

ARTÍCULO ORIGINAL

Redistribución de grasa y alteraciones metabólicas en niños y adolescentes infectados por VIH/SIDA con tratamiento antirretroviral altamente activo

Fat redistribution and metabolic disturbances in HIV-infected children and adolescents with highly active antiretroviral therapy

María Rocío Muñoz-Hernández¹, José Ignacio Santos-Preciado², Noris Pavía-Ruz¹

¹Clínica para Niños con VIH/SIDA, ²Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F., México.

Resumen

Introducción. La morbi-mortalidad asociada con la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha disminuido desde la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa. Lamentablemente, el tratamiento se ha relacionado con alteraciones metabólicas; una de ellas, el síndrome de lipodistrofia, caracterizado por pérdida de grasa, dislipidemia e intolerancia a la glucosa.

Métodos. Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal, en el que se incluyeron niños y adolescentes entre 2 y 18 años de edad infectados por VIH/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se recabaron valores de colesterol total, triglicéridos y glucosa en ayuno. Los pacientes fueron evaluados en función de los datos clínicos de lipodistrofia.

Resultados. Fueron incluidos 92 niños y adolescentes infectados por VIH; 51% presentó hiperlipidemia y 16% mostró evidencia de redistribución de la grasa. Un importante porcentaje (54%) desarrolló cambios en los parámetros metabólicos y/o redistribución de grasa. La hipertrigliceridemia y la lipoatrofia periférica fueron las alteraciones más frecuentes.

Conclusiones. Aunque descrito ampliamente en adultos infectados por VIH, los reportes en nuestro medio de síndrome de lipodistrofia en pediatría son escasos. Futuras líneas de investigación en niños y adolescentes infectados por VIH/SIDA podrán determinar las estrategias terapéuticas para el manejo de este síndrome en pediatría.

Palabras clave. Infección por VIH; niños; colesterol; triglicéridos; lipodistrofia.

Autor de correspondencia: Dra. Noris Pavía Ruz.

Correo electrónico: norpavruz@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 30-01-2009.

Fecha de aprobación: 03-03-2009.

Summary

Introduction. Morbidity and mortality associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection has decreased since the introduction of highly active antiretroviral therapy. Unfortunately, treatment has been associated with metabolic disorders, lipodystrophy syndrome (LDS) characterized by loss of fat, dyslipidemia and glucose intolerance. This study was conducted in a pediatric outpatient clinic and included children and adolescents infected with HIV/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) aged from 2 to 18 years.

Methods. Total cholesterol, triglycerides and fasting glucose were measured. Patients were evaluated based on characteristics associated with LDS.

Results. Ninety two children and adolescents infected with HIV were included; 51% of patients had hyperlipidemia and 16% showed evidence of fat redistribution. A significant percentage (54%) of HIV-infected children and adolescents developed changes in metabolic parameters or fat redistribution. Hypertriglyceridemia and peripheral lipoatrophy were the most frequent alterations.

Conclusions. Although widely described in adults infected with HIV, reports of LDS in children are rare. Future research lines in children and adolescents infected with HIV/AIDS may determine the therapeutic strategies for the management of LDS in children.

Key words. HIV, infection; child; cholesterol; triglycerides; lipodystrophy.

Introducción

La epidemia de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en niños y adolescentes ha cambiado de forma sustancial durante los últimos años; desde la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) en el uso clínico de rutina, la morbilidad y mortalidad asociada con la infección por VIH se ha reducido drásticamente. En Estados Unidos de Norteamérica, entre los años 1995-1999, el número anual de muertes disminuyó en 67%, coincidente con la aplicación de la TARAA.¹ Sin embargo, los fármacos antirretrovirales (ARV) no están exentos de efectos secundarios, toxicidad e interacciones con otros medicamentos.^{2,3} Entre estas complicaciones, el síndrome de lipodistrofia (SLD), la toxicidad mitocondrial y, más recientemente, las anomalías en el metabolismo óseo, son algunos de los efectos secundarios de la terapia ARV prolongada.^{4,5} Recientemente se ha comunicado que la TARAA, que incluye inhibidores de proteasa (IP), puede estar asociado con la aparición precoz del síndrome metabólico en niños, lo cual predispone a un futuro riesgo cardiovascular.³

