

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**ALTERACIONES METABÓLICAS ASOCIADAS A TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO**
DAVID TIMOTEO ARREAZA GONZÁLES

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
JUNIO 2016



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El(la) Doctor(a): David Timoteo Arreaza Gonzáles

Camé Universitario No.: 100022786

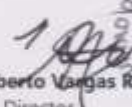
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de tesis **ALTERACIONES METABÓLICAS ASOCIADAS A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO**

Que fue asesorado: Dr. Roger Arturo Gil Córdón

Y revisado por: Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para junio 2016.

Guatemala, 30 de mayo de 2016


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala
Tels. 2251-5400 / 2251-5409
Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 25 de septiembre de 2014


Doctora
Ana Marilyn Ortiz Ruiz de Juárez
Coordinadora Docente de la Maestría de
Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Hospital General de Enfermedades
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Presente.

Doctora Ortiz Ruiz de Juárez:

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis titulado: "**ALTERACIONES METABOLICAS ASOCIADAS A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD EN EL PACIENTE PEDIATRICO**" perteneciente al doctor David Timoteo Arreaza Gonzáles; el cual ha sido **REVISADO** y **APROBADO** para su presentación.

Sin otro particular, de usted deferentemente.

Dr. Roger Arturo Gil Cordon
Infectólogo - Pediatra
Col. No. 8.867


Dr. Roger Arturo Gil Cordon
Asesor de Tesis
Departamento de Pediatría
Hospital General de Enfermedades
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Guatemala 25 de septiembre de 2014

Doctora

Ana Marilyn Ortiz Ruiz de Juárez, MSc
Coordinadora Docente de la Maestría de
Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Hospital General de Enfermedades
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Presente.

Doctora Ortiz Ruiz de Juárez:

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis titulado: **ALTERACIONES METABÓLICAS ASOCIADAS A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO.** Perteneciente al doctor David Timoteo Arreaza Gonzáles, el cual ha sido **REVISADO** y **APROBADO** para su presentación.

Sin otro particular, de usted deferentemente.



Dr. Oscar F. Castañeda Orellana MSc
MEDICO PEDIATRA
COLEGIADO No. 6,482

Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana, MSc
Revisor de Tesis
Departamento de Pediatría
Hospital General de Enfermedades
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

AGRADECIMIENTOS

A DIOS: Pues todo lo que soy, lo que hago, lo que tengo y lo que espero en el futuro viene de su mano debido a su inmensa bondad y misericordia.

A MI ESPOSA: Eva María Quijada Campos, por sus cuidados, su amor y toda la felicidad que me ha dado desde que la conocí y más dentro de nuestro matrimonio.

A MIS PADRES: Timoteo Arreaza Campos y Lilian González de Arreaza por sus incontables e incansables esfuerzos, su dedicación y su amor constante para que su hijo sea el profesional que ahora es.

A MI HERMANA: Elena Lilibeth Arreaza Gonzáles, por su ayuda, su preocupación y apoyo en mi carrera.

A MIS ABUELOS: Simeón González y María del Carmen Ordóñez, por sus consejos y ejemplo de vida que moldearon mi niñez y vida adulta.

INDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS	i
RESUMEN	ii
I. INTRODUCCIÓN.....	01
II. ANTECEDENTES.....	03
2.1 Virus de Inmunodeficiencia Humana.....	03
2.2 Antirretrovirales.....	06
2.3 Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA).....	10
2.4 Síndrome Metabólico asociado a TARGA.....	16
III. OBJETIVOS	30
3.1 General.....	30
3.2 Específico	30
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	31
4.1 Tipo y diseño de investigación	31
4.2 Unidad de análisis	31
4.3 Población y muestra	31
4.4 Selección de sujetos a estudio.....	33
4.5 Definición y operacionalización de las variables	33
4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos	33
4.7 Plan de procesamiento y análisis de datos	34
4.8 Alcances y límites de la investigación	35
4.9 Aspectos éticos.....	35
V. RESULTADOS	36
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	45
6.1 Conclusiones	48
6.2 Recomendaciones	49
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
VIII. ANEXOS	53

ÍNDICE DE TABLAS

• Tabla No. 1	36
• Tabla No. 2	36
• Tabla No. 3	37
• Tabla No. 4	37
• Tabla No. 5	38
• Tabla No. 6	38
• Tabla No. 7	39
• Tabla No. 8	39
• Tabla No. 9	40
• Tabla No. 10.....	40
• Tabla No. 11.....	41
• Tabla No. 12.....	41
• Tabla No. 13.....	41
• Tabla No. 14a.....	42
• Tabla No. 14b.....	42
• Tabla No. 15a.....	42
• Tabla No. 15b.....	43
• Tabla No. 16a.....	43
• Tabla No. 16b.....	43
• Tabla No. 17.....	44

RESUMEN

PALABRAS CLAVE: VIH, SIDA, Síndrome Metabólico, Terapia Antirretroviral de Gran Actividad, Dislipidemia, Hipertrigliceridemia, Hiperglicemia.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de las alteraciones metabólicas presentadas por los pacientes pediátricos que son medicados con terapia antirretroviral de gran actividad.

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio descriptivo, transversal, durante el período de noviembre de 2012 a junio de 2014, con un total de 69 pacientes protocolizados con SIDA, de la Consulta Externa de Infectología Pediátrica del Hospital General de Enfermedades. Se recopilaron los datos mediante una boleta, la cual fue llenada con los datos descritos en el expediente clínico del paciente, se midió la presión arterial según las recomendaciones de la National Health Lung and Blood Institute, se midieron talla, circunferencia abdominal y peso y se tomaron muestras de sangre para glucosa, triglicéridos y colesterol HDL con 9 horas de ayuno.

RESULTADOS: De 59 pacientes estudiados se presentó hipertrigliceridemia en el 55.9% y la dislipidemia por disminución de colesterol HDL en el 52.5% de los casos, se determinó que los esquemas más utilizados son de segunda línea, siendo la conjugación de 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y 1 inhibidor de la proteasa la combinación utilizada en el 53.6% de los casos. El antirretroviral más usado fue el lopinavir/ritonavir 95.4% de los pacientes.

CONCLUSIONES: La población pediátrica con Virus de Inmunodeficiencia Humana tratada en la consulta externa del Hospital General de Enfermedades del IGSS presenta características que la hacen vulnerable a las complicaciones metabólicas por el uso de antirretrovirales debido al largo tiempo de exposición a medicamentos y se hace necesaria su evaluación y tratamiento integral.

I. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es la manifestación más severa del espectro clínico de enfermedades causada por la infección con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y es definido como el desarrollo de infecciones oportunistas, neoplasias u otras manifestaciones que atentan contra la vida como resultado de una inmunosupresión progresiva inducida por el VIH.¹

Desde la primera descripción de la enfermedad, en 1981 por el Centro para Control de Enfermedades de los Estados Unidos ha tenido una distribución universal llegando a catalogarse como epidemia. En Guatemala, el primer caso se notificó en 1984, desde entonces se han notificado 10,382 casos de SIDA hasta marzo de 2007, de los cuales el 50% han sido diagnosticados en los últimos 3 años mediante el fortalecimiento institucional y de programas para tamizaje de VIH en grupos de alto riesgo. Actualmente, Guatemala, se cuenta entre los 6 países con más alta prevalencia por infección de VIH en América Latina.²

Los datos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) apuntan a que la infección por VIH aún no se ha estabilizado en Guatemala y que para el 2015 esperan notificar 123,000 casos de SIDA, debido a que hoy en día la tasa de subregistro de la enfermedad se estima entre un 50-70%.³

La población pediátrica no queda exenta de esta epidemia a nivel nacional, y de acuerdo a los datos del MSPAS en 2005 hubo 2,700 niños de 0-14 años con VIH y en 2015 la cifra llegará a 4,300.³

Desde 2001 se cuenta con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en Guatemala en forma institucional y gratuita en los hospitales nacionales aunque con problemas de abastecimiento y desde 2005 en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, si bien dichas opciones terapéuticas incrementan las expectativas de vida en los pacientes pediátricos con VIH, generan y potencian efectos metabólicos adversos, entre ellos dislipidemia, incremento de la presión arterial y resistencia a la insulina que conllevan finalmente a elevar el riesgo de enfermedades cardiovasculares en la edad adulta.⁴

La incidencia de esta problemática, llamada Síndrome metabólico relacionado con VIH/TARGA ha sido motivo de estudio intenso en varios países en población adulta, sin

embargo a nivel latinoamericano no se cuentan con estudios para indicar ni la prevalencia ni el comportamiento de esta complicación en la población pediátrica.

Aún esta porción de la población con VIH es vulnerable, ya que aunque pueden llegar a presentar cargas virales indetectables con el uso de TARGA los trastornos metabólicos y desgaste del endotelio causado por el propio virus y también por los antirretrovirales, ponen en riesgo su vida al inducir síndrome metabólico y enfermedad cardíaca aterosclerótica y diabetes mellitus en la adultez temprana.

En este sentido el cuidado del paciente con VIH ha progresado y debe progresar hacia el tratamiento integral de la persona y no sólo al combate de la infección, la compra de medicamentos y control de sus complicaciones, es una obligación ética en el actuar médico y es lo que la sociedad espera de la medicina. Es necesario centrarse en la persona, lo que implica la infección para ella y los cambios que ocurren a nivel metabólico también deben de ser, no sólo de interés, sino un motivo de estudio diligente por parte de la comunidad médica ya que su detección temprana y tratamiento oportuno hacen del problema vulnerable a métodos sencillos si se tiene la información adecuada para emprender las acciones necesarias, como realización de niveles séricos de perfil lipídico, glicemia y hormonas tiroideas y una buena evaluación clínica y antropométrica.

A nivel institucional esta investigación generará datos sobre el síndrome metabólico relacionado al VIH/TARGA en niños que vendrá a llenar un vacío teórico debido a que no se cuenta con estudios en el ámbito nacional y existen muy pocos a nivel internacional que aborden este tema en la edad pediátrica.

A través de los datos recabados se podrá reenfocar la atención que actualmente se brinda al paciente con VIH, pues una vez establecidos los factores de riesgo y edades a lo que esta entidad es más frecuente se puede elaborar una guía clínica para la detección temprana y el manejo del Síndrome Metabólico en la población pediátrica del IGSS.

II. ANTECEDENTES

2.1 Virus de Inmunodeficiencia Humana

2.1.1 Definición:

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es el estadio final de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), infección que fue reportada primeramente en adultos a los Centros de Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos en 1981 y el primer caso en niños fue documentado en 1982 y tras la investigación epidemiológica se concluyó que formaba parte de un nuevo grupo de virus denominada retrovirus, junto a los virus linfotróficos de células T humanas I y II.¹

Desde su tipificación ha sido considerado un problema de salud pública y motivo de constantes estudios, los cuales permitieron determinar su composición genómica, ciclo de vida, proteínas y mediadores enzimáticos que conllevaron al desarrollo de la terapia antirretroviral y por ende a una prolongación de la esperanza de vida para los pacientes con acceso a medicación y apego al tratamiento médico.¹

2.1.2 Estadios de la Infección por VIH

La primera definición de SIDA en niños fue publicada en 1985 por el CDC y fue revisado en 1994 para incluirla más avanzada tecnología de diagnóstico viral y se tomó un sistema de estadificación para la enfermedad por VIH que involucra tanto aspectos clínicos como inmunológicos (Tabla 1).⁶

Tabla A: Categorías Clínicas de Infección por VIH en Pediatría				
Estadios	N: No signos/ síntomas	A: Signos/ Síntomas leves	B Signos/ Síntomas moderados	C: Signos/ Síntomas severos
Sin evidencia de Supresión	N1	A1	B1	C1
Evidencia de supresión moderada	N2	A2	B2	C2
Supresión severa	N3	A3	B3	C3

Adaptado de: Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age; official authorized addenda: Human immunodeficiency virus infection codes and official guidelines for coding and reporting ICD-9-CM. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1994;43(RR-12):1–19.

