



Alteraciones metabólicas secundarias al tratamiento antirretroviral en niños infectados por VIH. Segunda parte

Introducción

La generalización del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha reducido drásticamente la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por VIH. Sin embargo, se observan algunas alteraciones metabólicas con una probable relación con la medicación. Se describieron en un artículo anterior los cambios en la distribución de la grasa corporal, las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y las dislipidemias. En esta segunda parte, se revisarán: la hiperlactacidemia, la osteonecrosis y la disminución de la densidad mineral ósea.

Hiperlactacidemia

La toxicidad mitocondrial tiene un amplio abanico de presentaciones:

Hiperlactatemia asintomática, vómito inespecífico, dolor abdominal, neuropatía periférica, miopatía, miocardiopatía, toxicidad hepática, pancreatitis y mielotoxicidad (anemia y neutropenia especialmente).

Existen tres formas distintas de presentación clínica de la hiperlactatemia: la hiperlactatemia asintomática, donde el lactato suele ser inferior a 2.5 mmol/L; la hiperlactatemia sintomática, con lactato entre 2.5 y 5 mmol/L y la acidosis láctica, con lactato superior a 5 mmol/L y pH menor a 7.30 y la presencia de síntomas es lo habitual. La hiperlactatemia leve asintomática es muy frecuente en los niños tratados de forma crónica con análogos de nucleósido (AN), que representan de 17 a 32%. La hiperlactatemia puede originar sintomatología inespecífica con: náusea, vómito, dolor abdominal, fatiga y pérdida de peso. Puede aparecer en 0.2 a 2% de los pacientes.

La acidosis láctica es un cuadro extremadamen-

te grave y muy infrecuente

(0.1-0.5%). Si no se corrige el cuadro previo, a los síntomas comentados, se añaden hiperventilación compensatoria, disfunción hepática, arritmias y convulsiones, con una tasa de mortalidad de alrededor de 50% de los pacientes. Por lo tanto, en todo niño con infección por VIH con TARGA que manifieste vómitos repetidos o síntomas sugerentes de acidosis láctica, deben determinarse el ácido láctico y el pH.

Las mediciones de lactato en el paciente asintomático no han demostrado tener utilidad alguna, por lo que no están indicadas. En la hiperlactatemia leve sintomática se recomienda un control clínico y analítico con determinación de lactato, gasometría y transaminasas, sin necesidad de retirar de entrada los AN.

Una concentración elevada de lactato debe ser confirmada antes de tomar alguna determinación, incluso repetirse de forma urgente si se trata de una hiperlactatemia grave o acidosis láctica. Es muy importante realizar una buena extracción, pues las extracciones difíciles elevan el ácido láctico.

Ante la aparición de síntomas relacionados con hiperlactatemia debe interrumpirse inmediatamente el TAR, hasta la recuperación clínica y de

**Pablo Rojo Conejo, María Isabel González Tomé
Sección de Inmunodeficiencias. Departamento de
Pediatría. Hospital Universitario 12 de octubre.**

En representación del Grupo Colaborativo Español de la Infección por VIH pediátrica (CEVIHP) de la SEIP de la AEP - Plan Nacional de SIDA del MSC del Gobierno de España.



La Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)



laboratorio.

Las opciones posteriores incluyen reintroducir un régimen sin AN, lo cual frecuentemente no es posible o deseable, o bien utilizar AN de perfil mitocondrial más seguro, como ABC o TDF. Ante una segunda recaída tras la reintroducción de los AN, se recomienda el retiro definitivo de los mismos. La acidosis láctica es una urgencia vital, debiéndose retirar inmediatamente los AN y proporcionar apoyo vital.

Osteonecrosis (necrosis aséptica o necrosis avascular)

La disminución del flujo sanguíneo al hueso en niños infectados por VIH, conduce a la necrosis del tejido óseo. La localización más frecuente es en la cabeza del fémur y se denomina enfermedad de Perthes. Las manifestaciones clínicas habituales son el dolor y la incapacidad funcional que se manifiesta como "cojera" ipsilateral. Un estudio multicéntrico observacional encontró que la frecuencia de la enfermedad de Perthes se multiplica por nueve en los niños infectados por VIH, comparado con la población de niños sanos. No hay datos contrastados que demuestren que el TARGA sea un factor de riesgo independiente en el desarrollo de osteonecrosis. Sin embargo el uso de corticoesteroides y la hiperlipidemia podrían estar asociados con la patogenia de esta enfermedad.

