro al asociarse con arteriosclerosis y a su vez con insuficiencia cardíaca.

### **Efectos secundarios generales de los antiretrovirales**

Desde la introducción de las terapias antirretrovirales combinadas, la tasa de mortalidad en adultos y en niños con infección por el VIH ha disminuido drásticamente. Sin embargo, las reacciones adversas a fármacos (RADs) en pacientes con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) son frecuentes, entre ellas, la lipodistrofia (distribución anómala de la grasa corporal). La lipodistrofia se asocia a hipertrofia de grasa corporal, lipotrofia en miembros inferiores, dislipemia y resistencia a la insulina. Se ha descrito la asociación del aumento de triglicéridos, disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y resistencia a la insulina. En este proceso existe una sucesión de eventos endocrinos que predisponen a la lipodistrofia. Los defectos en la diferenciación y el incremento de la apoptosis en los adipocitos aparecen primero en la grasa periférica, así como una resistencia a la insulina, la cual produce aumento de la lipólisis con aumento de triglicéridos en sangre periférica. Por otro lado, la acumulación de grasa visceral se asocia a un

trastorno de la hormona de crecimiento (la cual limita la acumulación de grasa central) y producción de cortisol. (Arpad SM 2000).

Si a nivel de adipocitos existe un aumento de TNF-alfa se favorece la acción de los glucocorticoides. Por otra parte, se exagera el aumento de triglicéridos y la resistencia a la insulina, esto en conjunto conforma en síndrome secundario al uso de TARAA, el síndrome de lipodistrofia en pacientes con VIH. Pedátricos están dramáticamente asociadas a la terapia con antiretrovirales. 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% (Arpad SM 2000).

### **Dislipidemia**

Las dislipidemia se definen como un conjunto de patologías caracterizadas por alteraciones en la concentración de lípidos sanguíneos en niveles que induzcan un riesgo para la salud. Comprende situaciones clínicas en que existen concentraciones anormales de colesterol total, colesterol de alta densidad (HDL), colesterol de baja densidad (LDL) y triglicéridos. Los lípidos son insolubles en el plasma sanguíneo, por lo que circulan en la sangre unidos a proteínas en forma de lipoproteínas. La albúmina, una proteína plasmática, transporta los ácidos grasos. La superficie de las lipoproteínas contiene las proteínas denominadas apoproteína y lípidos. (Farley J, 2005) En pacientes tratados con fármacos ARV se ha observado bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad e incremento en valores de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad, como efectos secundarios a la terapia antirretroviral la cual aunque aumenta la expectativa de vida genera a su vez nuevos riesgos de salud.

Las dislipidemia, se presentan como una complicación tanto de la infección por el virus como del tratamiento antirretroviral (ARV) (Vedades Morales Alberto, 2012). Esto se debe a que las personas infectadas con VIH presentan grandes cambios metabólicos que favorecen el desarrollo de alteraciones de los lípidos. Contribuyen tanto los ARV como la infección por sí misma. La infección por el virus lleva a un estado de inflamación persistente, así como un bloqueo de

varias vías metabólicas. El VIH1, por ejemplo, altera la función del transportador de bomba unido a ATP de los macrófagos, afectando el transporte del colesterol y provocando niveles bajos de HDL. Además la actividad inmunológica y la inflamación crónica estimulan la lipólisis y la fosfolipasa A2.

La prevalencia de dislipidemia secundaria a los ARV es variable. En adultos su frecuencia es del 47% al 74% (Carr y cols, 2011; Vigouroux y cols, 2011; Behrens y cols, 2010; Cuellar y cols, 2011). Por otra parte, la frecuencia en pacientes pediátricos ha sido poco estudiada y muestra frecuencia del 20% al 50% (Vacarezza y cols, 2011; Ceccato y cols, 2012; López y cols, 2011), en pacientes con tratamiento ARV, sin embargo estas complicaciones metabólicas no sólo son consecuencia del TARA, ya que también se ha visto implicada la propia infección por VIH y la respuesta inmunológica del paciente.

La dislipidemia también se asocia como efecto adverso de todos los IP con baja incidencia con atazanavir, como también con algunos ITRAN, especialmente la Estavudina. Su desarrollo puede darse a los meses de iniciado el tratamiento. La presentación de los IP y TRAN pueden causar la elevación de triglicéridos (TG), colesterol total (CT) y lipoproteína de baja densidad (LDL). Los ITRAN pueden aumentar CT, LDL y lipoproteína de alta densidad (HDL). Los factores de riesgo son: a) infección por VIH b) dieta no adecuada c) falta de ejercicio d) obesidad, hipertensión, historia familiar de dislipemias o de enfermedad cardiovascular prematura, e) síndrome metabólico. Aunque las causas son pocas, los mecanismos propuestos incluyen: anomalías del metabolismo del ácido retinoico, alteración en el metabolismo de los lípidos, alteraciones de la lipogénesis, anomalías en las lipoproteínas y en las citoquinas y mutaciones genéticas. (Sella Gutiérrez, 2006) Estos pacientes, por lo tanto deben llevar un perfil sin anomalías previas en lípidos y sin factores de riesgo: realizar colesterol y triglicéridos en ayunas al iniciar el tratamiento o al realizar algún cambio de medicación. A los pacientes con estas alteraciones se recomienda cambiar su estilo de vida, aumentar la actividad física, o modificar su dieta, a pesar de las anomalías lipídicas es poco probable que se pueda cambiar la terapia ARV. Se debe tener en cuenta que el riesgo de cambiar la terapia ARV con nuevas toxicidades o

falta en la respuesta es mayor que el riesgo de utilizar drogas hipolipemiantes. En niños con alteraciones del colesterol se debe indicar dieta acorde al diagnóstico nutricional, con 30% de grasa y colesterol menor a 300 gr.