El eje clínico está destinado para uso unidireccional en cualquier niño en particular, es decir, la gravedad de la enfermedad producto de N (asintomático), A (ligeramente sintomática), a B (moderadamente sintomática), a C (severamente sintomática), y luego la asociación de VIH a muerte. Clínica de la categoría C describe a los niños con las características que definen el SIDA, es decir, encefalopatía, infecciones oportunistas y enfermedades malignas, pero excluye neumonitis intersticial linfoide/hiperplasia linfoide pulmonar (LIP / PLH).⁷

Clínica categoría B describe a los niños con otras enfermedades asociadas al VIH por ejemplo, episodios aislados de bacteriemia, leiomiomas, los trastornos linfoproliferativos pulmonares, anemia, trombocitopenia) y excluye a los niños con un evento de categoría clínica C. En la categoría clínica A se describen los niños con dos o más enfermedades asociadas al VIH, a saber, linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, infecciones de las vías respiratorias o los medios de comunicación sinusitis / otitis, parotiditis y la dermatitis, y excluye a los niños con una categoría clínica C o el evento B . Clínica categoría N describe a los niños sin clínica de la categoría C, B o A.⁷

Tabla B: Categorías clínicas de VIH ⁶
<i>Categoría N: Asintomática</i>
Niños que no tienen signos o síntomas considerados como resultado de infección de VIH o quienes tienen sólo una condición listada como categoría A.
<i>Categoría A: Síntomas leves</i>
Niños con 2 o más de las siguientes condiciones pero ninguna de las condiciones listada en las categorías B y C:
Linfadenopatía (≥0.5 cms en más de dos sitios; nódulos bilaterales en un nivel anatómico pero no cuenta como dos sitios.
Hepatomegalia
Esplenomegalia
Dermatitis
Parotiditis
Infecciones respiratorias, sinusitis u otitis medias recurrentes y persistentes

Categoría B: Síntomas Moderadas

Niños que tienen síntomas que no están listados en la categoría A o C y que son atribuidos a infección por VIH.

Anemia (<8 g/dL), neutropenia (<1000/mm³ , or trombocitopenia (<100,000/mm³) que persisten ≥30 días

Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (episodio único)

Candidiasis orofaríngea persistente por >2 meses en niños mayores de 6 meses

Cardiomiopatía

Infección por citomegalovirus con inicio anterior al 1er mes

Diarrea recurrente o crónica

Hepatitis

Estomatitis por virus de herpes simple recurrente

Bronquitis, neumonía o esofagitis por herpes simple con inicio antes del 1er mes

Leiomioma

Complejo neumonía intersticial linfoide/ hiperplasia linfoide pulmonar

Nefropatía

Nocardiosis

Fiebre persistente >1 mes

Toxoplasmosis con inicio antes del 1er mes

Varicela diseminada

Categoría C: Síntomas Severos

Niños con cualquier condición listada en la definición de caso de SIDA en 1987 con excepción de LIP

Adaptado de: Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age; official authorized addenda: Human immunodeficiency virus infection codes and official guidelines for coding and reporting ICD-9-CM. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1994;43(RR-12):1-19.

La clasificación también toma en cuenta el conteo de leucocitos T CD4+ agrupados por grupo de edad que se muestra en la tabla 3.⁶

Tabla C: Categorías de Infección por VIH en Pediatría por conteo de T CD4+⁶

Estadios	Edad del niño					
	< 12 meses		1-5 años		6- 12 años	
	uL	%	uL	%	uL	%
Sin evidencia de Supresión	≥1500	≥25	≥1000	≥25	≥500	≥25
Evidencia de supresión moderada	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
Supresión severa	<750	<15	<500	<15	<200	<15

Adaptado de: Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age; official authorized addenda: Human immunodeficiency virus infection codes and official guidelines for coding and reporting ICD-9-CM. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1994;43(RR-12):1-19.

2.2 Antirretrovirales

2.2.1 Inhibidores de la entrada

2.2.1.1 Inhibidores de fusión

Los inhibidores de fusión representa la primera clase de los inhibidores de entrada para la cual no es un medicamento autorizado. Enfuvirtida es un péptido sintético que se une al dominio HR1 de la gp41, previene la formación de seis-hélice, y por tanto inhibe la fusión. La enfuvirtida está aprobado para su uso en adultos infectados con VIH y niños mayores de 6 años de edad o más cuya infección por el VIH no ha sido controlado por otros fármacos anti-VIH.⁷

2.2.2 Análogos Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa

Por medio de la fosforilación inhiben la transcriptasa inversa viral, compitiendo con el sustrato natural en el mismo sitio de unión de la enzima. Con su incorporación en el ADN proviral de nueva formación, además permite que la transcripción viral se termine antes de tiempo. Entre ellos se encuentran zidovudine (ZDV), didanosine (ddl), stavudine (d4T), lamivudine (3TC), abacavir (ABC), and emtricitabine (FTC).⁸

2.2.2.1 Zidovudina: ZDV está disponible en cápsulas, solución oral, tabletas, y las formas de infusión intravenosa. ZDV tiene buena biodisponibilidad oral (65%) y penetración en el SNC, con un suero vida media de 0,5 a 3 horas. Se metaboliza rápidamente en el hígado por glucuronidación y se elimina principalmente por glomerular filtración y activa secreción tubular. Los efectos adversos más frecuentes son granulocitopenia y anemia macrocítica, requiriendo a menudo las limitaciones de las dosis. Algunos médicos administran factores de crecimiento para contrarrestar estos efectos adversos. Otros efectos tóxicos incluyen miopatía sintomática, acidosis láctica, y hepatosteatosi.⁷

2.2.2.2 Didanosina: Se formula como una cápsula entérica con menos efectos secundarios gastrointestinales y debe ser administrado con el estómago vacío. Toxicidades más comunes son diarrea, dolor abdominal y náuseas. La frecuencia de toxicidades severas clínicas, pancreatitis y neuropatía periférica es dosis-dependiente. La acidosis láctica, los cambios de hepatomegalia grave con esteatosis, y trastornos visuales también han sido reportados con este antirretroviral.⁷

2.2.2.3 Estavudina: Los rangos de biodisponibilidad oral de 61 a 78 por ciento, y las concentraciones en el LCR rango de 16 a 97 por ciento de 2 a 3 horas tras la administración oral. En comparación con ZDV, d4T se relaciona con una mejor conservación de los linfocitos CD4 +. Se ha reportado toxicidad severa la cual incluye neuropatía periférica, pancreatitis, lipodistrofia y acidosis láctica.⁷

2.2.2.4 Lamivudina: Es un buen antirretroviral utilizado tanto en el tratamiento de SIDA como en Hepatitis B, su biodisponibilidad no es afectada por la alimentación.⁷

2.2.2.5 Abacavir: Posee buena absorción, no es afectado por la ingesta de alimentos es bien tolerado, y tiene buena in vivo e in vitro en potencia reducir la carga viral del VIH cuando se combina con otras artes agentes, un efecto importante aspecto clínico de este fármaco son reacciones de hipersensibilidad que se produce en aproximadamente el 5 por ciento de los pacientes a una media de 11 días después del inicio de este agente. Los síntomas incluyen fiebre, erupción cutánea, malestar general o cansancio, y síntomas gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.⁷

2.2.3 Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Nucleósidos

Su mecanismo de acción es similar al de los análogos inhibidores de la transcriptasa inversa, sin embargo, no requiere de fosforilación. El tenofovir es el primer medicamento de su clase aprobado en los Estados Unidos, su uso se limita a los adolescentes y adultos.⁷

2.2.4 Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósidos

Su mecanismo de acción se da mediante la unión directa a la enzima transcriptasa inversa, lo cual lo hace no funcional. Tres fármacos disponibles en esta clase han sido aprobados para su uso en los Estados Unidos: nevirapina (NVP), delavirdina y efavirenz (EFV). Su mayor desventaja es la rápida aparición de resistencia.⁷

2.2.4.1 Nevirapina: Ha sido utilizada para disminuir la transmisión perinatal del VIH. La reducción en el riesgo relativo de transmisión persiste a lo largo de 18 meses de edad. Se ha reportado hepatotoxicidad grave, necrosis hepática, e insuficiencia hepática tan pronto como 12 semanas de vida. El medicamento debe interrumpirse de forma permanente en niños o adultos que desarrollan sarpullido severo o exantema con sintomatología general y hepatotoxicidad.⁷

2.2.4.2 Efavirenz: Está aprobado para su utilización una vez al día, razón por la cual resulta atractivo para su uso en adolescentes y niños mayores. Además de la elevación de los niveles de transaminasas y la erupción cutánea, las alteraciones del sistema nervioso central, incluyendo somnolencia, insomnio, pesadillas, irritabilidad y depresión han sido reportados en las primeras 2 semanas de tratamiento. EFV ha sido reclasificado por la Food and Drug Administration como de categoría D del embarazo debido a que en modelos animales EFV se asoció con el paladar hendido y anencefalia.⁷

2.2.5 Inhibidores de la proteasa

Son péptidos relativamente pequeños que comparten características estructurales con los sustratos para la proteasa viral. Estas moléculas se unen e inhiben la proteasa viral, lo que impide la maduración del virus en un virión infeccioso. Estos medicamentos son extremadamente potentes en la reducción de cargas virales del ARN en plasma.⁸

Como clase, interactúan con el sistema hepático enzimático del citocromo P-450, e inducen su propio metabolismo. Así, el potencial de fármaco de interacciones medicamentosas es considerable.⁸

Los eventos adversos de su utilización incluyen las complicaciones metabólicas (dislipidemia, lipodistrofia, resistencia a la insulina, efectos gastrointestinales), la píldora mayor carga de con INTI o regímenes basados en NNRTI, y la palatabilidad de los pobres preparaciones líquidas. En la actualidad, son 10 los inhibidores de la proteasa aprobados para el tratamiento de la infección por el VIH de estos sólo 4 han sido aprobados para su uso en niños infectados por VIH: Ritonavir, lopinavir, saquinavir y amprenavir.⁷

2.2.5.1 Ritonavir: Es un potente inhibidor de la isoenzima citocromo P450 3A4 por lo que puede mejorar la biodisponibilidad y prolongar la vida media de eliminación de la mayoría de inhibidores de la proteasa con las cuales se coadministra. La dosis se eleva en intervalos cada 2-3 días para minimizar los efectos adversos comunes como náuseas y vómitos, otros efectos adversos incluyen parestesias, hiperlipidemia y lipodistrofia.⁷

2.2.5.2 Lopinavir/Ritonavir: Coformulación en la que el ritonavir actúa más como un potenciador farmacológico que como un agente antirretroviral mediante la inhibición del metabolismo de lopinavir y el aumento de la concentración plasmática de lopinavir. Actualmente, no está aprobado para su uso en neonatos y lactantes. Los ensayos clínicos están en curso para niños menores de 6 meses. Los principales efectos tóxicos son la diarrea, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, astenia y alteraciones lipídicas. El contenido de alcohol de 42,4 por ciento en esta formulación oral conduce a los síntomas de náuseas o vómitos, ya menudo puede ser superada con la entrega simultánea de alimentos con gusto fuerte.⁸

2.2.5.3 Nelfinavir: Se ha utilizado ampliamente en la población pediátrica. Está disponible en las formas en polvo comprimido y oral. Los efectos secundarios más comunes de NFV son la diarrea y la lipodistrofia.⁷