La prueba inicial para la valoración de un niño con sospecha de osteonecrosis es la radiografía de cadera. La realización de otras pruebas complementarias se decidirá de acuerdo con el traumatólogo infantil. El tratamiento será similar al tratamiento en el niño sin infección por VIH y deberá realizarse por un traumatólogo infantil experto. Debido a que no hay datos que demuestren que el TARGA en niños sea un factor de riesgo independiente en el desarrollo de osteonecrosis, no se recomienda la interrupción de la terapia. El tratamiento de la osteonecrosis en niños infectados por VIH deberá realizarse por un traumatólogo pediátrico experto y deberá ser similar al del niño sano.

Disminución de la densidad mineral ósea

La osteopenia-osteoporosis es una enfermedad del hueso que asocia disminución de la densidad mineral ósea (DMO) con alteraciones de la arquitectura trabecular. Estas alteraciones conllevan una pérdida de la resistencia ósea con aumento del riesgo de fracturas. Las fracturas pueden ser fracturas patológicas grandes o microfracturas con dolor óseo asociado. La Organización

Mundial de la Salud define osteopenia en adultos si la DMO se encuentra disminuida entre 1 y 2.5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la normalidad y osteoporosis cuando la DMO está disminuida en más de 2.5 DE por debajo de lo normal para su edad y sexo. Sin embargo, la posición oficial de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica, es que no debe utilizarse la clasificación de la OMS en los menores de 20 años de edad y emplearse el término "densidad ósea baja para la edad cronológica" para los niños y adolescentes con un valor de puntuación Z inferior a -2 DE.

Hay pocos datos sobre el papel del TARGA en la masa ósea (MO) en niños. En macacos jóvenes se ha descrito disminución de la MO con el uso de tenofovir. En niños, los resultados son contradictorios, un estudio inicial no encontró asociación del uso de tenofovir con la alteración en la MO a corto plazo, pero otro estudio reciente demostró disminución de la DMO.

Los marcadores de formación y de resorción ósea en niños muestran también resultados muy variables y se ven limitados por los escasos datos publicados. Un estudio que incluyó a niños con tratamiento antirretroviral eficaz, demostró valores de formación ósea (osteocalcina) elevados y valores de resorción ósea similares a la población sana; sin embargo un segundo estudio en niños con TARGA encontró datos similares a los descritos en adultos, con valores de los marcadores de resorción y formación elevados.

El método de elección para valorar el contenido mineral óseo (CMO) y la DMO es la densitometría radiológica de doble energía o Dual X-ray Absorptiometry (DXA), que es el método de análisis cuantitativo del hueso más utilizado en niños por sus resultados contrastados, su precisión, rapidez y baja radiación. Sin embargo, la realización y el análisis deben analizarse por un experto para evitar errores en la prueba o en la interpretación posterior. La DXA mide el hueso en dos dimensiones y estima el contenido mineral óseo y el área ósea. La DMO se calcula, por tanto, como CMO/área ósea (g/cm^2). Debido a que es una medida de dos dimensiones no se trata en realidad de densidad volumétrica por lo que en ocasiones se denomina DMO de área. Esto implica que las medidas de la DMO de área van a estar determinadas por el tamaño óseo. La tomo-

La Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)



grafía computada cuantitativa (TCC) es un método alternativo a la DXA, que realiza un estudio en tres dimensiones, que permite un análisis detallado de la verdadera densidad ósea volumétrica, sin embargo, no existen muchos datos de referencia en niños sanos y su principal desventaja es la alta dosis de radiación.

Los primeros estudios indicaban disminución de la DMO en niños con infección por VIH. Datos recientes cuestionan la existencia real de disminución de la DMO. Un estudio que comparó la DMO en niños infectados por VIH frente a niños sanos, medida por DXA y TCC, demostró que al utilizar DXA existe una DMO significativamente inferior, a nivel lumbar, en los niños infectados por VIH respecto al grupo control. Al utilizar la TCC, sin embargo, la DMO es prácticamente idéntica y dentro de la normalidad, aunque se comprueba que el tamaño de la vértebra es significativamente inferior en los niños infectados. La conclusión es que los niños infectados tienen una DMO disminuida al medirla con DXA pero no al medirla con TCC, debido a que los niños con infección por VIH tienen una talla inferior a la población normal. Por lo tanto es obligado corregir el resultado de la DXA, no sólo para la edad y sexo, sino también por peso, talla y edad ósea del niño. En la práctica clínica diaria no es necesario realizar estudio de DXA ni de metabolitos óseos a todos los niños infectados por VIH. Se valorará de manera individual según los datos clínicos del paciente y los antecedentes personales: dolor óseo, tratamiento con corticoesteroides o tenofovir, encefalopatía o inmovilización prolongada.