En caso de no tener respuesta a los tres meses se debe pasar a disminuir las grasas a menos del 30% (10% monoinsaturados, 10% poliinsaturados y 8% de saturados) y colesterol menor a 200 gr/día. Los pacientes con hipertrigliceridemia deben indicar dieta baja en hidratos de carbonos rápidos y selección de grasas. Aunque se han realizado diversos estudios en niños y adolescentes se ha descubierto que la prevalencia de alteraciones metabólicas y dísticas varía según los autores, debido al tamaño de la muestra, la realización del diagnóstico con diferentes criterios así como el empleo de diversos ARV. El objetivo principal del estudio de 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 secundaria a dislipidemia asociada a la terapia antirretroviral. Se ha descrito que la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con dislipidemia son: diabetes mellitus, los episodios recurrentes de pancreatitis debido a altos niveles de triglicéridos, cirrosis secundaria a esteatosis hepática y 3 arterioesclerosis vascular. Sin mencionar que algunos pacientes se ven afectados psicológicamente por su apariencia. 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.

### **Manejo de la dislipidemia en pacientes tratados con ARV.**

La recomendación es en niños mayores de 10 años, después de haber realizado el tratamiento dietético por 6 a 12 meses sin resultados, con LDL  $\geq$  190 sin factores de riesgo o LDL  $\geq$  160 con 2 o más factores de riesgo cardiovascular familiar. Las drogas recomendadas son las siguientes: Estatinas en primer lugar la pravastatina y luego la atorvastatina, tanto para hipercolesterolemia como para hipertrigliceridemia, han demostrado ser eficaces en el tratamiento en niños. Fibratos tales como gemfibrozil podría ser



utilizado en adolescentes con hipertriglicidemia. En todos los casos los pacientes deben ser derivados al especialista en nutrición para su seguimiento y control de las complicaciones.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En México, la incidencia por MH en menores de 15 años ocupa el 2.5% del total de casos. Los tratamientos con los distintos ARV principalmente I/P, implican diversos efectos secundarios entre ellos, un significativo porcentaje de alteraciones metabólicas, tales como hipercolesterolemia e hipertriglicidemia, lo que puede estar relacionado con la aparición precoz de síndrome metabólico y predisposición a un futuro riesgo cardiovascular, por lo que nos lleva a plantearnos la siguiente pregunta ¿Existe una relación entre la dislipidemia y el uso de fármacos ARV tipo I/P en pacientes pediátricos de 2 a 17 años con MH del Hospital General de Tijuana durante el periodo de junio a diciembre del 2014?

## JUSTIFICACION

Desde la introducción de la TARAA, la tasa de mortalidad en niños con infección por el VIH ha disminuido significativamente. La marcada reducción de la carga viral y la progresión de la enfermedad, sobre todo con los inhibidores de la proteasa han llevado a definir las estrategias actuales de tratamiento con la temprana institución de regímenes antirretrovirales; capaces suprimir la replicación viral, para evitar el desarrollo de resistencia y preservar la función inmunológica. Sin embargo, las reacciones adversas secundarias al uso de fármacos en pacientes con TARAA son frecuentes, entre ellas, la dislipidemia. Su frecuencia de presentación es del 20 al 50% siendo los IP e ITRANI os que principalmente causan el elevación de TG, CT y lipoproteína de baja densidad (LDL). Otro factor significativo es una dieta desequilibrada e incompleta, la cual coadyuva a este proceso fisiopatológico. En base a esto se han implementado medidas preventivas para el manejo de estos pacientes, como son el uso de estatinas, fibratos de dieta y ejercicio, ya que genera un elevado riesgo cardiovascular en estos pacientes. Por consiguiente se pretende analizar la relación que existe entre la dislipidemia y el uso de fármacos ARV tipo IP en pacientes pediátricos de 2 a 17 años con VIH del Hospital General de Tijuana.

## **OBJETIVO GENERAL**

Analizar la dislipidemia asociada al consumo de fármacos ARV tipo IP en pacientes pediátricos con VIH de 2 a 17 años en la clínica de VIH en el hospital general de Tijuana

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar biológicamente las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos en pacientes pediátricos con VIH tratados con ARV de la clínica de VIH en el hospital general de Tijuana.
2. Analizar peso, talla, perímetro cefálico, perímetro torácico, IMC y glucosa, en pacientes pediátricos con VIH de la clínica de VIH del hospital general de Tijuana.
3. Determinar la asociación de hipercolesterolemia, hipertriglicéridemia o patrón mixto con el uso de fármaco ARV tipo IP en pacientes pediátricos de la clínica de VIH del hospital general de Tijuana.

## **HIPÓTESIS NULA**

No existe una asociación positiva entre pacientes pediátricos con VIH tratados con fármacos ARV tipo IP e hipertriglicéridemia.

## **HIPÓTESIS ALTERNATIVA**

Existe una asociación positiva entre pacientes pediátricos con VIH tratados con fármacos ARV tipo IP e hipertriglicéridemia.

## **MATERIALES Y METODOS**

### **TIPO DE INVESTIGACIÓN**

El presente protocolo de investigación es de tipo transversal, analítico y observacional.