2.2.5.4 Amprenavir: Está contraindicado en niños menores de 4 años de edad, las mujeres embarazadas o pacientes con insuficiencia hepática o renal, por el gran contenido de propilenglicol en la solución oral. Por ser una sulfonamida se debe utilizar con precaución en pacientes con alergia conocida a sulfonamidas.⁷

Los eventos adversos con este medicamento incluyen intolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea), erupción cutánea que amenaza la vida (incluyendo Síndrome Stevens-Johnson), y la lipodistrofia.⁷

2.2.6 Inhibidores de la integrasa

En la unión a secuencias específicas en el ADN vírico, el VIH-1 integrasa cataliza dos etapas consecutivas durante la integración: 3'-procesamiento, la escisión endonucleolítica de los extremos 3' del ADNc y la transferencia de cadena, la ligadura de la viral 3'-OH ADNc termina con el fosfato de 5V-ADN de un ADN aceptor (cromosoma del huésped). Varios compuestos se han desarrollado para bloquear la integración en las diferentes etapas, y algunos están siendo evaluadas en fase II y fase III de ensayos clínicos humanos.⁷

Raltegravir es el primer inhibidor de la integrasa aprobado para su uso en los Estados Unidos, en combinación con otros agentes anti-VIH en adultos infectados con VIH. El elvitegravir se encuentra en fases avanzadas de estudio y su uso ha sido prometedor.⁷

2.3 Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA)

Consiste en la aplicación de al menos 3 fármacos antirretrovirales destinada a mejorar las tasas de supervivencia, el estado inmunitario, y la reducción de infecciones oportunistas.⁷

El tratamiento debe ser agresivo y emplear varios medicamentos tan temprano en el curso de la infección como sea posible para suprimir completamente la replicación viral, reducir el desarrollo de cepas virales resistentes, minimizar la toxicidad relacionada con la droga, y preservar la función inmunológica. Consideraciones específicas a la acogida infantil son las siguientes: (1) la gravedad clínica precoz de la enfermedad del VIH, la carga viral y el nivel de inmunosupresión, (2) la disponibilidad de formulaciones de fármacos apropiados y la dosificación, (3) farmacocinética único (composición corporal, la excreción renal, el metabolismo hepático, la maduración de la enzima), (4) régimen de la complejidad y a corto y largo plazo el potencial de toxicidad, (5) impacto del cambio de la terapia; (6) co-morbilidad que afectan a la elección del fármaco, (7) interacciones medicamentosas, y (8) la capacidad de los padres o el niño a que se adhieran a un régimen prescrito.⁷

El manejo de niños infectados con VIH en la actualidad recomienda la combinación agresiva de al menos tres medicamentos de por lo menos dos clases de fármacos para el tratamiento inicial de los niños infectados con VIH, los niños, niñas y adolescentes.⁹

Tabla D: Indicaciones del uso de Antirretrovirales por edad en los niños infectados por Virus de Inmunodeficiencia Humana⁹			
Edad	Síntomas relativos a VIH	Estudios virales/CD4	Recomendación
Todos	Eventos definitorios de SIDA	Ninguno	Tratar
< 12 meses	Asintomáticos Cualquier Síntoma	CD4 <25% Ninguno	Tratar
1-<4 años	Asintomáticos Síntomas leves	CD4 <20% CD4 < 20%	Tratar
≥4-12 años	Asintomáticos Síntomas leves	CD4 <15% CD4 <15%	Tratar
≥13 años	Asintomáticos Síntomas leves	CD4 <200 cel/mm ³ CD4 <200 cel/mm ³	Tratar
Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. October 26, 2006 1-126. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf .			

2.3.1 Regímenes de primera línea

2.3.1.1 Tratamiento antirretroviral desde el enfoque de Salud Pública

Con este enfoque muchos países simplifican y estandarizan los regímenes de antirretrovirales, este enfoque se ha sugerido para que los países seleccionen un número limitado de medicamentos de primera línea y medicamentos adecuados de segunda línea, reconociendo que los niños que no puedan tolerar o en quienes fallen los regímenes de primera y segunda línea requieran un seguimiento por médicos más experimentados. El uso de triple antirretroviral es el tratamiento estándar para la infección por VIH, a fin de lograr la mayor supresión de la replicación viral y detener la progresión de la enfermedad por VIH.¹⁰

El régimen sugerido es: 2 INTR + 1 INNTR

- Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa
 - Análogos timidina: Zidovudina, Estavudina

- Análogo citidina: lamivudina
- Análogo guanosina: abacavir
- Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa
 - Efavirenz, Nevirapina¹⁰

El escoger un régimen antirretroviral apropiado puede ser influenciado por: acceso a un número limitado de antirretrovirales adecuados para el tratamiento de jóvenes y niños menores, infraestructura de servicios de salud limitados (incluyendo recursos humanos) y presencia de varios serotipos de VIH.¹⁰

2.3.1.2 Lactantes y niños menores de 24 meses

El régimen de primera línea recomendado para niños y lactantes <24 meses sin exposición primaria materna o infantil a INNTR o en quienes la exposición es desconocida es iniciar con una triple terapia que contenga nevirapina. El esquema preferido es Nevirapina + Lamivudina + Zidovudina.¹⁰

En niños con exposición previa a nevirapina u otro INNTR se recomienda un régimen basado en Inhibidores de la proteasa, el esquema preferido es: Lopinavir/ritonavir, Lamivudina, Zidovudina.¹⁰

2.3.1.3 Niños mayores de 24 meses

El régimen de primera línea recomendado es de 2 INTR y 1 INNTR, con la contraindicación de usar efavirenz en niñas adolescentes >13 años, por el riesgo de teratogenicidad en el embarazo y en niños menores de 3 años.¹⁰

El uso de un régimen de 3 INTR puede ser considerado para inicio de tratamiento en situaciones especiales, como en niños menores de 3 años que reciban tratamiento antifímico con rifampicina. El régimen recomendado por la OMS de inicio es Zidovudina o Estavudina + Emtricitabina (>3 meses) o Lamivudina + Abacavir.¹⁰

Las guías de la OMS de 2011 promueven el abacavir entre los medicamentos preferidos de primera línea de los INTR debido a que la resistencia al abacavir no resulta en resistencia a los análogos timidina como Zidovudina o Estavudina, con orden preferencial por motivos de

costos en el orden siguiente: Zidovudina > Abacavir > Estavudina, haciendo un balance entre practicidad, costos y toxicidad.¹⁰

Actualmente 6 INTR (zidovudina, didanosina, lamivudina, estavudina, abacavir y emtricitabina) han sido aprobados por la FDA para niños <13 años, tenofovir fue aprobado por el FDA para uso en adolescentes ≥12 años y peso ≥ 35 kg. Las combinaciones de INTR que han sido estudiadas en niños incluyen:¹¹

- Zidovudina en combinación con abacavir, didanosina o lamivudina.
- Abacavir en combinación con lamivudina, estavudina o didanosina y
- Emtricitabina en combinación con estavudina o didanosina.¹¹

Las combinaciones alternativas de INTR incluyen:

- Zidovudina en combinación con abacavir o didanosina
- Didanosina en combinación con lamivudina o emtricitabina
- Tenofovir en combinación con lamivudina o emtricitabina¹¹

Los regímenes de triple INTR son atractivos para pacientes pediátricos como terapia inicial por su administración sencilla, disponibilidad de formulación líquidas, tolerancia demostrada y disminución de interacciones medicamentosas. Los siguientes regímenes han sido estudiados¹¹:

- Abacavir + lamivudina + zidovudina (régimen preferido)
- Estavudine + didanosine + lamivudine
- Estavudine + lamivudine + abacavir
- Didanosine + estavudine + abacavir¹¹

La nevirapina es el INNTR preferido en niñas adolescentes por el riesgo de un potencial efecto teratogénico de efavirenz durante el primer trimestre del embarazo al mismo tiempo la dosis apropiada de efavirenz en niños menores de 3 años no ha sido determinada por lo cual no está aprobado su uso en este rango de edad.¹⁰ El uso de INNTR reserva los inhibidores de la proteasa para usos futuros y confiere un bajo riesgo de dislipidemias y lipodistrofia que algunos agentes inhibidores de la proteasa. Adicionalmente, los regímenes basados en INNTR generalmente utilizan píldoras de menor dosificación comparados con regímenes basados en inhibidores de la proteasa.¹¹

La eficacia de los inhibidores de la proteasa ha sido demostrado en niños sin tratamiento previo con antirretrovirales, pero se busca preservar esta clase para regímenes de segunda línea, exceptuando a aquellos niños <24 meses que han sido expuestos a nevirapina u otros INNTR, tanto por vía materna durante la labor y parto o durante la lactancia para los cuales se recomienda lopinavir/ritonavir como parte del régimen de primera línea.¹⁰

Atazanavir/ritonavir puede ser usado en niños ≥6 años de edad, darunavir y fosamprenavir pueden considerarse como inhibidores de la proteasa alternativos para niños ≥6 años de edad, cuando se usan en combinación con dosis bajas de ritonavir.¹¹

2.3.2 Regímenes preferidos para situaciones especiales

Tabla E: Regímenes preferidos en situaciones especiales¹⁰	
Situación	Régimen
Anemia Severa	Nevirapina + 2 INTR (excepto zidovudina)
Niños <3 años tratados por Tuberculosis	Nevirapina + 2 INTR ó 3 INTR Zidovudina o Estavudina + (Lamivudina + Abacavir)
Niños >3 años tratados por Tuberculosis	Efavirenz + 2 INTR ó 3 INTR Zidovudina o Estavudina + (Lamivudina + Abacavir)
Adolescentes con Hepatitis B	Tenofovir + Emtricitabina ó Lamivudina + INNTR
Adaptado de: World Health Organization HIV/AIDS Program. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: Towards universal access. Recommendations for a public health approach: 2010 revision. Disponible en línea en www.who.int/hiv/pub/paediatric/infants2010/en/index.html . Consultado el 07 de abril de 2012.	