El único ensayo terapéutico pediátrico publicado, administró vitamina D y calcio a niños con valor Z a nivel lumbar inferior a -1 DE, sin encontrar mejoría comparada con el grupo no tratado tras una media de 10 meses de seguimiento. En adultos se emplean bifosfonatos para disminuir la resorción ósea. En niños no hay grandes estudios, sin embargo, hay un caso publicado de una niña con osteoporosis y fracturas patológicas múltiples que mejoró con alendronato oral. También hay una pequeña serie en la que los niños con importante dolor óseo, mejoraron significativamente con la utilización de bifosfonatos. Las guías americanas de manejo del niño con infección por VIH sugieren la posibilidad de tratamiento con bifosfonatos en niños con fracturas no traumáticas y con disminución de la MO. Los bifosfonatos utilizados son el pamidronato por vía intravenosa (2-3 mg/kg/día en

infusión lenta para 8 horas cada 3 a 6 meses) y el alendronato vía oral (10 mg/día). No se conoce, sin embargo, el tiempo que se debe mantener el tratamiento.

En la prevención de la disminución de la densidad mineral ósea en niños infectados por VIH se recomienda una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en la dieta, acompañada de ejercicio físico frecuente, y en adolescentes, evitar el alcohol y tabaco. No se recomienda el tratamiento farmacológico en el niño infectado por VIH con disminución de la densidad mineral ósea, asintomática y sin fracturas asociadas. Los niños infectados por VIH con disminución de la densidad mineral ósea y fracturas no traumáticas o dolores óseos importantes podrían beneficiarse del tratamiento con bifosfonatos, calcio y vitamina D.

Bibliografía

- McComsey GA, Leonard E. Metabolic complications of HIV therapy in children. AIDS 2004;18:1753-1768.
- Rey C, Prieto S, Medina A, Pérez C, Concha A, Menéndez S. Fatal lactic acidosis during antiretroviral therapy. Pediatr Crit Care Med 2003;4:485-487.
- Grupo Colaborativo Español de la Infección por VIH pediátrica (CEVIHP) de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS para el seguimiento del paciente pediátrico infectado por el VIH. Junio 2009. (Accedido 25 de septiembre de 2011) Disponible en: <http://www.mspsi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/recoSeguimientoPediaticoVIHJunio09.pdf>
- Grupo de expertos del Plan Nacional sobre el SIDA y de GESIDA. Documento de consenso sobre alteraciones osteoarticulares en la infección por el VIH. Junio 2010. (Accedido 25 de septiembre de 2011) Disponible en: <http://www.mspsi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docConsensoAlteracOseas.pdf>
- Giacomet V, Mora S, Martelli L, Merlo M, Sciannameo M, Vigano A. A 12-month treatment with tenofovir does not impair bone mineral accrual in HIV-infected children. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;40:448-450.
- Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC, Maldarelli F, Tullio AN, De Carlo E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral density in HIV-infected children. Pediatrics 2006;118:e711-718.

La Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)



- Fewtrell MS. Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child* 2003;88:795-798.
- Arpadi SM, Horlick M, Thornton J, Cuff PA, Wang J, Kotler DP. Bone mineral content is lower in prepuberal HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:450-454.
- Tan BM, Nelson RP, James-Yarish M, Emmanuel PJ, Schurman SJ. Bone metabolism in children with human immunodeficiency virus infection receiving highly active anti-retroviral therapy including a protease inhibitor. *J Ped* 2001;139:447-451.
- Mora S, Zamproni I, Beccio S, Bianchi R, Giacomet V, Vigano A. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:24-28.
- Rojo P, Ramos JT, García L, Ruano C, Sánchez JM, González MI, et al. Disminución de la mineralización ósea en el niño con VIH en tratamiento antirretroviral de gran actividad. *An Pediatr (Barc)* 2004;60:249-253.
- Pitukcheewanont P, Safani D, Church J, Gilsanz V. Bone measures in HIV-1 infected children and adolescents: disparity between quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry measurements. *Osteoporos Int* 2005;16:1393-1394.
- Soler Palacín P, Torrent A, Rossich R, Moraga FA, Yeste D, Carreño JC, et al. Osteoporosis and multiple fractures in an antiretroviral-naïve, HIV-positive child. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:933-938.
- Fortuny C, Noguera A, Alsina L, Vilaronga M, Vidal-Sicart S, Sánchez E. Long-term use of bisphosphonates in the treatment of HIV-related bone pain in perinatally infected pediatric patients. *AIDS* 2008;22:1888-1890.