El SLD es una entidad no bien definida, la cual incluye redistribución de grasa y alteraciones metabólicas. Fue descrito inicialmente en adultos con relación a la introducción de IP y recientemente ha sido reportado en niños infectados por VIH.^{6,7} La incidencia de cambios corporales moderados a intensos en pacientes adultos, quienes inician esquemas que contienen el TAARA, es de 5% durante el primer año de tratamiento y de 25% en el segundo. La prevalencia de estos cambios en la población pediátrica infectada por VIH varía entre 1 y 75% durante el tratamiento con ARV, aunque en estudios más recientes se describe de 25 a 30%.⁷

Clínicamente existen tres patrones de redistribución de grasa. El signo clínico más destacado es la pérdida de grasa subcutánea en cara (periorbital, temporal), extremidades y glúteos, así como la presencia de venas prominentes o lipoatrofia. Además de la acumulación de grasa central en abdomen, cuello posterior (joroba de búfalo) y mamas

o lipohipertrofia, y una forma mixta con extremidades delgadas y acumulación de grasa central. Los niños pueden presentar redistribución de grasa poco después del inicio o cambio de la terapia ARV.⁸

Los pacientes a menudo son los primeros en identificar los síntomas clínicos, observando los cambios en sus rasgos faciales o en sus prendas de vestir. Estos cambios no sólo son estéticamente indeseables, sino también predisponen a futuras enfermedades cardiovasculares y a diabetes mellitus tipo II, sin olvidar las alteraciones psicológicas que podrían llevar a un mal apego al tratamiento.⁴

La etiopatogénesis de esta condición es multifactorial. Diferentes estudios han descrito la asociación entre lipohipertrofia con esquemas que contienen IP, edad, género femenino, carga viral elevada, duración de la terapia ARV e índice de masa corporal (IMC) elevado, y asociación entre lipoatrofia y bajo IMC, esquemas que incluyen estavudina, y gravedad y duración de la infección por VIH. Estos factores pueden estar directamente implicados o asociados con otros de tipo ambiental como la dieta, ejercicio y genéticos, los cuales influyen de una manera que aún no se conoce con exactitud.⁷

La infección con VIH por sí misma se asocia con dislipidemia, bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad y un incremento en los valores de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad.⁹ El cambio en el perfil de lípidos está asociado al uso de ARV, particularmente con los IP, pero también con los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) en pacientes adultos.^{10,11}

Las consecuencias a largo plazo del incremento en los valores de colesterol y/o triglicéridos en la población pediátrica no han sido determinadas y son, por el momento, especulativas.

La manipulación de la dieta y la pérdida de peso, como parte de un programa general de reducción de colesterol, pueden resultar difíciles en los niños, por lo que la importancia que puede tener en esta población el tratamiento profiláctico con una alimentación y hábitos de vida saludables, debe

formar parte del tratamiento sistemático del niño infectado desde los primeros meses de vida y antes de que pueda indicarse una terapia con ARV.³

Métodos

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, en la Clínica para Niños con VIH/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) de la Universidad Nacional Autónoma de México, en la Ciudad de México, la cual es una de las principales clínicas de referencia para niños y adolescentes con el diagnóstico de infección por VIH/SIDA en México. Se incluyeron niños y adolescentes infectados por VIH con edades entre los 2 y 18 años, sin condiciones de SIDA y bajo tratamiento ARV combinado. Se registraron las siguientes variables: edad del paciente, género y características de la infección por VIH. Se recabó la historia del uso de ARV del expediente clínico.

Los estudios de laboratorio incluyeron: colesterol total, triglicéridos y glucosa sérica en ayunas; los cuales se obtuvieron de manera rutinaria cada tres meses. La hiperlipidemia fue definida como la presencia de colesterol total mayor a 200 mg/dL o triglicéridos mayores de 150 mg/dL; el criterio para definir hipercolesterolemia fue tomado de los valores de colesterol en ayunas en niños del National Cholesterol Education Program.¹²

Se realizó un examen físico de rutina por un médico que evaluó la emaciación de grasa en las extremidades, glúteos y cara, además de la acumulación de grasa en el abdomen y en la columna vertebral dorsocervical. La redistribución de la grasa se definió como lipoatrofia, lipohipertrofia o patrón mixto, de acuerdo a las características clínicas clásicas descritas en la literatura.¹³

- Lipoatrofia. Se consideró por la presencia de pérdida de grasa facial, extremidades adelgazadas con venas prominentes, con o sin atrofia de glúteos.
- Lipohipertrofia. Se consideró por la presencia de aumento de volumen abdominal, au-

mento de mamas, con o sin joroba de búfalo o lipomas.