2.3.3 Falla terapéutica de regímenes de primera línea

Un cambio a medicación de segunda línea está recomendado si se observa una falla clínica, virológica o inmunológica.¹⁰

2.3.3.1 Falla clínica: Se define como la aparición de infecciones oportunistas u otras evidencias definatorias de SIDA después de al menos 24 semanas de tratamiento en niños con buena adherencia al mismo.¹⁰ Es el fallo que más debe llamar la atención para realizar las modificaciones pertinentes, entre los cuadros de alarma se encuentra: Deterioro en el desarrollo neurológico, falla de medro y enfermedades o infecciones severas o recurrentes.¹¹

2.3.3.2 Falla inmunológica: Es el desarrollo o regresión de marcadores inmunológicos ajustados para la edad después de al menos 24 semanas de tratamiento. Entre otros tipos de falla inmunológica se encuentran¹⁰:

- Respuesta inmunológica incompleta: Falla para mejorar los niveles de CD4+ $\geq 5\%$ en un niño menor de 5 años con inmunosupresión severa ($<15\%$) o ≥ 50 cel/mm³ en un niño ≥ 5 años con inmunosupresión severa (<200 cel/mm³)¹¹
- Declinación inmunológica: Disminución sostenida de 5% en porcentaje de CD4+ bajo el nivel previo a la terapia en cualquier edad o disminución en el conteo absoluto de CD4+ bajo el nivel previo a la terapia en niños ≥ 5 años.¹¹

2.3.3.3 Falla virológica: Se define como un conteo persistente de carga viral de 5,000 copias RNA/ml, después de al menos 24 semanas de tratamiento en un niño con buena adherencia.¹⁰ Entre este tipo se encuentra:

- Respuesta virológica incompleta: Disminución de $<1.0 \log_{10}$ copias de ARN VIH/mL de la línea inicial tras 8-12 semanas de terapia, >200 copias ARN VIH/mL tras 6 meses de terapia o repetidas ARN VIH más altas que el nivel de detección confirmado por la prueba más sensible tras 12 meses de terapia.
- Rebote virológico: Detecciones repetidas y subsecuentes de ARN HIV en plasma mediante reacción en cadena de la polimerasa ultrasensible tras la confirmación de niveles indetectables de carga viral.¹¹

2.3.4 Regímenes de segunda línea

Tabla F: Regímenes recomendados de segunda línea: inhibidores de proteasa + 2 INTR¹⁰					
Régimen de primera línea que falló	Componentes de segunda línea		Inhibidor de proteasa	Nivel de recomendación	Calidad de evidencia
2 INTR + 1 INNTR Zidovudina o estavudina	Abacavir+lamivudina O Abacavir+didanosina	más	Lopinavir/ ritonavir	Fuerte	Moderada
Conteniendo Abacavir	Ziduvudina+lamivudina O Zidovudina+didanosina		Lopinavir/ ritonavir	Fuerte	Alta
Triple INTR	Didanosina+efavirenz o nevirapina		Lopinavir/ ritonavir	Fuerte	Alta
Adaptado de: World Health Organization HIV/AIDS Program. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: Towards universal access. Recommendations for a public health approach: 2010 revision. Disponible en línea en www.who.int/hiv/pub/paediatric/infants2010/en/index.html . Consultado el 07 de abril de 2012.					

2.4 Síndrome Metabólico Asociado a TARGA

El síndrome metabólico en adultos se define como un conjunto factores de riesgo cardiovascular y para desarrollo de diabetes como la obesidad abdominal, dislipidemia, intolerancia a la glucosa y la hipertensión.¹²

Si bien el peligro asociado con la agrupación de los componentes del síndrome metabólico se ha demostrado en adultos, donde la presencia de tres o más componentes que aumenta significativamente el riesgo de muerte por enfermedad coronaria / infarto no fatal del miocardio y la nueva aparición de la diabetes.¹²

Los nuevos criterios de la International Diabetes Federation (IDF) para síndrome metabólico en niños, se resumen en la siguiente tabla:

Tabla G: Criterios de la IDF para Síndrome Metabólico¹²					
Grupo de edad	Obesidad	Triglicéridos	HDL-c	Presión Arterial	Glucosa
6-<10 años	≥ 90 percentil	---	---	---	---
10-16 años	≥ 90 percentil	≥ 150 mg/dL	< 40 mg/dL	PAS ≥130mmHg PAD ≥85mmHg	Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL o historia previa de DM2
> 16 años	Circunferencia abdominal ≥94 cms hombres ≥ 80 cms mujeres	≥ 150 mg/dL O tratamiento iniciado para Triglicéridos altos.	< 40 mg/dL hombres < 50 mg/dL mujeres o tratamiento para HDL-c bajo	PAS ≥130mmHg PAD ≥85mmHg o tratamiento previo por HTA	Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL o historia previa de DM2
Adaptado de: Zimmet P, Alberti K George MM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. <i>Pediatric Diabetes</i> 2007; 8: 299–306, p304.					

El tratamiento con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha comprobado que aumenta significativamente la esperanza de vida, sin embargo el síndrome lipodistrófico y lipoatrófico se ha reportado con mayor frecuencia en las poblaciones de individuos infectados por VIH tratados con terapia antirretroviral altamente activa, también se asocia con otras anomalías significativas metabólicas, incluyendo la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipemia.¹³

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes exactos al desarrollo de los cambios metabólicos en pacientes infectados por VIH están aún bajo investigación. Varios estudios han identificado defectos específicos en función de los adipocitos, como principales motores

en la patogénesis de algunas de las alteraciones metabólicas en estos pacientes. La lista de las citocinas secretadas de adipocitos, conocido como adipocinas, ha sido continuamente ampliado para incluir a las biomoléculas, como la adiponectina leptina, resistina, visfatina, apelina, proteína estimulante de la acilación, omentina y vaspina. Además de esto, el TNF- α , interleucinas derivadas de tejido adiposo, y las proteínas de fase aguda han sido también consideradas como adipocinas por algunos investigadores.⁴ El inicio o cambio de tratamiento antirretroviral se asocia con aumentos significativos en las medidas de lípidos múltiples, así como resistencia a la insulina.¹⁴

Tabla H: Diferencias entre el síndrome metabólico en pacientes con VIH y sin VIH⁴	
Pacientes con VIH	Pacientes sin VIH
Dislipidemia, hipertrigliceridemia, reducción de HDL inducida por TARGA especialmente por Inhibidores de la proteasa	Hipertrigliceridemia y dislipidemia causada por anormalidades metabólicas de las grasas.
Deficiencia de leptina y adiponectina inducidas por TARGA conllevan a resistencia a la insulina	Disminución de la lipoadiponectina conlleva a resistencia a la insulina y anormalidades en la glucosa sérica.
Lipodistrofia asociada a VIH, acumulación de grasa alrededor del cuello, región dorsal y abdominal.	Circunferencia abdominal aumentada por acúmulo de grasa.
<i>Modificado de: The Pathophysiology of HIV-/HAART-Related Metabolic Syndrome Leading to Cardiovascular Disorders: The Emerging Role of Adipokines. Experimental Diabetes Research.</i>	

2.4.1 Resistencia a la insulina

La resistencia de insulina se ha definido como "un estado (de una célula, tejido u organismo) en el que se requiere una cantidad mayor de lo normal de la insulina para producir una respuesta cuantitativamente normal", o como un estado existe una respuesta subnormal de disminución de la glucosa observada en una concentración conocida de insulina.¹³

La técnica de la pinza hiperinsulinémica euglicémica es el estándar de oro para la evaluación de la RI. Esta técnica consiste en la infusión intravenosa de insulina a una tasa fija y la simultánea administración intravenosa de glucosa a una tasa variable para conseguir la normoglucemia en estado estacionario El método más simple y práctica de diagnóstico es determinar la insulina en ayunas y los niveles de glucosa.¹³

El modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR), es decir, insulina en ayunas x glucosa en ayunas/22.5, ha sido utilizado por muchos para evaluar IR. Este método está estrechamente asociada ($R = 0,88$, $p < 0,0001$), con lo que se considera actualmente como el estándar de oro en la evaluación de la RI.¹³

Los efectos directos de la PI y los agentes nucleósidos de la transcriptasa inversa inhibidor, y los efectos indirectos de la adiposidad visceral y la pérdida de grasa periférica, con infiltración grasa del músculo y el hígado, explican en parte la resistencia a la insulina observada en la población infectada por el VIH.¹⁵

En un pequeño estudio no se observó indicios de trastornos de la glucosa en niños tratados con inhibidores de la proteasa, los cuales si se ven involucrados en dislipidemias.¹⁶

2.4.2 Rol de la adipocinas en el Síndrome metabólico asociado a TARGA

Un creciente cuerpo de evidencia apoya el papel emergente de adipocinas en la homeostasis metabólica y la aterosclerosis.⁴

La leptina, que fue la primera de las adipocinas identificado, influye en la ingesta de alimentos a través de efectos directos sobre el hipotálamo. Las acciones centrales de la leptina incluyen la homeostasis de la energía y la glucosa, las funciones reproductivas, y la inmunidad.⁴

El efecto de la TARGA en los niveles de leptina es objeto de controversia. En pocos estudios, la administración de TARGA se ha asociado con la lipodistrofia y hipoleptinemia, mientras que numerosos estudios han demostrado ningún efecto sobre la TARGA en las concentraciones de leptina. La discrepancia anterior se debe principalmente a los efectos diferenciales de la TARGA en la distribución de la grasa de la masa y no directamente a la leptina per se.⁴

La adiponectina, una adipocina bien estudiado, es secretada por las células grasas y se considera que ejercen un papel contrarreguladr en la aterogénesis, por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas y directa antiateroscleróticos propiedades.⁴ Pacientes VIH-1 positivos sin tratamiento previo debutan con los niveles de adiponectina suprimidas. Por otra parte, los pacientes tratados con TARGA, especialmente aquellos con

lipodistrofia, mostraron disminución gradual en los niveles séricos de adiponectina. Cabe destacar que en este subgrupo de pacientes, la hipoadiponectinemia inducida por TARGA se asoció con deterioro cardiovascular acelerado.⁴

Niveles elevados de resistina se han encontrado en pacientes infectados por VIH en comparación con personas no infectadas. Esa diferencia se atribuyó a los cambios metabólicos relacionados con la terapia HAART. Tal vez, el síndrome metabólico asociado a VIH / TARGA altera los mecanismos reguladores de la resistina, pero esta hipótesis requiere investigación adicional.⁴

Adipocinas recientemente descubiertas, como la visfatina, apelina y vaspina, han surgido como posibles mediadores de la interacción entre la EM y la aterosclerosis en pacientes infectados por VIH.⁴

2.4.3 Riesgo Cardiovascular en pacientes con VIH

La patogénesis de la miocardiopatía dilatada está relacionada con una gran variedad de posibles agentes etiológicos asociados con el VIH, incluyendo la infección miocárdica por el propio VIH, infecciones oportunistas, infecciones virales, respuesta autoinmune a infecciones virales, cardiotoxicidad por el tratamiento, deficiencias nutricionales, sobre expresión de citoquinas y muchos otros, los resultados de autopsias y biopsias muestran que los infiltrados de células inflamatorias son escasos y parcheados en el miocardio. Los viriones del VIH infectan los miocardiocitos y siguen una distribución parcheada.¹⁷

La introducción de regímenes de TARGA ha modificado de manera significativa el curso de la enfermedad del VIH, con tasas de supervivencia más largas y la mejora de la calidad de vida en personas infectadas con VIH esperados. Sin embargo, los primeros datos plantean preocupaciones acerca de que la TARGA se asocia con un aumento de enfermedad arterial periférica y coronaria.¹⁸

El VIH podría ser considerado como una infección viral capaz de generar riesgo de afecciones cardíacas al nivel del endocardio valvular y mural, como la endocarditis; del miocardio como la miocarditis intersticial, la miocardiopatía dilatada y neoplasias cardíacas como el sarcoma de Kaposi y el linfoma inmunoblástico de células B; lesiones del pericardio como la pericarditis aguda, el derrame pericárdico, el taponamiento cardíaco y la pericarditis constrictiva. También podría generar lesiones del endotelio coronario asociadas a la

aparición de un síndrome metabólico, con propensión hacia el desarrollo de hiperlipidemias y de aterosclerosis coronaria, por la introducción del tratamiento antirretroviral.¹⁷

En aproximadamente el 70% de pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática asociada a VIH hay predominio de Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I. La combinación de hibridación viral y la expresión aumentada de miocardio de MHC de clase I sugiere fuertemente un proceso autoinmune en el miocardio.¹⁸

Revisiones anteriores han observado una asociación entre la zidovudina y la miocardiopatía dilatada, tanto en adultos y niños.¹⁸

Estudios realizados en ratones transgénicos sugieren que zidovudina se asocia con la destrucción difusa del cardíacas ultraestructuras mitocondrial y la inhibición de la replicación del ADN mitocondrial. La acidosis láctica relacionada con la disfunción mitocondrial podría contribuir aún más en la disfunción de las células del miocardio.¹⁸