**POBLACION O UN VERSO:** El estudio se realizó en un total de 70 pacientes pediátricos que acuden a la clínica del programa M H en el Hospital General de Tijuana.

### **UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL DE LA POBLACIÓN**

La investigación se realiza en el programa de M H del Hospital General de Tijuana en la ciudad de Tijuana Baja California México, la cual se realizó en el periodo del 01 de junio al 31 de diciembre del año 2014.

### **FORMA Y DESARROLLO**

El presente protocolo de investigación se desarrolló en la clínica de M H del Hospital General de Tijuana. Las actividades fueron realizadas por el investigador principal como son la obtención de información, medición, toma de muestra y análisis de la información. Se evaluaron todos los pacientes incluidos en la base de datos del sistema de administración, logística, y vigilancia del uso de ARV (SALVAR) del centro nacional para la prevención y control M H (S DA). Los pacientes fueron evaluados durante los meses de junio a diciembre del 2014 para obtener información de parámetros antropométricos (peso, talla, perímetro cefálico, perímetro triptal, IMC), parámetros bioquímicos (colesterol, triglicéridos, glucosa), así como tratamiento ARV y un cuestionario sobre la dieta otorgada. Para valorar los estados bioquímicos se utilizarán los valores de referencia para la edad y se analizará la calidad de la dieta (adecuada o no). La dieta correcta se evaluó de acuerdo a la norma oficial

mexicana 043 SSA2-2012 de servicios básicos de salud, promoción y educación para la salud en materia alimentaria.

Donde se establece como adecuada aquella que es completa, equilibrada, inocua, suficiente, variada, siendo estas sus características principales: Adecuada: que contenga todos los nutrientes. Incluir en cada tiempo principal de comida un alimento de cada grupo (frutas y verduras, cereales y tubérculos, leguminosas y alimentos de origen animal). Equilibrada: que los nutrientes guarden las proporciones adecuadas entre sí. Inocua: que su consumo habitual no implique riesgos para la salud. Suficiente: que cubra las necesidades de todos los nutrientes. Variada: que incluya diferentes alimentos de cada grupo en las comidas. Adecuada: acorde con los gustos y con la cultura. Sin que ello signifique que deban de sacrificar sus otras características.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

En virtud de ser un estudio de carácter observacional se elaboró y requirió con la firma de cada uno de los pacientes en estudio, hoja de consentimiento informado mismo que una vez consensado y firmado de conformidad se procedió a la toma de muestras, garantizando además el privilegio de la confiabilidad del estudio referente a el anonimato del paciente de acuerdo a los lineamientos éticos y morales de la declaración de Helsinki (anexo 1).

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes de 2 a 17 años
- Pacientes con diagnóstico confirmado de VIH mediante carga viral y notificación de CD4
- Pacientes con VIH bajo tratamiento ARV.

## **CRITERIOS NO INCLUSIÓN**

- Pacientes que no pertenezcan al área clínica de VIH del hospital general de Tijuana
- Pacientes que no firmen consentimiento informado.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico durante la investigación
- Pacientes fallecidos durante el periodo de estudio

## **MUESTRA:**

Un total de 70 pacientes con diagnóstico de VIH actualmente en tratamiento ARV en la clínica de VIH del Hospital General de Tijuana, los cuales se dividieron en dos grupos: grupo 1, pacientes en tratamiento ARV con I.P. (n=53); grupo 2 (n=17) pacientes en tratamiento ARV sin I.P.

## **VARIABLES DE ESTUDIO**

### **VARIABLES INDEPENDIENTES:**

Fármaco ARV tipo I.P.

### **VARIABLES DEPENDIENTES:**

Sexo, edad, nivel educativo, procedencia, peso, talla, perímetro cefálico, pliegue triquital, IMC, glucosa, dislipidemia

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variab le	Defi ni d ón	Ti po	Medi d ón
VH	Virus de inmunodeficiencia humana	Cualitativa dicotómica	1. S 2. No
ARV	Medicamentos específicos contra VH	Cualitativa Nominal	1. 3 ARV 2. 4 ARV 3. 5 ARV 4. 6 ARV
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad	Cuantitativa Continuas	1. 0 a 2 años 2. 3 a 5 años 3. 6 a 12 años 4. 12 a 17 años
Sexo	Condición genotípica del paciente	Cualitativa nominal	1. Femenino 2. Masculino
Nivel Educativo	Grado de escolaridad del paciente	Cualitativa ordinales	1. Primaria 2. Secundaria 3. Preparatoria 4. Otro
Dieta	Cantidad de alimento	Cualitativa nominal	1. adecuada 2. no adecuada
Triglicéridos.	Principal tipo de grasa.	Cuantitativa Continua	1. Mayor de 150mg/d
Coled. d.	Esterd localizado en tejidos corporales.	Cuantitativa Continua	1. Mayor de 200mg/d
Procedencia	Lugar donde pertenece.	Cualitativa ordinal	1. Hogar 2. Casa hogar
Peso	Constitución corporal	Cuantitativa Continua	1. Alto para la edad en kg (p90) 2. Normal para la edad en kg (p50) 3. Bajo para la edad kg (p25)
Talla	Medida en cm	Cuantitativa Continua	1. Talla alta en cm Edad 2. Talla normal en cm edad 3. Talla baja en cm Edad
Glucosa	Monosacárido.	Cuantitativa conti nua	1. Hipoglucemia menor de 60 mg/d 2. Hiperglucemia mayor a 110 mg/d

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables fueron analizadas mediante estadística descriptiva que incluyen promedio, desviación estándar, rango (máximo y mínimo) para variables continuas y porcentaje para variables categóricas, mediante el programa estadístico Statistical Program for Social Sciences (SPSS) versión 21 (Chicago Illinois, USA), el cual arrojó los resultados estadísticos de las pruebas seleccionadas. Por otra parte, se analizó la relación de dislipidemia con fármacos ARV tipo IP mediante la razón de momios (razón de los productos cruzados) desarrollado en un cuadro de 2x2, mediante la cual se obtendrá una asociación negativa (<1) o asociación positiva (>1) del fenómeno.