- Patrón mixto. Se tomó en cuenta por la presencia de aumento de volumen abdominal, de mamas, mejillas hundidas y extremidades adelgazadas con venas prominentes, con o sin joroba de búfalo y atrofia de glúteos.

Resultados

Se incluyeron 92 niños y adolescentes infectados por VIH. La edad varió de 2 a 18 años. Todos los pacientes se encontraban clínicamente estables en el momento del estudio.

De acuerdo a la clasificación de la enfermedad por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), los pacientes se encontraron a su ingreso en los siguientes estadios clínicos: 30 en el A; 27 en el B; y 35 en el C. Con respecto a la cuenta total o porcentaje de células CD4+, 80 pacientes se encontraron en estadio 1, y 12 en estadio 2; no hubo pacientes en estadio inmune 3.

En el grupo estudiado, 100% de los pacientes recibía tratamiento ARV combinado: 88% con tratamiento a base de 2 ITRAN + 1 IP y 12% con 2 ITRAN + 1 INNTR.

De manera general, el promedio de tiempo de tratamiento con ARV para el grupo en estudio fue de 5.5 años, con un promedio de 1.7 esquemas ARV; 53% de los pacientes se encontraba en el primer esquema. La información de los pacientes con y sin datos clínicos de lipodistrofia se muestra en los cuadros 1 y 2.

Se observó lipodistrofia en 15 (16%) de 92 pacientes. El patrón más común fue la lipoatrofia (60%), seguido de un patrón mixto (40%) (Fig. 1). La edad media de estos niños fue de 11.5 años (5.4-17.7 años). Hubo ocho niñas y siete niños. En este grupo de niños el tiempo promedio de tratamiento ARV fue de 7.24 años, con un promedio de 2.4 esquemas. El 40% de los pacientes presentaba hipertrigliceridemia y 34% hipercolesterolemia. En 27% se observó hipercolesterolemia más hipertrigliceridemia.

Cuadro 1. Características clínicas de niños y adolescentes infectados por VIH bajo TARAA y que están en seguimiento en la Clínica para Niños con VIH/SIDA, UNAM, 2008

Variable	LPD (n = 15)	No LPD (n = 77)
Edad (años)	11.5	8.7
Género (F/M)	8/7	40/37
Estadio clínico C	5	30
Estadio inmune 3	0	0
CD4+ (cel/mL)	947	1 076
Carga viral < 50 copias	11	67
Duración de ARV (años)	7.24	5.2
Número de esquemas	2.4	1.6

TARAA: tratamiento antirretroviral altamente activo; F: femenino
M: masculino; LPD: lipodistrofia; ARV: antirretroviral

Cuadro 2. Dislipidemia en niños y adolescentes infectados por VIH bajo TARAA y que están en seguimiento en la Clínica para Niños con VIH/SIDA, UNAM, 2008

Variable	LPD (n = 15)	No LPD (n = 77)
Colesterol total (mg/dL)	176	179
Hipercolesterolemia	34% (5)	35% (27)
Triglicéridos (mg/dL)	152	142
Hipertrigliceridemia	40% (6)	36% (28)
Glucosa	84	83

En 18 pacientes se encontró hipercolesterolemia más hipertrigliceridemia, 4 en el grupo de pacientes con lipodistrofia y 14 en el grupo de pacientes sin lipodistrofia
TARAA: tratamiento antirretroviral altamente activo; LPD: lipodistrofia

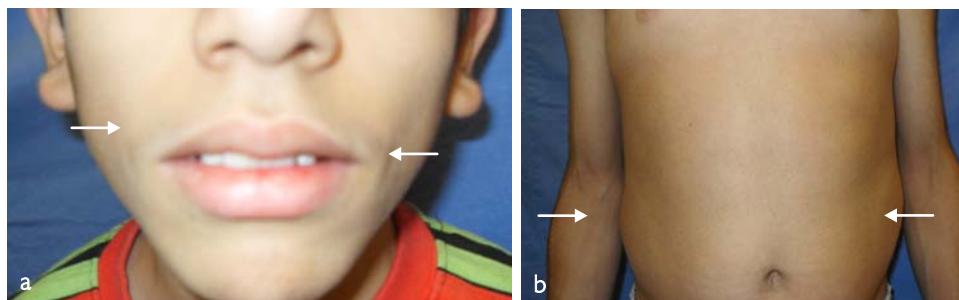


Figura 1. Paciente masculino de 11 años de edad con lipoatrosia facial (a) y obesidad central (b).