No se encontró asociación con alteraciones agudas o crónicas en la estructura del ventrículo izquierdo o de la función con la exposición perinatal a la zidovudina. Otros inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, como la didanosina y zalcitabina no parecen ya sea ni promover ni impedir la miocardiopatía dilatada.¹⁸

2.4.4 Síndrome de Reconstitución inmune

El VIH causa la desregulación inmune y la deficiencia inmunológica, uno o ambos pueden jugar un papel en la redistribución de la grasa. Podría ser debido a la reconstitución parcial inmune que se produce al inicio de la terapia, o puede haber una respuesta inmune anormal al tratamiento. Cuando los niveles de CD4 comienzan a regresar a la normalidad después de una terapia eficaz contra el VIH, el sistema inmunológico no está normalizado, algunos pacientes siguen experimentando una enfermedad oportunista.¹⁹

Es posible que tal vez un sistema inmunológico continúa siendo "activo", para responder al VIH que ya no es detectable, y ataque y mate a las células de la grasa subcutánea. Las células apoptóticas del adiposo subcutáneo ya no sirven como un depósito de almacenamiento viable para los triglicéridos y ácidos grasos libres. El tejido adiposo subcutáneo atrófico también puede liberar ácidos grasos libres, lo que podría encontrar su

camino al tejido adiposo visceral. La toxicidad mitocondrial debido a la medicación antirretroviral o el propio VIH podría dar lugar a la apoptosis de grasa. Muchos posibles explicaciones se plantean, pero se debe investigar aún para aclarar totalmente este fenómeno.¹⁹

2.4.5 Síndrome de Lipodistrofia asociada a TARGA

No fue sino hasta finales de 1990 que los médicos comenzaron a observar los cambios metabólicos y antropométricos en pacientes infectados por el VIH tratados con TARGA. La determinación de la prevalencia e incidencia del VIH / HAART lipodistrofia asociada es algo complicado, porque actualmente no hay un acuerdo universal sobre los criterios para su diagnóstico.¹⁹

El síndrome se presenta típicamente con redistribución de la grasa y los cambios antropométricos tras 10-18 meses de terapia con medicamentos antirretrovirales¹⁹.

En la cohorte de Aquitania (1999), en la que fueron tratados el 61% de los 581 pacientes con PI, la incidencia global de la mala distribución de grasa fue del 38%. Alguna forma de pérdida de grasa periférica se observó en el 90% de los pacientes, pero el 21% tienen un aumento del diámetro abdominal y el 10% de los pacientes tenían tanto la pérdida de grasa periférica y la acumulación de grasa central. Por lo menos una alteración metabólica en el 54% de los pacientes, el 51% de los hombres y el 45% de las mujeres tenían algún tipo de anomalía en los lípidos o glucosa.¹⁹

La mediana del tiempo de inicio puede variar de acuerdo a la terapia antirretroviral específica utilizada, el tiempo es más corto para los que tomaban inhibidores de la proteasa ritonavir, el saquinavir y, en comparación con indinavir o nelfinavir.¹³

Estos factores de riesgo incluyen: la exposición a inhibidores de la proteasa, la duración de tratamiento los inhibidores de la proteasa y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósidos, aumento de la edad, género, duración y severidad de la enfermedad del VIH, la carga viral, el tiempo desde la reversión de la progresión clínica de la infección por el VIH, y cambios extremos en el índice de masa corporal.¹³

La acumulación de grasa puede ser vista alrededor del cuello, la región dorsocervical como "joroba de búfalo", el abdomen, y el tronco o de depósitos de grasa subcutánea, es decir, los lipomas, particularmente en el área dorsocervical. Estos hallazgos pueden ser simétricos o asimétricos, una redundancia de los pechos también ha sido observada.⁴

Los cambios en la forma del cuerpo estigmatizan a los pacientes y puede interferir con la adherencia al tratamiento. Además, la ansiedad de los pacientes con respecto a riesgos a largo plazo esquelético y cardiovascular pueden interferir con el apego al tratamiento.¹⁵

Aunque es difícil aislar el efecto de los cambios de hábito corporal solo en la calidad de vida en pacientes con VIH, una angustia significativa de la imagen corporal se asocia con la mala distribución del tejido adiposo.¹⁵

2.4.6 Dislipidemia

La asociación de dislipidemia con muchos regímenes antirretrovirales y, especialmente, inhibidores de la proteasa ha sido bien establecida.⁴

Los posibles mecanismos de la dislipidemia asociada a inhibidores de la proteasa son (a) la inhibición del elemento regulador de unión a proteína-1 (SREBP-1), (b) aumento de la formación de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y reducción de la actividad de la lipoproteín-lipasa, y (c) cambios en la movilización de las reservas de lípidos.⁴

Se ha demostrado que el aumento de HDL y la disminución total-HDL colesterol se asocia con aumento de CD4% y factor de crecimiento similar a la insulina -1, lo que aumentó a niveles normales.¹⁴

Los regímenes de tratamiento antirretroviral que incluía un inhibidor de la proteasa y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido se asociaron con mayores incrementos en la proporción de colesterol total, colesterol HDL que los regímenes que contenían inhibidores de la proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido.¹⁴

2.4.7 Hígado graso

Enfermedad del hígado comórbida es común en pacientes con VIH, y la presencia de hígado graso puede ser causada y / o exacerbada por la infección concomitante virus de la hepatitis, el uso de ciertos medicamentos antirretrovirales, inflamación crónica y alteraciones metabólicas.¹⁵

Los pacientes con VIH y la dislipidemia tienen mayor resistencia a la insulina, y la mayor cantidad de grasa intrahepática y el IVA en comparación con los pacientes con VIH sin dislipidemia o los controles normales, aun cuando la masa total de grasa corporal es comparable.¹⁵

La resistencia a la insulina altera la insulina a partir de la supresión de la lipólisis de los triglicéridos en las tiendas de tejido adiposo visceral que conducen a aumento de la liberación de ácidos grasos libres.¹⁵

El aumento de ácidos grasos libres en la circulación portal podría dar lugar a una retención neta de lípidos en los hepatocitos o esteatosis, que a su vez podría contribuir a la resistencia a la insulina sistémica.¹⁵

Además, la oxidación de ácidos grasos libres estimula la gluconeogénesis y la producción de glucosa hepática y por lo tanto favorece la resistencia a la insulina¹⁵.

2.4.8 Alteración en el metabolismo óseo

Alteraciones en el metabolismo de los huesos representan otra complicación sutil, pero potencialmente perjudiciales de la terapia TARGA²⁰.

La Organización Mundial de la Salud define a la osteopenia como en puntuación de más de -2,5 y menor que -1 y la osteoporosis, como en el score de -2.5. La importancia clínica de la puntuación T es el valor predictivo del riesgo de fractura²⁰.

La prevalencia y la etiología de la disminución de la densidad mineral ósea en los pacientes infectados por VIH no se conoce completamente. Históricamente, el reconocimiento de la disminución de la densidad mineral ósea en los pacientes infectados por el VIH se correlaciona con la introducción de la terapia TARGA.

La mayoría de los pacientes infectados por VIH con disminución de la densidad mineral ósea son asintomáticos.²⁰

El bajo peso antes de la terapia antirretroviral y el lactato sérico elevado fueron independientes vinculados con disminución de la densidad mineral ósea.

Como ya se ha discutido muchos investigadores creen que el resultado de hiperlactatemia ITIN interfiere con la función mitocondrial. En apoyo de esta hipótesis, la osteoporosis se ha descrito como la única manifestación clínica de la enfermedad mitocondrial en individuos del sexo masculino, algunos de los cuales tenían hiperlactatemia asintomática.²⁰

2.4.9 Retardo en el Crecimiento

El retraso del crecimiento asociado con la infección por VIH es exclusivo de la población pediátrica. El retraso del crecimiento es anterior a la introducción de la terapia TARGA.²⁰

Los niños vírgenes a la TARGA presentan disminución de masa libre de grasa, pérdida de masa muscular y disminución del crecimiento lineal.²⁰

La terapia eficaz en esta población correlacionada con la velocidad de crecimiento y mejora de la ganancia de peso. No respondedores virológicos no mostraron un mayor crecimiento con la terapia.²⁰

Se ha documentado el uso seguro y eficaz de los anabólicos esteroides oxandrolona durante 3 meses en niños infectados por VIH con disminución de la masa corporal magra. Este esteroide fue elegido debido a sus efectos mínimos sobre la virilización y la edad ósea.²⁰

Hiperlactatemia y osteopenia en última instancia, puede limitar el crecimiento. Grandes cohortes longitudinales se deben seguir para determinar las verdaderas consecuencias a largo plazo de estas alteraciones metabólicas en la estatura adulta y el peso.²⁰

2.4.10 Anomalías Endocrinas

Las anomalías en la función endocrina se han reportado en niños infectados con VIH y puede perjudicar el crecimiento. El hipotiroidismo y la insuficiencia suprarrenal se asocian con un crecimiento pobre.²¹

Deficiencia de GH lleva a la falta de crecimiento, debido a la falta de producción de GH estimulada de factor de crecimiento insulínico tipo 1.²¹

Disminuciones sutiles en los niveles hormonales basales y hormona estimulante de la tiroides se han observado en niños con VIH.²¹

En contraste, la función tiroidea ha sido reportada normal por otros investigadores. En general, no se encontraron datos convincentes que los niños con el VIH son particularmente susceptibles a la disfunción de la tiroides o que la disfunción tiroidea es un importante contribuyente a la falta de crecimiento en esta población.

La insuficiencia suprarrenal es una complicación bien conocida de VIH / SIDA, lo que puede deberse a la infección por citomegalovirus u otros procesos infiltrativos¹⁹.

Un aumento en la razón de dehydroepiandrosterona/cortisol se encontró en los niños con VIH en comparación con los niños no infectados, lo que lleva a los autores especulan que estas alteraciones podrían ser responsables de las alteraciones del crecimiento y los cambios de composición corporal.²¹

2.4.11 Estrategias actuales de manejo y el futuro

IR y anomalías homeostasis de la glucosa: Aunque los estudios específicos de la dieta de intervención no están disponibles, asesoría nutricional es importante en estos pacientes. Debido a que la Diabetes Mellitus y la intolerancia a la glucosa en ayunas son los diagnósticos que se caracterizan por resistencia a la insulina, el uso de sensibilizantes a la insulina como la metformina y las tiazolidinedionas (TZD) pueden atacar específicamente el mecanismo subyacente de la enfermedad en adultos.¹³

La Metformina suele utilizarse en pacientes con resistencia a la insulina dando como resultado una reducción de peso modesta, y se ha demostrado que disminuye la insulina plasmática, triglicéridos y colesterol LDL.¹³

Además, la metformina es bien tolerada, con pocos efectos secundarios, pero pese a que los primeros estudios apoyan el uso de metformina en personas con lipodistrofia asociada a VIH, los estudios de intervención a más largo plazo son necesarios para evaluar aún más su eficacia y seguridad.¹³

Estudios recientes han demostrado que las tiazolidinedionas aumentan las concentraciones y la expresión de adiponectina, lo que podría explicar la mejora en la sensibilidad a la insulina asociada con su uso.¹³

Las mejoras observadas en la distribución de la grasa corporal, sensibilidad a la insulina y los lípidos séricos, merecen una mayor investigación. Los estudios en curso están siendo realizados para determinar la seguridad a largo plazo y la eficacia del uso de esta clase de medicamentos en el tratamiento de la lipodistrofia y el síndrome metabólico asociados a VIH/TARGA.¹³