## **RESULTADOS**

Se analizó una totalidad de 70 pacientes con diagnóstico de MH en la clínica de MH del Hospital General de Tijuana bajo tratamiento ARV. Se identificaron 53 pacientes con tratamiento ARV tipo IP que representa 76% (grupo 1), y 17 pacientes con tratamiento ARV sin IP (24% grupo 2). Se encontró una frecuencia de dislipidemia del 77% mientras que el 23% no presentó dislipidemia. Los datos sociodemográficos, antropométricos, clínicos y bioquímicos se muestra en la Tabla 1.

### **RESULTADOS SOCIODEMOGRÁFICOS**

Del total de pacientes seleccionados (n=70), 33 pacientes fueron del sexo femenino (47%) y 37 pacientes fueron del sexo masculino (53%). La edad de promedio de los pacientes estudiados fue de  $9.8 \pm 4.4$  años de edad con un rango de 2 a 17 años de edad.

Respecto a la procedencia el 28% de los pacientes (n=20) pertenecían a la casa hogar DF, mientras que el 71% (n=50) pertenecen a un núcleo familiar integral. Por otra parte, respecto a nivel educativo, 47% de los pacientes (n=33) acudían a primaria, 29% (n=20) acudían a secundaria, 2% (n=1) asistían a preparatoria, mientras que el 23% (n=16) por el hecho de tener menos de 5 años de edad no poseían algún nivel educativo.



## RESULTADOS CLÍNICOS Y BIOMÉTRICOS

Antropométricamente la población de estudio mostró un peso promedio de  $32.9 \pm 16.2$  con un rango de 13.4-79 kg. Referente a esta variable se identificó que 9 pacientes (12%) se encontraban por arriba de su peso ideal para la edad (> percentil 90), 42 pacientes (57%) se encontraban en peso ideal para la edad (percentil 50) y 21 pacientes (30%) se encontraban por debajo del peso ideal para la edad (percentil <25). Respecto a la talla se mostró un promedio de  $125.7 \pm 33.9$  con un rango de 88-174 cm. En esta variable se identificó que 5 pacientes (7%) se encontraban por arriba de la talla ideal esperada para la edad (>percentil 90), 47 pacientes (67%) se encontraban en talla ideal esperada para la edad (percentil 50) y 18 pacientes (26%) se encontraban por debajo de la talla esperada para la edad (percentil <25). Referente al IMC se mostró un promedio de  $18.5 \pm 5.2$  con un rango de 13-56 cm. En esta variable se identificó que 3 pacientes (6%) se encontraban por arriba del IMC para la edad (> percentil 90), 28 pacientes (56%) se encontraban en el IMC esperado para la edad (percentil 50) y 19 pacientes (38%) se encontraban por debajo del IMC para la edad (< percentil 25).

En cuanto al perímetro cefálico la población estudiada mostró un promedio de  $52.0 \pm 2.4$  con un rango de 48 a 58 cm. Se identificó que 6 pacientes (9%) se encontraban por arriba del PC ideal para la edad (> percentil 90) y 55 pacientes (79%) se hallaban en el PC esperado para su edad (percentil 50) mientras que 5 pacientes (10%) se encontraban por debajo del PC esperada para su edad (< percentil 25). Mientras que el perímetro tríptico mostró un promedio de  $16.7 \pm 4.3$  con un rango de 12 a 23 cm. De los cuales 8 pacientes (12%) se encontraban con un perímetro tríptico superior al esperado para su edad (> percentil 90) y 32 pacientes (46%) se encuentran con un perímetro tríptico normal para su edad (percentil 50), mientras que 30 pacientes (43%) se encontraban por debajo del perímetro tríptico deseado para su edad (< percentil 25).

Respecto al análisis nutricional, el cuestionario sobre la dieta mostró que el 70% de los pacientes (n=49) llevo una dieta adecuada, mientras que el 30% de la pacientes (n=21) llevo un régimen alimenticio no adecuado.

En cuanto al análisis bioquímico de los pacientes, mostraron una glucemia promedio de  $86.5 \pm 15.5$  con un rango de 62 a 142 mg/d. De esta variable se identificaron 7 pacientes (14%) con glucemia  $\geq 100$  mg/dL. Por otra parte, el colesterol sérico resultó con un promedio  $180 \pm 26.8$  de con un rango de 95 a 271 mg/d, de los cuales se identificaron 7 pacientes (10%) con hipercolesterolemia ( $\geq 200$  mg/d), mientras que los triglicéridos mostraron un promedio de  $150.9 \pm 37.8$  con un rango de 61 a 365 mg/dL, de los cuales se identificaron 27 pacientes (38%) con hipertrigliceridemia ( $\geq 150$  mg/d), en cuanto al patrón mixto se identificaron 20 pacientes que representan el 29% (Gráfica 1).