En el grupo de pacientes sin lipodistrofia, la edad promedio fue de 8.7 años; hubo 40 mujeres y 37 hombres. El tiempo promedio de uso de ARV fue de 5.2 años, con un promedio de 1.6 esquemas. El 35% presentó hipercolesterolemia y 36% hipertrigliceridemia. En 18% de los pacientes se observó hipercolesterolemia más hipertrigliceridemia.

Los niveles de glucosa sérica en ayuno fueron normales en todos los pacientes, con la limitante de que no se realizó curva de tolerancia a la glucosa.

Discusión

El SLD es una complicación frecuente en los niños y adolescentes infectados por VIH/SIDA. La

edad promedio de los niños infectados por VIH, en el grupo estudiado, fue de 9.1 años, lo cual refleja el uso de diversos regímenes ARV y una exposición acumulativa a fármacos que continuará por el carácter de la enfermedad.

Pero aún ahora, años después de su primera descripción, todavía no hay un consenso sobre una definición del SLD en pacientes pediátricos infectados por VIH, lo cual se ve reflejado en la prevalencia reportada en diversas series (0-67%).^{14,15}

Un porcentaje importante (54%) de pacientes incluidos en este estudio, desarrollaron cambios en parámetros metabólicos y/o redistribución de grasa. La prevalencia de redistribución de grasa en nuestro grupo (16%) se encuentra por debajo de lo reportado en la literatura a nivel mundial;¹³

no obstante, es importante resaltar que en nuestro medio se dificulta la evaluación de lipodistrofia, ya que el diagnóstico continúa siendo principalmente clínico y relativamente subjetivo, y aunque existen estudios de gabinete útiles en el diagnóstico, como tomografía axial computada (TAC), resonancia magnética (RM), ultrasonografía, y otros como la bioimpedanciometría y la densitometría por rayos X (DEXA),¹⁶ éstas no se realizan rutinariamente en nuestro medio, o no se dispone de estos recursos en algunos casos. En este estudio, el patrón de lipodistrofia más común fue la lipoatrofia, observándose con mayor frecuencia en adolescentes, los cuales tenían mayor número de años de exposición a ARV y mayor número de esquemas ARV, a diferencia de los pacientes que no desarrollaron lipodistrofia; estos hallazgos coinciden con lo reportado en la literatura.^{13,17-19}

Además de los cambios físicos, se observó una frecuencia elevada de alteraciones metabólicas. Es importante comentar que la hipertrigliceridemia fue más común que la hipercolesterolemia en niños con lipodistrofia, lo cual ha sido reportado por otros autores.^{7,20} En niños con y sin lipodistrofia, la hipercolesterolemia se presentó en aproximadamente 35% de los casos.

La literatura, con relación a SLD del VIH en pediatría, es cada vez más extensa; no obstante, la causa y la historia natural no han sido bien descritas, y los factores de riesgo en este grupo no han sido definidos. Al inicio de la revisión de datos se esperaba encontrar mayor frecuencia de dislipidemia en el grupo estudiado, dado que la mayoría de estos pacientes tienen una dieta rica en grasas saturadas, vida sedentaria, además de una tendencia genética en la población mexicana al síndrome metabólico. Aún así, encontramos que la frecuencia de dislipidemia coincide con lo reportado en la literatura. La frecuencia para redistribución de grasa en el grupo en estudio fue menor a la reportada por otros autores; sin embargo, respecto a este último hallazgo, existe el antecedente de un estudio realizado en 24 niños y ado-

lescentes mexicanos, en el cual no hubo casos de lipodistrofia, con una frecuencia elevada para hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, 62.5 y 79.2%, respectivamente.¹⁴

En uno de los reportes iniciales de lipodistrofia en niños, Amaya y col.¹⁷ describieron 65% de SLD en pacientes infectados por VIH, asociado al uso de dosis para adultos de ARV en el grupo pediátrico. En otras publicaciones no se considera ninguna asociación entre la duración del tratamiento y el desarrollo de lipodistrofia.²¹

En reportes iniciales se describe la relación entre la edad y el uso de IP.¹⁸ Ramos encontró que 75% de una cohorte de 52 niños en TARA, tenía un nivel de colesterol mayor de 200 mg/dL, y 40% un nivel de triglicéridos de más de 170 mg/dL. En esta cohorte las anomalías en los lípidos fueron iguales tanto en niños con y sin lipodistrofia.