Dislipidemia asociadas a lipodistrofia: Terapias no farmacológicas, tales como la intervención dietética son el paso inicial en el tratamiento de las alteraciones lipídicas asociadas a la lipodistrofia por VIH¹¹. Las dietas ricas en ácidos grasos omega-3, los ácidos grasos esenciales que se encuentran en el aceite de pescado y ácidos grasos mono y poliinsaturados, que se encuentran en las nueces y el aceite de oliva, han demostrado beneficiar a algunos pacientes no infectados por el VIH con hipertrigliceridemia, aunque no se tienen estudios de intervención dietética en sujetos infectados con VIH.¹³

El ejercicio también puede ayudar, por ejemplo, el ejercicio más dieta estructurada disminución del colesterol total y triglicéridos en un 11% y 21%, respectivamente, en pacientes infectados por VIH.²²

Tanto atorvastatina y simvastatina a dosis altas, han demostrado algún efecto superior en la reducción de los triglicéridos en suero en comparación con los otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Es importante recordar que la farmacocinética de estos medicamentos es alterada de forma variable cuando se coadministra con algunas de las terapias antirretrovirales, en especial con los inhibidores de la proteasa al ser ambos metabolizados por medio del citocromo P-450 hepático.¹³

En los pacientes no infectados por VIH, los fibratos parecen menos eficaces que las estatinas en la prevención de eventos cardiovasculares. En general, tanto los fibratos y estatinas en monoterapia tiene un efecto moderado sobre los lípidos plasmáticos, con una buena tolerabilidad. La combinación de estatinas con fibratos se debe usar con cuidado, debido al riesgo potencial de toxicidad del músculo esquelético.²²

El uso concomitante con estatinas y la terapia de inhibidores de proteasa obliga a la adhesión estricta a una monitorización regular de la bioquímica hepática.¹³

Los derivados del ácido fíbrico, como el clofibrato, fenofibrato y gemfibrozil, no parecen interactuar con agentes antirretrovirales. Esta es quizás la mejor clase de agentes reductores de lípidos para el tratamiento de la hipertrigliceridemia y colesterol HDL bajo, que son las anomalías lipídicas primarias asociadas con la lipodistrofia por VIH.¹³

Ezetimiba inhibe la absorción intestinal de colesterol, sin el metabolismo a través de la vía de la CYP3A4. En monoterapia, ezetimiba puede reducir el colesterol LDL en un 20% o más. Ezetimibe puede ser útil en el tratamiento de pacientes con VIH estatinas intolerantes o seriamente dislipidémicos que no están en niveles lipídicos objetivo.²²

Otras terapias hipolipemiantes utilizadas en los no infectados por el VIH pueden no ser adecuadas para los pacientes infectados por VIH.¹³

2.4.12 Cambio de régimen antirretroviral y su efecto a nivel metabólico

Algunos estudios han evaluado el efecto de la sustitución de un IP (regularmente ritonavir) por otro (por ejemplo, indinavir o nerfinavir) en un determinado régimen antirretroviral. Sin embargo, la determinación de la función precisa de PI sobre los efectos secundarios metabólicos ha sido difícil de estudiar ya que todos estos estudios carecen de grupos de control y proporcionan poca o ninguna información sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.¹⁶

En los últimos 2 años, datos importantes se han publicado que demuestra las diferencias en los perfiles de lípidos entre los inhibidores de la proteasa individuales, principalmente en pacientes que cambian de lopinavir / ritonavir a atazanavir / ritonavir o atazanavir sin potenciar. En un estudio de 15 hombres infectados con VIH y mujeres con dislipidemia y/o hiperinsulinemia, el cambio de lopinavir / ritonavir a atazanavir / ritonavir resultó en mejoras significativas en la media de triglicéridos.²³

Datos recientes demuestran algún beneficio de cambiar zidovudina o estavudina a regímenes con tenofovir. Los cambios observados a esquemas de tenofovir o tenofovir/emtricitabine han mejorado el colesterol total y/o los niveles de triglicéridos, también se han observado mejoras en LDLc.²³

Prevenir el desarrollo de resistencia a la insulina en pacientes con niveles normales de glucosa y / o progresión de la prevención de la diabetes franca en pacientes con elevaciones

de glucosa en la línea de base o de resistencia a la insulina es importante para minimizar el riesgo cardiovascular en pacientes infectados por VIH.²³

Los resultados contradictorios se han reportado sobre la contribución de los IP específicos para el desarrollo de resistencia a la insulina en los pacientes en tratamiento antirretroviral. Stanley y sus colegas demostraron mejorar los niveles de glucosa en ayunas significa que las 24 semanas tras el cambio a atazanavir / ritonavir en lopinavir / ritonavir. Hay un mínimo de datos sobre los efectos del cambio dentro de la clase INTI en la resistencia a la insulina.²³

El cambio de nevirapina a efavirenz puede tener efectos beneficiosos sobre 10 años en la puntuación de riesgo Framingham.²³

2.4.13 Nuevos abordajes

La hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) fue aprobado para el tratamiento del Síndrome de Desgaste asociada a VIH en 1996. Aunque no se ha observado deficiencia de hormona de crecimiento en pacientes con VIH /TARGA lipodistrofia asociada, la reducción en el total corporal y la masa grasa visceral después de la administración de rhGH (9,5 mcg / kg/ d) a los no infectados por el VIH con obesidad abdominal ha llevado a la investigación de la terapia con rhGH en pacientes infectados por VIH con lipodistrofia.¹³

Los primeros estudios con dosis farmacológicas de rhGH (4-6 mg / día) mostraron una mejora en la redistribución de la grasa corporal con una disminución media del en la masa grasa del tronco o la disminución de la circunferencia abdominal, sin embargo, empeoran la tolerancia a la glucosa en los sujetos tratados con rhGH.¹³

III. OBJETIVOS

3.1 General:

3.1.1 Determinar la prevalencia de alteraciones metabólicas asociadas a terapia antirretroviral de gran actividad en los niños de 18 meses a 15 años tratados en la consulta externa de infectología del Hospital de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en el período de enero de 2013 a junio de 2014.

3.2 Específicos:

3.2.1 Determinar las características epidemiológicas de sexo, edad y procedencia en la población en estudio.

3.2.2 Describir el esquema antirretroviral que más se usó en la población a estudio.

3.2.3 Señalar el parámetro de laboratorio sérico en el perfil lipídico y química sanguínea que se altera más frecuentemente en la terapia antirretroviral.

3.2.4 Identificar el parámetro clínico que se altera más frecuentemente en el tratamiento antirretroviral.

3.2.5 Establecer el componente antropométrico que se altera con más frecuencia durante la terapia antirretroviral.

3.2.6 Establecer la relación las complicaciones metabólicas y los antirretrovirales utilizados con más frecuencia.

3.2.7 Describir si existe diferencia en el apareamiento de alteraciones metabólicas en glicemia, triglicéridos y colesterol HDL entre esquemas de terapia antirretroviral.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo y diseño de estudio

Descriptivo de corte transversal

4.2 Población y Muestra

4.2.1 Población

Todos los pacientes de ambos sexos comprendidos entre los 18 meses y los 15 años con terapia antirretroviral con seguimiento en la consulta externa de Infectología pediátrica, del 01 de noviembre del 2012 al 30 de junio del 2014

4.2.2 Marco Muestral

La lista de pacientes se obtuvo del libro de registro de consulta externa de Infectología pediátrica del Hospital General de Enfermedades.

4.2.3 Muestra

Debido a que el número total de los pacientes es pequeño aplicar una técnica de muestreo daría un total no significativo, por lo cual se tomó la totalidad de los pacientes.

4.3 Unidad de Análisis

4.3.1 Unidad primaria de muestreo

Pacientes que asistieron a la consulta externa de Infectología Pediátrica del Hospital General de Enfermedades con diagnóstico de SIDA.

4.3.2 Unidad de análisis

Datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos registrados en el instrumento diseñado para el efecto.

4.3.3 Unidad de información

Padres o encargados de los pacientes que asistieron a la consulta externa de Infectología Pediátrica del Hospital General de Enfermedades con diagnóstico de SIDA, y sus datos clínicos, antropométricos y epidemiológicos.

4.4 Selección de los sujetos de estudio

4.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos de entre 18 meses y 15 años con diagnóstico de VIH SIDA que asistieron a la consulta externa de Infectología pediátrica del Hospital General de Enfermedades del IGSS en el período de tiempo comprendido del 01 de noviembre del 2012 al 30 de junio de 2014 y que son medicados con terapia antirretroviral de gran actividad.

4.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que estén con profilaxis para VIH
- Pacientes clasificadas como exposición perinatal a VIH

4.5 Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición	Instrumento
Alteraciones metabólicas asociadas a VIH	Conjunto de factores de riesgo cardiovascular y para desarrollo de diabetes como la obesidad abdominal, dislipidemia, intolerancia a la glucosa y la hipertensión en individuos infectados por VIH tratados con terapia antirretroviral altamente activa	Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL ó Circunferencia abdominal ≥ 90 percentil para la edad ó HDL-c < 40 mg/dL en ayunas ó Triglicéridos >150 mg/dL en ayunas ó Presión arterial sistólica y/o diastólica >95 percentil para género, edad y talla.	Cuantitativa	Métrica discreta	Boleta de Recolección de datos
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Meses de vida	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
Sexo	Especialización de organismos para su	Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal	Boleta de Recolección

	reproducción				de datos
Terapia antirretroviral	Aplicación de al menos 3 fármacos antirretrovirales destinada a mejorar las tasas de supervivencia, estado y reducción de las infecciones oportunistas.	Basada en IP's Basada en INNTR Basada en INTR	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
SIDA	Infección por el Virus de Inmunodeficiencia humana en su etapa terminal.	Caracterización clínica (A, B, C) y nivel de CD4 (1, 2, 3)	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Antropometría	Medición de los segmentos del cuerpo del hombre	Índice de Masa Corporal Circunferencia abdominal	Cuantitativa	Métrica continua	Boleta de recolección de datos

4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos:

4.6.1. Técnica:

Los datos fueron recabados del expediente médico por medio de una boleta de recolección de datos de respuestas listadas, diseñado para el efecto

4.6.2. Procedimientos:

Tras la aprobación del protocolo se validó el instrumento con 5 pacientes y sus padres. La recolección de datos inició con un proceso previo a la llegada a la consulta externa mediante la preparación de papelería (boleta de recolección de datos y órdenes de laboratorio) y disposición ordenada en fólderes individuales con el nombre del paciente y número de afiliación para evitar confusión en el tiempo limitado que se tiene en la consulta externa procedimiento realizado por el investigador.

Al llegar a consulta externa, los pacientes fueron pesados y medidos y se les tomó la presión arterial tras estar sentados 3 minutos con los pies sobre el suelo con la longitud de manguito sugerido a su edad el cual fue proporcionado y realizado por el

investigador, posterior se les dió la indicación a los padres sobre los estudios paraclínicos que fueron realizados y sobre el ayuno obligatorio de al menos 9 horas previo a la toma de muestra fechados para el día en el cual son citados para toma rutinaria de niveles de CD4, CD8 y carga viral.

4.6.3. Instrumentos:

Boleta de respuestas listadas, redactada en 5 secciones: datos generales, datos de la enfermedad, datos antropométricos, clínicos y de laboratorio, la cual se puede consultar en la sección anexos.

4.7 Plan de Procesamiento y análisis de datos

4.7.1 Plan de Procesamiento:

Los datos individuales fueron vertidos en una base de datos diseñada para el propósito con el paquete estadístico Epi Info versión 3.5.1

4.7.2 Plan de Análisis:

Las variables fueron analizadas por medio de tablas cruzadas de 2x2 estableciendo las diferencias estadísticamente significativas entre grupos mediante análisis de Ji cuadrado, ajustando los niveles de confianza del 95%.