## **FARMACOLOGÍA ARV Y DISLIPIDEMIA**

En el presente protocolo de investigación se identificaron diferentes números y combinaciones de fármacos ARV empleados para tratamiento de MH en los pacientes identificados con dislipidemia y MH (Gráfica 2). El número de fármacos ARV más frecuentemente utilizada fue 4, tal y como se describe a continuación: 3 fármacos ARV 20% (n=14); 4 fármacos ARV 56% (n=39); 5 fármacos ARV 14% (n= 10) y 6 fármacos 10% (n=7).

Respecto a la combinación de estos ARV los IP + ITRAN fue la combinación más empleada con un 53% (n=37), lo cual coincide con el número de fármacos utilizados (zidovudina, lamivudina, lopinavir y ritonavir). La combinación de ITRAN + ITRnAN + IP empleado por 16 pacientes (23%) y por último la combinación de ITRAN + ITRnAN utilizado en 17 pacientes (24%). Referente al tiempo de exposición a ARV se identificó un uso en promedio de  $2.6 \pm 1.1$  años con un rango de 1 a 5 años.

Se analizó una relación entre la exposición a fármacos ARV tipo IP y los casos de los pacientes con hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y patrón mixto, mediante la razón de momios. Se encontró una asociación positiva de 1.5 entre los pacientes con hipercolesterolemia, de la misma manera hubo una asociación positiva de 1.4 con hipertrigliceridemia y una asociación positiva de 2.3 en pacientes con un patrón mixto de dislipidemia (cuadro 2-4).

## DISCUSIÓN

Aunque se describen múltiples estudios sobre los efectos de la terapia ARV en pacientes adultos con VIH existe información limitada en pacientes pediátricos. Respecto a esto, la dislipidemia es una complicación frecuente en los niños y adolescentes infectados por VIH secundaria al uso de fármacos ARV, donde el sexo y la edad son puntos significativos; aunque no explorados a fondo. De acuerdo con Muñoz y colaboradores, la dislipidemia etiológicamente tiene un comportamiento multifactorial (Muñoz-Hernández *cd.* 2009). Dentro de estos factores se encuentran: IP, edad, sexo femenino, carga viral elevada, duración de la terapia ARV e IMC elevado y asociación entre lipotrofia y bajo IMC, esquemas que incluyen estatinas, gravedad y duración de la infección por VIH. Sin embargo, en el presente protocolo de investigación se identificó una mayor prevalencia de este fenómeno en el sexo masculino con un 56%. Aunque la explicación para este fenómeno es desconocida, se puede aseverar que en el sexo femenino existe una mayor predisposición a manifestar alteraciones en las concentraciones séricas de lípidos debido a su carga hormonal aunado al uso de ARV, que se ven mayormente afectados en aquellos esquemas que contienen IP.

Otros factores que influyen de manera significativa son la edad pediátrica, nivel educativo y la duración de la terapia ARV. Respecto a estas variables diferentes autores muestran un promedio de edad de 11.1 y 5.5 años de exposición a ARV (Muñoz y *cd.* 2011). Ankit Sharma y colaboradores (2010) mencionan que la edad promedio fue de 10.2 años y el periodo de exposición de 7.7 años. En contraste con estos estudios, los valores aquí presentados son diferentes 10.4 ± 4.4 años promedio (primaria), con 2.6 años de exposición a ARV. Estos resultados ponen de manifiesto los diversos factores implicados en la fisiopatología de nuestros pacientes; a pesar que el 70% de los pacientes llevaban una dieta adecuada. Lo que nos indica que el 30% restante de estos pacientes conllevan en su estilo de vida (principalmente la dieta) un factor precipitante para la dislipidemia aunado a la exposición de la terapia ARV.

Referente a los pacientes que llevaron una dieta adecuada, en esta muestra se puede aseverar que probablemente existen otros factores de tipo ambiental (estilo de vida, ejercicio) o predisposición genética que pueden coadyuvar a la aparición de este fenómeno.

Como análisis novedoso se empleó un cuestionario para identificar el lugar de procedencia. Resultado de esto, se identificó que 70% de los pacientes provenían de un núcleo familiar establecido y el 30% provenían de casa de asistencia D.F. Asimismo se observó que de ambas procedencias resultó una fracción mínima de pacientes que llevaban una dieta no adecuada (16% núcleo familiar y 14% D.F.). Cabe mencionar que de estos pacientes algunos no tenían deseos de comer, la discusión del punto anterior aunque controversial puede aplicar para el hecho del estado emocional y falta de apetito observada en estos pacientes durante el desarrollo del protocolo.

De acuerdo con lo reportado por diferentes autores se estima una frecuencia de dislipidemia en pacientes con VIH en terapia ARV del 20 al 50% (UNAIDS and World Bank. Ginebra, 2010). En nuestra población estudiada se detectó una frecuencia de 77% lo cual contrasta con lo previamente reportado. Por otra parte, existen diferentes frecuencias reportadas de niveles séricos de colesterol, triglicéridos o un patrón mixto asociado a la terapia ARV. Nuestro estudio identificó una frecuencia de 10% de hipercolesterolemia, 39% de hipertrigliceridemia y un 29% de patrón mixto. Lanka y col. observaron dislipidemia en niños infectados por VIH en terapia ARV con IP, refiriendo que 47% tenía hipercolesterolemia y 65% hipertrigliceridemia. Dicho estudio encontró asociación entre el uso de IP y el desarrollo de dislipidemia, sin embargo, no reportaron un patrón mixto de dislipidemia. En nuestro grupo encontramos una asociación positiva  $> 1$  en pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, siendo esta asociación más crítica en pacientes con un patrón mixto de dislipidemia ( $> 2$ ). Por otra parte, en un grupo de estudio europeo de 477 niños y adolescentes infectados con VIH se describe una frecuencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en 27 y 21% respectivamente (no describen patrón mixto). Sánchez-Torres y col. observaron una frecuencia de hipercolesterolemia (57%) e hipertrigliceridemia (71.4%).