Cursi y col.¹⁹ observaron SLD en 46% de su muestra, siendo la hipercolesterolemia la alteración metabólica más frecuente. La lipodistrofia se relacionó con hipertrigliceridemia, pero no con hipercolesterolemia. En otros estudios se describen frecuencias de alteraciones metabólicas similares a las encontradas en el presente estudio. Jaquet y col.¹³ observaron lipodistrofia en 33% de su población; describiendo a la hipercolesterolemia como una alteración más frecuente (23%) que la hipertrigliceridemia (15%) en niños con lipodistrofia clínica; 23% de los niños sin lipodistrofia tenían dislipidemia.

Mellado y col.²² refieren que alrededor de una tercera parte de los niños infectados por VIH bajo terapia ARV exhibía datos clínicos de lipodistrofia. Ésta se asoció con el uso de IP y con la duración de la terapia ARV.

Lainka y col.²⁰ observaron dislipidemia en niños infectados por VIH en terapia ARV con IP, refiriendo que 47% tenía hipercolesterolemia y 65% hipertrigliceridemia. Dicho estudio encontró asociación entre el uso de IP y el desarrollo de dislipidemia. Otros autores reportaron la frecuen-

cia de hipercolesterolemia en 38% y la redistribución clínica de grasa en 23%.²³

En el grupo de estudio europeo de lipodistrofia en pediatría,²⁴ con la inclusión de 477 niños y adolescentes infectados con VIH, se describe una frecuencia de lipodistrofia de 26%, con prevalencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en 27 y 21%, respectivamente. Las alteraciones metabólicas se presentan en 31% de los pacientes con lipodistrofia; subrayándose que si bien la lipodistrofia y estas alteraciones se pueden acompañar, no necesariamente están presentes simultáneamente.

En el año 2005, Sánchez-Torres y col.⁷ observaron lipodistrofia en 26% de la población que estudiaron, con una alta frecuencia de hipercolesterolemia (57%) e hipertrigliceridemia (71.4%); no obstante, el corte de laboratorio que emplearon para definición de hiperlipidemia estuvo por debajo de lo referido en estudios previos. Ellos encontraron que la redistribución de grasa se asociaba con la edad, tiempo de tratamiento ARV, utilización de TARAA, así como con la presencia de hipertrigliceridemia.

De los diversos estudios realizados en niños y adolescentes, se concluye que la prevalencia de alteraciones metabólicas y clínicas varían según diversos autores. Algunos de los factores más importantes de esta variación es el tamaño de la muestra y la realización del diagnóstico con diferentes criterios, así como la utilización de diversos esquemas ARV. La dieta y el ejercicio se plantean como parte de un programa general de reducción de colesterol; sin embargo, en nuestro medio no disponemos de un programa específico

de dieta en casos de dislipidemia para este grupo de pacientes. Se dispone de algunos medicamentos que se utilizan con éxito en adultos, como las estatinas, cuyo uso en pediatría se ha limitado a la hipercolesterolemia familiar. Actualmente existen ya recomendaciones para el uso de dos estatinas en niños y adolescentes bajo TARAA, la pravastatina (preferida) y la atorvastatina (alternativa).²⁵ Asimismo, se describen otras alternativas en el caso de los fibratos; éstos tienen interacciones farmacológicas serias con las estatinas y no están aprobados para su uso en niños. Sólo en pacientes mayores de 10 años se han utilizado los inhibidores de la absorción de colesterol de manera conjunta con estatinas y la dieta. El *psyllium* y el aceite de pescado se tornan elementos importantes de la dieta, son seguros y bien tolerados.²⁵ Una intervención farmacológica para el tratamiento de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia es el cambio del IP por nevirapina o efavirenz, aunque esto no revierte los efectos físicos de lipohipertrofia²⁶ y algunas veces puede acompañarse de un rebote en la carga viral.²⁷

Independientemente de la prevalencia del SLD, su significado médico no está en cuestión, y las complicaciones a largo plazo de la dislipidemia son de gran preocupación dado el número de niños infectados por VIH y la sobrevida prolongada debido al manejo integral del paciente, incluyendo los ARV. Es necesario futuras líneas de investigación en la población pediátrica infectada por VIH con el objetivo de determinar estrategias terapéuticas óptimas para el control del perfil de lípidos y la prevención de lipodistrofia en pacientes pediátricos con infección por el VIH.²⁸

Referencias

1. Selik R, Lindergren ML. Changes in deaths reported with human immunodeficiency virus infection among United States' children less than thirteen years old, 1987 through 1999. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 635-41.
2. Bitnum A. Serum lipids, glucose homeostasis and abdominal adipose tissue distribution in protease inhibitor-treated and naïve HIV-infected children. *AIDS.* 2003; 17: 1319-27.