4.8 Alcances y límites de la investigación

4.8.1 Alcances:

Por medio de la presente investigación fueron otorgados datos de pacientes pediátricos originarios de distintos sitios de la República de Guatemala al ser el Hospital General de Enfermedades, sitio de referencia a nivel nacional de casos de SIDA permitiendo además la facilidad de monitorear los componentes metabólicos que deben ser analizados al emplear una Terapia Antirretroviral de Gran Actividad, además permite la primera aproximación al problema a nivel centroamericano en el campo de pediatría.

4.8.2 Límites:

La principal limitante fue condicionada porque los criterios empleados en pediatría no definen al síndrome metabólico en niños menores de 10 años, así también, es escasa

la literatura que reporte tablas de valores normales de circunferencia abdominal para población pediátrica latinoamericana, los utilizados en la investigación fueron tomados de un estudio que compara los valores de circunferencia abdominal de niños mexicanos con la de los niños americanos propuesta por The National Health and Nutrition Examination Survey III, siendo este el que reúne mayor peso de evidencia y el recomendado por la International Diabetes Federation por ser una población que se parece en características antropométricas a las latinoamericanas.

4.9 Aspectos éticos:

Es un estudio de categoría I en el cual se aplicó las normas de la ética al tomar la información de los pacientes y no son citados por su nombre. Durante la investigación no se realizaron intervenciones farmacológicas o quirúrgicas que pudieran amenazar la integridad del paciente, salvo las extracciones de sangre en el paciente que son parte de los exámenes rutinarios en quienes son medicados con terapia antirretroviral para vigilar las posibles complicaciones metabólicas vinculadas a su utilización por lo que se hizo innecesario la realización de una hoja de consentimiento informado.

V. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Tabla No. 1

Edad de los pacientes en tratamiento antirretroviral

Edad	Frecuencia	Porcentaje
<2 años	6	8.70%
2-5 años	15	21.74%
5-10 años	22	31.88%
10-15 años	26	37.68%
Total	69	100.00%

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 2

Sexo de los pacientes en tratamiento antirretroviral

Edad	Masculino	Femenino	Total
<2 años	4	2	6
2-5 años	8	7	15
5-10 años	10	12	22
10-15 años	14	12	26
Total	36	33	69

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 3

Lugar de procedencia de los pacientes en tratamiento antirretroviral

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Guatemala	25	36.23%
Escuintla	19	27.54%
Suchitepéquez	6	8.70%
San Marcos	5	7.25%
Jalapa	4	5.80%
Sacatepéquez	3	4.35%
Santa Rosa	2	2.90%
Retalhuleu	2	2.90%
Quetzaltenango	2	2.90%
Jutiapa	1	1.45%
Total	69	100.00%

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 4

Estadificación de SIDA en los pacientes que reciben antirretrovirales

Grupo		Frecuencia	Porcentaje
A	A1	2	2.90%
	A2	12	17.39%
	A3	3	4.35%
B	B1	1	1.45%
	B2	3	4.35%
	B3	0	0.00%
C	C1	0	0.00%
	C2	5	7.25%

	C3	43	62.32%
Total		69	100.0%

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 5

Antirretrovirales más utilizados para tratar niños con SIDA

Tipo	Medicamento	Frecuencia	Porcentaje
IP's	Lopinavir/Ritonavir	62	95.38%
	Saquinavir	29	44.62%
INTR	Lamivudina	50	76.92%
	Estavudina	22	33.85%
	Zidovudina	11	16.92%
INNTR	Efavirenz	22	33.85%

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 6

Esquemas antirretrovirales más empleados para tratar niños con SIDA

Esquema	Frecuencia	Porcentaje
2 INTR + 1 IP	37	53.62%
2 IP + INTR	18	26.09%
1IP + INTR + INNTR	10	14.49%
2 IP + INNTR	4	5.80%
Total	69	100.00%

**Ver anexo*

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 7

Tiempo de uso de antirretrovirales en pacientes con SIDA

Tiempo	Frecuencia	Porcentaje
1-3 años	9	13.04%
3-6 años	10	14.49%
6-9 años	16	23.19%
9-12 años	27	39.13%
12-15 años	7	10.14%
Total	69	100.00%

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 8

Percentiles de circunferencia abdominal en pacientes que reciben antirretrovirales

Percentil	Frecuencia	Porcentaje
<50p	38	55.07%
50-74p	17	24.64%
75-90p	14	20.29%
91-95p	0	0.00%
>95p	0	0.00%
Total	69	100.00%

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 9

Percentiles de índice de masa corporal en pacientes que reciben antirretrovirales

Percentil	Frecuencia	Porcentaje
<50p	36	52.17%
50-74p	21	30.43%
75-90p	10	14.49%
91-95p	1	1.45%
>95p	1	1.45%
Total	69	100.00%

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 10

Percentiles de presión arterial en pacientes que reciben antirretrovirales

Percentil	Frecuencia	Porcentaje
<50p	22	31.88%
50-74p	34	49.28%
75-90p	13	18.84%
91-95p	0	0.00%
>95p	0	0.00%
Total	69	100.00%

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 11

Valores de glucosa en ayunas en pacientes que reciben antirretrovirales

Glucosa	Frecuencia	Porcentaje
< 100 mg/dL	66	95.65%
≥ 100 mg/dL	3	4.35%
Total	69	100.00%

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 12

Valores de triglicéridos en ayunas en pacientes que reciben antirretrovirales

Triglicéridos	Frecuencia	Porcentaje
< 150 mg/dL	30	43.47%
≥ 150 mg/dL	39	56.53%
Total	69	100.00%

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 13

Valores de colesterol HDL en pacientes que reciben antirretrovirales

HDL-c	Frecuencia	Porcentaje
< 40 mg/dL	36	52.17%
≥ 40 mg/dL	33	47.82%
Total	69	100.00%

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 14.a

Media y desviación estándar de valores de glucosa por grupo de esquemas antirretrovirales

	Media	Varianza	Desviación Estándar
1 IP + 1 INTR + 1 INNTR	88.4286	36.9524	6.0788
2 INTR + 1 IP	85.1667	41.3667	6.4317
2 IP + 1 INNTR	80	8	2.8284
2 IP + 1 INTR	78.25	70.2143	8.3794

Fuente: Boleta de recolección de datos

**Ver siglas en anexo*

Tabla No. 14.b

Cálculo de p-valor y Chi cuadrado

Variación	SS	Df	MS	F estadística
Entregrupos	430.82195	3	143.60732	2.94009
Intergrupos	928.04762	19	48.84461	
Total	1358.86957	22		
P-valor = 0.0592				

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No. 15.a

Media y desviación estándar de valores de triglicéridos por grupo de esquemas antirretrovirales

	Media	Varianza	Desviación Estándar
1 IP + 1 INTR + 1 INNTR	299	37354	193.2718
2 INTR + 1 IP	159.5714	6807.619	82.5083
2 IP + 1 INNTR	166	6728	82.0244
2 IP + 1 INTR	192.5286	28297.6557	168.2191

Fuente: Boleta de recolección de datos

**Ver siglas en anexo*

Tabla No. 15.b

Cálculo de p-valor y Chi cuadrado

Variación	SS	Df	MS	F estadística
Entregrupos	79102.081	3	143.60732	2.94009
Intergrupos	441483.649	19	48.84461	
Total	520585.73	22		
P-valor = 0.3662				

*Fuente: Boleta de recolección de datos***Tabla No. 16.a**

Media y desviación estándar de valores de triglicéridos por grupo de esquemas antirretrovirales

	Media	Varianza	Desviación Estándar
1 IP* + 1 INTR* + 1 INNTR*	42.4429	47.1062	6.8634
2 INTR* + 1 IP*	40.3143	67.2914	8.2031
2 IP* + 1 INNTR*	27.15	1.445	1.2021
2 IP* + 1 INTR*	39.1714	287.369	16.952

*Fuente: Boleta de recolección de datos***Ver siglas en anexo***Tabla No. 16.b**

Cálculo de p-valor y Chi cuadrado

Variación	SS	df	MS	F estadística
Entregrupos	371.0437	3	123.68123	0.9742
Intergrupos	2412.045	19	126.94974	
Total	2783.0887	22		
P-valor = 0.4275				

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla No.17

Riesgo Relativo de uso de antirretrovirales y complicaciones metabólicas

Riesgo Relativo	Hiperglicemia	HDL-c	Triglicéridos	Transaminasas
Lopinavir/ritonavir	1.16 IC 95% (1.05-1.28)	0.33 IC 95% (0.05-2.08)	0.29 IC 95% (0.04-1.74)	0.91 IC 95% (0.51-1.63)
Saquinavir	0.92 IC 95% (0.77-1.10)	0.74 IC 95% (0.45-1.22)	1.22 IC 95% (0.78-1.91)	1.27 IC 95% (0.94-1.72)
Lamivudina	1.12 IC 95% (1.03-1.17)	0.38 IC 95% (0.06-2.24)	1.97 IC 95% (1.55-2.31)	1.41 IC 95% (1.20-1.65)
Estavudina	0.80 IC 95% (0.69-0.93)	0.91 IC 95% (0.55-1.52)	0.72 IC 95% (0.47-1.08)	0.81 IC 95% (0.62-1.06)
Zidovudina	0.86 IC 95% (0.77-0.95)	0.81 IC 95% (0.40-1.61)	0.59 IC 95% (0.40-0.87)	1.31 IC 95% (0.67-2.52)
Efavirenz	1.45 IC 95% (1.02-2.08)	5.29 IC 95% (1.42-19.8)	1.71 IC 95% (0.86-3.38)	0.77 IC 95% (0.59-0.99)

Fuente: Boleta de recolección de datos

**Ver siglas en anexo*

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Al basarse en los datos de la población que se trata con TARGA en la consulta externa de infectología del Hospital General de Enfermedades presenta una tendencia acumulativa o lineal, con un 68.57% de la población mayor de 5 años y un 37.68% mayor de 10 años, lo que nos indica que los pacientes han tenido la sobrevida esperada con la terapéutica actual y sobretodo que han estado expuestos a la TARGA de manera continua lo que aumenta la posibilidad de desarrollar complicaciones metabólicas.

Además que la población estudiada está compuesta en un 52.17% de pacientes masculinos (36 niños) y 47.83% de pacientes femeninas (33 niñas) no habiendo diferencias significativas en la muestra, siendo los lugares de origen de los pacientes protocolizados en el estudio, Guatemala como el departamento que más casos maneja junto con el departamento de Escuintla con un 36.23% y 27.54% respectivamente, seguidos por los departamentos del suroccidente del país (Suchitepéquez con un 8.70% y San Marcos 7.25%) esto se puede explicar por el área portuaria de Escuintla, ya que los puertos están relacionados con mayor índice de casos de VIH y SIDA alrededor del mundo y la mayor densidad poblacional que existe en el departamento de Guatemala.

En la distribución de la estadificación de pacientes de acuerdo a la clasificación clínica y recuento de CD4, encontramos que el 62.32% de pacientes se clasifican en estadio C3, o SIDA propiamente dicho y un 7.25% en el estadio C2, un total de 17 pacientes se encuentran con manifestaciones clínicas clase A, 17.39% en estadio A2 4.35% en A3 y 2.90% en A1; 4 pacientes cuentan con manifestaciones clase B, 4.35% en B2 y 1.45% en B1, de lo cual se infiere que si bien actualmente algunos se encuentran con cargas virales incluso indetectables su evolución a lo largo de la enfermedad ha sido tórpida, con varios ingresos hospitalarios y complicaciones derivadas de la infección por VIH, además ha estado expuesta a terapia de primera línea contra el VIH y al desarrollar el SIDA necesitó un cambio de régimen antirretroviral con las consecuentes implicaciones en el riesgo metabólico de estos niños.