No obstante, el corte de laboratorio que emplearon para definición de hiperlipidemia estuvo por debajo de lo referido en estudios previos. Gutierrez Stella y cols reportaron una frecuencia de hipercolesterolemia 2% hipertriglicéridemia en un 30% y un patrón mixto en un 23%

Las diferencias previamente descritas pueden ser el reflejo de distintos factores involucrados, entre estos de acuerdo a lo observado en el presente protocolo se incluyen principalmente etnicidad y agente farmacológico ARV. Aunque el primero de ellos no sea claro (diversidad sociocultural), el segundo observado reside en los agentes farmacológicos involucrados. Por lo que de acuerdo a lo analizado y revisado en la literatura concordamos con la ocurrencia de dislipidemia y la terapia ARV con IPR más ITRAN (Lamivudina/zidovudina más lopinavir/ritonavir). Respecto a la combinación de estos fármacos ARV, se han modificado los esquemas de terapia ARV con la finalidad de disminuir este efecto metabólico. Entre estos tenemos a zidovudina por Abacavir para disminuir así los niveles elevados de triglicéridos y colesterol; por otra parte los IPR se cambiaron de atazanavir en lugar de lopinavir, en este trabajo se encontró que había 5 pacientes que utilizaban abacavir en lugar de zidovudina, pero aun así presentaban dislipidemias, debido a que los 5 también eran combinados con IPR (lopinavir/ritonavir) por lo que nos lleva a concluir que los IPR son los principales causantes de alteración en el perfil lipídico, dato comprobado estadísticamente mediante la multiplicación cruzada para razón de moños.

## CONCLUSIONES

La frecuencia identificada de dislipidemia (77%) en nuestra población de estudio es mayor al o previamente descrito (50%). Donde la hipertriglicéridemia fue la entidad lípida más predominante.

Existe una relación estadísticamente significativa entre el uso de fármacos ARV tipo IP y dislipidemia, específicamente la asociación positiva de estos dos fenómenos es 2 veces mayor en pacientes con patrón mixto de dislipidemia. Estos resultados se desprenden principalmente de la combinación de 4 ARV (IP+ITRAN) la zidovudina mas lopinavir/ritonavir, a pesar de un corto tiempo de exposición ( $2.6 \pm 1.1$  años).

Aunque el sexo femenino tiene una mayor predisposición a presentar dislipidemia, en el presente estudio se encontró una mayor prevalencia en el sexo masculino.

Se observó que la dieta no fue un factor ambiental influyente tanto para los pacientes de casa hogar DF y los de núcleo familiar establecido.

A pesar del diagnóstico de base y el uso de fármacos ARV se observaron parámetros normales acorde a la edad (peso, talla, perímetro cefálico, pliegue triquital, IMC).

De acuerdo con la cohorte analizada, el presente estudio de investigación sugiere una nueva implementación en el abordaje y manejo de estas alteraciones metabólicas en los pacientes pediátricos con VIH con la finalidad de prevenir complicaciones asociadas como el síndrome metabólico, resistencia a la insulina y eventos cardiovasculares.

## REFERENCIAS

1. Global Plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mother alive. Ginebra, ONUSIDA, 2011. ([Http://www.unaids.org/bdi/event/dit/the-global-plan.html](http://www.unaids.org/bdi/event/dit/the-global-plan.html), consultado el 25 de junio de 2013).
2. Triodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia and lipodystrophy: a 5-years cohort study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 2050-56.
3. Lainka A, Oezbek S, Falck M et al. Marked dyslipidemia in human immunodeficiency virus-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Pediatrics.* 2002; 110: 998-9.
4. Albert J, Fenny EM. Simple sensitive and specific detection of human immunodeficiency virus type 1 in dried specimens by polymerase chain reaction with nested primers. *J Clin Microbiol* 1996; 28: 1560- 1564.
5. Busch, Operskalski E, Mbsley J y cols. Factors influencing HIV type 1 transmission by blood transfusion. *J Infect Dis* 1996; 174: 26-33. Catálogo por la Biblioteca de la OMS Informe mundial: ONUSIDA Infecciones por el VIH prevención y control. Programas nacionales de salud Cooperación internacional.
6. Cavazza M, Correnti M. Determinación de la carga viral de VIH y su importancia clínica. *Rev Fac Med (MSAS-UCV)* 1999; 22: 11-5.
7. Cohen MS et al. (2011). Prevención de infección por VIH 1 con tratamiento antirretroviral temprano. *New England Journal of Medicine*, 365: 493–505.
8. Epidemiología de la infección por VIH: mecanismo de infección, diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH. En: Manual Práctico de la Infección por VIH en el niño (Copyright 1996, J.R. Prous, SA). Barcelona-Philadelphia: Prous Science, 1996: 3-34.
9. Krivine A, Firtion G, Cao K, Francocual C, Henriou JR, Lebon P, Fang G, Burger H, Gimson R y cols. Maternal plasma HIV-1 RNA level: a determinant and projected threshold for mother-to-child transmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 92: 12100- 12104.