3. Nuñez-Cuadros E, Mellado-Peña MJ, Rivera-Cuello M, Cenim-Fernández M, Piñeiro-Pérez R, García-Hortelano M, et al. Toxicidad de fármacos antirretrovirales en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68: 425-31.
4. Leonard E, McComsey G. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 77-84.
5. Piliero P, Gianoukakis A. Ritonavir-associated hyperparathyroidism, osteopenia and bone pain. *AIDS*. 2002; 16: 1565-6.
6. Wedekind C, Pugatch D. Lipodystrophy syndrome in children infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy*. 2001; 21: 861-6.
7. Sánchez-Torres AM, Muñoz-Muñiz R, Madero R, Borque C, García MJ, de José-Gómez MI. Prevalence of fat redistribution and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected children. *Eur J Pediatr*. 2005; 164: 271-6.
8. Behrens GM, Stoll M, Schmidt RE. Lipodystrophy syndrome in HIV infection: what it, what causes it and how can it be managed? *Drug Saf*. 2000; 23: 57-76.
9. Kulasekaram R, Peters BS, Wierzbicki A. Dyslipidaemia and cardiovascular risk in HIV infection. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21: 1717-25.
10. Triodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hiperlipidemia and lipodystrophy: a 5-years cohort study. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 2050-56.
11. Saves M, Raffi F, Capeau J, et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 1396-405.
12. National Institutes of Health. National Cholesterol Education Program, ATP III Guidelines At-A-Galance Quick Desk Reference. Bethesda, MD National Heart, Lung and Blood Institute; 2001.
13. Jaquet D, Levine M, Ortega-Rodríguez E. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS*. 2000; 14: 2123-8.
14. Solórzano-Santos F, Goicochoa-Rangel L, Palacios-Saucedo G, Vázquez-Rosales G, Miranda-Novales G. Hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia in human immunodeficiency virus-I - infected children treated with protease inhibitors. *Arch Med Res*. 2006; 37: 129-32.
15. Aurpibul L, Puthanakit T, Lee B, Mangkabruks A, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Lipodystrophy and metabolic changes in HIV infected children on non nucleoside reverse transcriptase inhibitor based antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2007; 12: 1247-54.
16. Polo AR, Galindo BMJ, Martínez CE, Álvarez DJ, Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2006; 24: 96-117.
17. Amaya R, Kozinetz C, McMeans A, Kline M. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 405-10.
18. Farley J, Gona P, Crain M, Cervia J. Prevalence of hypercholesterolemia and associated risk factors among perinatally HIV-infected children (4-19 years) in PACTG 219C. 10th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 773. Boston, MA, USA: 2003.
19. Cursi L, Fodo L, Cancrini C, et al. Evaluation of lipodystrophy in children and adolescent treated with HAART. Abstract TuPeB4523. XIV International AIDS Conference. Barcelona, Spain: July 7-12; 2002.
20. Lainka A, Oezbek S, Falck M, et al. Marked dyslipidemia in human-immunodeficiency virus-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Pediatrics*. 2002; 110: 998-9.
21. Meneilly G, Forbes J, Peabody D, et al. Metabolic and body composition changes in HIV-infected children on antiretroviral therapy. Abstract 650. En: Eighth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago: Foundation for Retrovirology and Human Health; February 4 to 8; 2001.
22. Mellado MJ, Villota J, García M. Lipodystrophy syndrome in HIV-infected children. Abstract TuPeB4635. XIV International AIDS Conference. Barcelona, Spain: July 7-12; 2002.
23. Bockhorst J, Ksseiry I, Toye M, et al. Evidence of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome in children treated with protease inhibitors. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 463-5.
24. European Paediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS*. 2004; 18: 1443-51.
25. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. 2008 February. Available from: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGL_SupIII.pdf
26. Hansen BR, Haugaard SB, Iversen J, et al. Impact of switching antiretroviral therapy on lipodystrophy and other metabolic complications: A review. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36: 244-53.
27. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczer D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1036-46.
28. Kamin D, Hadigan C. Hyperlipidemia in children with HIV infection: an emerging problem. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003; 1: 143-50.