En la población protocolizada se observa que el 100.00% de ellos tienen al menos un inhibidor de la proteasa (siendo el más usado Lopinavir/ritonavir), asociándose generalmente con 2 INTR en el 53.62% de los casos, 26.09% a 1 INTR y un 14.49% a un INTR y un INNTR. Todos estos esquemas son considerados de segunda línea por la OMS haciendo ver que estos esquemas se utilizan por la referencia tardía, la falta de prevención y la falla terapéutica por la falta de medicación de los cuidadores a los niños. Entre los antirretrovirales más utilizados ya se ha indicado que el lopinavir/ritonavir es el más empleado (95.38%), seguido de la lamivudina (76.92%), saquinavir 44.62% y efavirenz 33.85% de los niños tratados.

En los pacientes protocolizados el tiempo de utilización de TARGA, un 49.28%, ha utilizado antirretrovirales por más de 9 años, lo que habla del largo tiempo de evolución de la terapia utilizada y los potenciales riesgos para la salud de los niños, a lo que se agrega la complejidad misma de la enfermedad por VIH y los múltiples cuidados y análisis que deben ser realizados para evitar los efectos adversos con el uso de esta medicación.

En el comportamiento antropométrico no encontró ningún caso de obesidad abdominal ya que ningún paciente cumple con el criterio de la International Diabetes Federation con percentiles arriba del 90 percentil, sin embargo si se encontró un caso de sobrepeso y obesidad tomando como factor el índice de masa corporal, sin embargo no se encuentra relación entre la TARGA y el desarrollo de esta condición, tampoco se han encontrado casos de hipertensión arterial o prehipertensión, siendo que no se han obtenido alteraciones significativas de la presión arterial, sin embargo se hace necesario continuar con un monitoreo al menos una vez al año de la presión arterial de estos niños siendo que por ser ya varios mayores de 7 años la clínica de infectología puede que sea la única en la que el IGSS le da seguimiento a estos pacientes.

Entre las pruebas de laboratorio se documentaron 3 casos de hiperglicemia en ayunas (4.35%), mayor a 100 mg/dL, que es el punto de corte propuesto por la International Diabetes Federation para Síndrome metabólico esto se ve relacionado al uso de Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa que combinados aumentan la resistencia a la insulina, como ya fue mencionado la combinación más frecuentemente utilizada de antirretrovirales emplea estas dos familias de antirretrovirales por lo que se hace necesario continuar el estudio de estos pacientes solicitando niveles de insulina y curvas de glucosa para que sean evaluados en la clínica de endocrinología y en la clínica de nutrición ya que se debe mejorar el aporte calórico de estos pacientes que en su mayoría se encuentran emaciados, si bien no fue este una variable medida en este estudio la

ausencia de tejido adiposo contribuye al depósito de grasa en el hígado y músculo aumentando también la resistencia a la insulina, en el análisis estadístico se encontró una relación de riesgo relativo entre hiperglicemia y uso de Lopinavir/ritonavir de 1.16 (IC 95% 1.05-1.28) y para Lamivudina de 1.12 (IC 95% 1.03-1.17), lo cual es reflejo de lo indicado en la literatura internacional.

Llama la atención que el 56.53% de los pacientes presentan hipertrigliceridemia y el 52.17% dislipidemia por la disminución del colesterol HDL-c, estos datos nos indican que el uso de medicación hepatotóxica precipita la aparición de trastornos en el metabolismo lipídico, se asoció el uso de Lamivudina con un riesgo relativo de 1.97 (IC 95% 1.55-2.5), respecto a la población que toma otros antirretrovirales, también se relaciona a esteatohepatitis, medida de forma indirecta mediante la alteración de TGO con un riesgo relativo de 1.41 (IC 95% 1.20-1.65). Al contrario se encontró una relación de protección en los pacientes que toman estavudina para presencia de alteración en la glucosa con un riesgo de 0.8 (IC 95% 0.69-0.93), y Zidovudina para hipertrigliceridemia. Al realizar agrupación por esquemas de terapia antirretroviral se utilizó un análisis de varianza mediante estadística paramétrica y test de ANOVA, en la cual no se encontraron valores F-estadísticos ni p-valor que indicaran diferencia significativa entre los esquemas de terapia antirretroviral tanto para glicemia (F: 2.9400 y p 0.0595), como triglicéridos (F: 1.1348 y p: 0.3662) y colesterol HDL (F: 0.9742 y p:0.4255), por lo que no se ve incidencia entre los esquemas como provocadores o protectores frente a las alteraciones metabólicas entre grupos.

6.1 Conclusiones

- 6.1.1** En la clínica de Infectología del departamento de Pediatría, en paciente que reciben terapia antirretroviral de gran actividad la prevalencia de hiperglicemia es 4.35 x 100 pacientes, la prevalencia de dislipidemia por disminución del HDL-c y es 52.17 x 100 pacientes y la de hipertrigliceridemia es 56.53 x 100 pacientes.
- 6.1.2** La edad más afectada es la comprendida entre los 10-15 años con un 37.7% de los casos y el sexo masculino con un 52.2% de casos.
- 6.1.3** Los esquemas más utilizados son aquellos de segunda línea, siendo la conjugación de 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y 1 inhibidor de la proteasa la combinación utilizada en el 53.6% de los casos. El antirretroviral más usado fue el lopinavir/ ritonavir 95.4% de los pacientes.
- 6.1.4** El parámetro de laboratorio sérico más afectado fue la hipertrigliceridemia en el 55.9% y la dislipidemia por disminución de HDL-c en el 52.5% de los casos.
- 6.1.5** No se encontraron casos de hipertensión arterial en la población estudiada.
- 6.1.6** Se encontró un paciente con sobrepeso y un paciente con obesidad (1.4% respectivamente) en la población estudiada, pero no se encontraron casos de obesidad centrípeta.
- 6.1.7** Se estableció una relación de riesgo relativo para hiperglicemia en los pacientes que el utilizaron Lopinavir ritonavir como parte de su Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad, con un RR 1.16 (IC 95% 1.05-1.28), y Lamivudina RR 1.12 (IC 95% 1.03-1.17).

- 6.1.8** Se documentó una relación de riesgo relativo para hipertrigliceridemia en los pacientes que el utilizaron Lamivudina RR 1.97 (IC 95% 1.55-2.50) como parte de su Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad y el uso de Lamivudina se asoció a mayor alteración de las pruebas hepáticas de transaminasas con un RR 1.41 (IC 95% 1.20-1.65).
- 6.1.9** No se encontraron diferencias entre grupos de esquema de terapia antirretroviral para el desarrollo de hiperglicemia (F=2.9400 y p= 0.0595), como hipertrigliceridemia (F= 1.1348 y p= 0.3662) y dislipidemia (F= 0.9742 y p= 0.4255).

6.2 Recomendaciones

6.2.1 Realizar un tamizaje anual de glucosa, triglicéridos, colesterol y presión arterial a los pacientes que se encuentran con terapia antirretroviral de gran actividad para que puedan ser detectados tempranamente aquellos que presenten alteraciones metabólicas.

6.2.2 Brindar una atención integral al paciente y a sus padres y/o cuidadores dentro del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en las consultas a Psicología y Endocrinología para el manejo holístico de los casos.

6.2.3 Fomentar programas que concienticen sobre la necesidad de la prevención en las enfermedades de transmisión sexual, en este caso el VIH, a los afiliados del IGSS.

6.2.4 Continuar investigaciones sobre el tema de VIH/SIDA y su manejo a largo plazo en los pacientes pediátricos por parte del IGSS

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mandell, Bennett, Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone. 2005., 6th ed, p 1478.
2. Programa Global de VIH-SIDA del Banco Mundial. Reduciendo la Vulnerabilidad al VIH/SIDA en Centro América: Guatemala Situación del VIH/SIDA y Respuesta a la Epidemia. 2007.
3. Centro Nacional de Epidemiología. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Boletín Epidemiológico Nacional No. 23. 2007.
4. Palios, Kadoglou, Lampropoulos. The Pathophysiology of HIV/HAART-Related Metabolic Syndrome Leading to Cardiovascular Disorders. Experimental Diabetes Research. V 2012.
5. World Health Organization. Global HIV/AIDS Response: Epidemic update and health sector progress towards Universal Access. Report 2011.
6. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age; official authorized addenda: Human immunodeficiency virus infection codes and official

- guidelines for coding and reporting ICD-9-CM. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1994;43(RR-12):1–19.
7. Feigin, RD; Cherry, JD; *et al.* Feigin & Cherry's Textbook of Infectious Disease. Elsevier. 2009. 6a edición. p2606-2637.
 8. Haldman, JG; Limbird, LE. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la Terapéutica. McGraw Hill. 10ª Edición.
 9. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. October 26, 2006 1-126. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>.
 10. World Health Organization HIV/AIDS Program. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: Towards universal access. Recommendations for a public health approach: 2010 revision. Disponible en línea en www.who.int/hiv/pub/paediatric/infants2010/en/index.html. Consultado el 07 de abril de 2012.
 11. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected Children. Guidelines for the Use of antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-208. Disponible en línea en <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>. Consultado el 07 de Abril de 2012.
 12. Zimmet P, Alberti K George MM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 299–306, p304.
 13. Leow, MK; Addy, CL; Mantzoros, CS. Human Immunodeficiency Virus/Highly Active Antiretroviral Therapy-Associated Metabolic Syndrome: Clinical Presentation, Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88(5):1961–1976.

14. Meyer, A; Hodge, J; Borum, P et al. Lipid and Glucose Alterations in HIV-Infected Children Beginning or Changing Antiretroviral Therapy. *Pediatrics* 2008;122;e129.
15. Lichtenstein, K; Balasubramanyam, A; Sekhar, R; Freedland, E. HIV-associated adipose redistribution syndrome (HARS): definition, epidemiology and clinical impact. *AIDS Research and Therapy* 2007, 4:16.
16. Lainka, E; Oezbek, S, Falck, M *et al.* Marked Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Children on Protease Inhibitor-Containing Antiretroviral Therapy *Pediatrics* 2002;110;e56
17. Gómez, MV; Gómez, EI. Alteraciones cardiovasculares en pacientes con infección por VIH. *Revista Cubana de Medicina* 2010, v.49 n.3
18. Barbaro, G; Fisher, SD; Lipshultz, SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. *Lancet Infectious Diseases* 2001; 1: 115–124
19. Lichtenstein, K; Balasubramanyam, A; Sekhar, R; Freedland, E. HIV-associated adipose redistribution syndrome (HARS): etiology and pathophysiological mechanism. *AIDS Research and Therapy* 2007, 4:14.
20. Leonard, EG; McComsey, GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003; 22:77–84.
21. Kim, RJ; Rutstein, RM. Impact of Antiretroviral Therapy on Growth, Body Composition and Metabolism in Pediatric HIV Patients. *Pediatric Drugs* 2010; 12 (3): 187-199.
22. Oh, J; Hegele, RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infectious Disease* 2007; 7: 787–96.
23. Lake, JE; Currier, JS. Switching antiretroviral therapy to minimize metabolic complications. *HIV Therapy*. 2010. 4(6), 693–711

Datos Clínicos:

P/A: ____ / ____ mmHg ____p

Datos de laboratorio

Glucosa Sérica: _____ HDL-c: _____ Triglicéridos: _____

TGO: _____ TGP: _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para producir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada **ALTERACIONES METABÓLICAS ASOCIADAS A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO**, para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.