10. Feigin, Cherry, Demmler-Harrison, Kaplan TEXTBOOK OF PEDIATRICS INFECTIOUS DISEASES Concepts in the immunopathogenesis of HIV, Philadelphia, Saunders 2009, Vol II.
11. José Alcami, Mayte Cárrias, Inmunopatogenia del síndrome de inmunodeficiencia humana, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Madrid España, Elsevier 2011 29(3): 216-226.
12. Muñoz-Fernández MA, Obregón E, Navarro J, Börner C, Gurbindo MD Relationship among virological, immunological and clinical parameters in Infants with vertically acquired human immunodeficiency virus (HIV-1) infection. Pediatric Research 1996; 40: 597-602
12. Stella Gutiérrez\*, Lic. Myriam De León, Dras. Leticia Cuñetti, Gabriela Gutiérrez, Lic. Verónica Gómez Dr. Jorge Quián, Dislipemia y lipodistrofia en niños uruguayos VIH positivos en tratamiento antirretroviral, Pédica de Seguimiento de Niños VIH SIDA del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina Universidad de la República, Universidad de Uruguay 2006; 22: 197-202
13. Leonard EG, McComsey GA Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. Pediatrics Infect Dis J 2003; 22: 77-84.
14. Wedekind C, Pugatch D Lipodystrophy syndrome in children infected with human immunodeficiency virus. Pharmacotherapy 2001; 21(7): 861-6.
15. Farley J, Gona P, Gai M, Cervia J, Oeske J, Seage G et al. Prevalence of elevated cholesteryl and associated risk factors among prenatally HIV-infected children (4-19 years old) in Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219C J Acquire Immune Snyder 2005; 38(4): 480-7.
16. Núñez-Cuadros E, Melado-Peña MJ, Rivera-Cuello M, Cerina Fernández M, Rñero-Pérez R, García-Hortelano M et al. Toxicidad de fármacos antirretrovirales en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 3). 2008; 68: 425-31.
17. Vacarezza M, Vázquez R, Savio E Alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes infectados por VIH Revista Médica Uruguay 2003; 19(1): 45-52
18. Gutiérrez S, Cuñetti L, De León M, Gómez V, Gutiérrez G, Quián J. Metabolic complications and lipodystrophy in HIV infected children receiving highly active antiretroviral therapy International AIDS Conference, 15 (Bangkok, Thailand, 11-16 Jul 2004).



19. Jaquet D, Lévine M, Ortega-Rodríguez E, Faye A, Polak M, Vilmer, et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS* 2000; 14: 2123-8.
20. Leonard EG, McCormey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatrics Infect Dis J* 2003; 22: 77-84.
21. Wedekind C, Pugatch D. Lipodystrophy syndrome in children infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 2001; 21(7): 861-6.
22. Rodán Y, Rosales A, Delis L, Castrillo M, Rineda A, Torres A, Silva M, Contreras K, Rojas N, Conrado S, Maldonado G, Mantilla P. Perfil Metabólico y factores de riesgo cardiovascular en pacientes venezolanos con tratamiento antirretroviral. *Bol Venez Infect Dis* 2008; 19(2): 122-123.
23. European Paediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS* 2004; 18: 1443-51.
24. Kamin D, Hadigan C. Hyperlipidemia in children with HIV infection: an emerging problem. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2003; 1: 143-50.
25. Martínez E, Arnáiz JA, Podzamczer D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *New England Medicine.* 2003; 349.
26. Hansen BR, Haugaard SB, Iversen J, et al. Impact of switching antiretroviral therapy on lipodystrophy and other metabolic complications: A review. *Scand J Infect Dis.* 2004; 36: 244-53.
27. Aurpibul L, Puthanakit T, Lee B, Mangklabruks A, Srisantana T, Srisantana V. Lipodystrophy and metabolic changes in HIV-infected children on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor based antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2007; 12: 1247-54.
28. Saves M, Raffi F, Capeau J, et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 1396-405.
29. National Institutes of Health. National Cholesterol Education Program, ATP III Guidelines. *A - A Gance Quick Desk Reference.* Bethesda, MD National Heart, Lung and Blood Institute; 2001.

30. Triodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia and lipodystrophy: a 5-years cohort study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 2050-56.
31. Bitnum A. Serum lipids, glucose homeostasis and abdominal adiposity: Distribution of protease inhibitor treated and naïve HIV infected children. *AIDS*
32. Polo AR, Galindo BMJ, Martínez CE, Álvarez DJ, Recomendaciones de GEAM SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*
34. Farley J, Gona P, O'rain M, Cervia J. Prevalence of hypercholesterolemia and associated risk factors among perinatally HIV infected children (4-19 Years) in PACTG 219C. 10th Conference of Retroviruses and opportunistic infections. Abstract 773. Boston, MA, USA: 2003.
35. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper D. Agonist prediction and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*
36. Mgouroux C, Gharakhari S, Salhi Y, Nguyen TH, Chevenne D, Capeau D. Diabetes, insulin resistance and dyslipidaemia in lipodystrophic HIV-Infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART). *Diabetes*
37. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balke HJ, Brabant G, Korner T, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 2010.
38. Vacarezza M, Vázquez R, Savió E. Alteraciones del metabolismo lipídico en Pacientes infectados por VIH. *Rev Méd Uruguay* 2011; 19(1): 45-52
39. Ceccato MGB, Bondo PF, Souza Neto A, Araújo FS, Freitas MF. Antirretroviral therapy-associated dyslipidemia in patients from a reference center in Brazil. *J Med Biol Res.* 2012; 44(11): 1177-1183.
40. López P, Cacedo Y, Consuelo L, Cortés C, Valenda A, Ramírez O et al. Alteraciones metabólicas con terapia antirretroviral altamente efectiva en Niños positivos para VIH. *Colombia Infección.* 2011; 13(4): 283-292
41. Carr A. HIV protease inhibitor-induced lipodystrophy syndrome. *AIDS rev* 1991: 29-36.
42. Flexner Ch. HIV protease inhibitors, *N Engl J Med* 1998; 3338 - 18 1281-1292

Cuadro 1. Datos sociodemográficos, antropométricos, clínicos y bioquímicos de la población pediátrica con VIH bajo tratamiento ARV con epidemia n=70.

Variab le	Pr omedi o ± (rango)	
Edad ( años)	9.8 ± 4.4 (2-17)	
Peso ( Kg)	32.9 ± 16.2 (13.4-79)	
Talla (cm)	125.7 ± 33.9 (88-174)	
IMC (kg/tal a <sup>2</sup> )	18.5 ± 5.2 (13.1-56.3)	
Perí metro cef álico (cm)	52 ± 2.4 (48-58)	
Perí metro tri cipital (cm)	16.7 ± 4.3 (12-23)	
Gucosa ( mg/ d)	86.5 ± 15.5 (64-142)	
Col ester d ( mg/ d)	180.5 ± 28.7 (95-271)	
Tri gli céridos ( mg/ d)	150.9 ± 36.1 (61-365)	
Tiempo exposi ción ARV ( años)	2.65 ± 1.1 (1-5)	
Variab le	n ( %)	
Sexo	Femeni no	33 (47)
	Mascu li no	37 (53)
Pr ocedenci a	Casa hogar D F	20 (30)
	Hogar	50 (70)
	Pri mari a	33 (47)
Ní vel de educaci ón	Secundari a	20 (28)
	Prepar at ori a	1 (2)
	Otra	16 (23)
Di eta	Adecuada	35 (70)
	No adecuada	21 (30)
Nú mero de fá r macos ARV empleados	3 fá r macos ARV	14 (20)
	4 fá r macos ARV	39 (56)
	5 fá r macos ARV	10 (14)
	6 fá r macos ARV	7 (10)
Combi naci ón de trat a mi ent o ARV	IP + I TRAN	37 (53)
	I TRAN + I TnAN	17 (24)
	I TRAN + I TRnAN + IP	16 (23)

Cuadro 2 Razón de morbilidad calculada en pacientes con hipercalcemia expuestos a fármacos ARV tipo I P de la clínica de M H del Hospital General de Tijuana.

		Col est er d	
		Casos	no casos.
A R V  T I	Expuest os	28	31
	No Expuest os	4	7

$$RM = \frac{28 \times 7}{4 \times 31} = \frac{196}{124} = 1.58$$

Cuadro 3 Razón de morbilidad calculada en pacientes con Hipertiglicéridemia expuestos a fármacos ARV tipo I P de la clínica de M H del Hospital General de Tijuana.

		Tri gi céri dos	
		Casos	Nb casos
A R V  T I D	Expuest os	43	15
	Nb expuest os	8	4

$$RM = \frac{43 \times 4}{8 \times 15} = \frac{172}{120} = 1.4$$

Cuadro 4. Razón de momios calculada en pacientes con patrón mixto expuestos a fármacos ARV tipo I P de la clínica de M H del Hospital General de Tijuana.

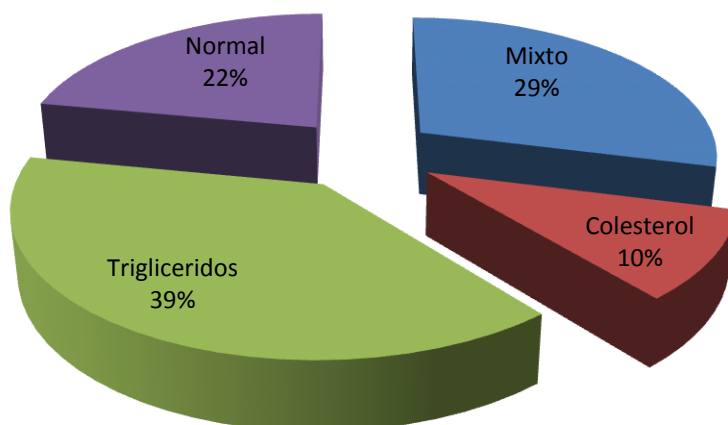
**Disipienda con patrón mixto**

		Casos	No casos
A	Expuestos		
R			
V		<b>45</b>	<b>12</b>
T	No expuestos		
I			
P		<b>8</b>	<b>5</b>

$$RM = \frac{45 \times 5}{8 \times 12} = \frac{225}{96} = 2.34$$

$$8 \times 12 = 96$$

Gráfica 1. Perfil lipídico en pacientes pediátricos del a dírica de VIH tratados con ARV del Hspital General de Tijuana.



Gráfica 2. Distribución de esquema de fármacos ARV en pacientes pediátricos de la clínica de VIH del Hospital General de Tijuana

