

# Alteraciones metabólicas en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

## Metabolic alterations in human immunodeficiency virus (HIV) infection

Iñaki González Baqué,\* Sofía Fortes Gutiérrez,† Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela,\*  
Eduardo Arias de la Garza,† Napoleón González Saldaña†

\* Servicio de Endocrinología.

† Servicio de Infectología.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

### RESUMEN

Existen aproximadamente 2.1 millones de niños viviendo con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) a nivel mundial. La terapia antiviral altamente efectiva (TARAE) ha logrado disminuir de manera dramática la mortalidad relacionada a VIH tanto en niños como en adultos. Lo que en algún tiempo fue una infección progresiva y fatal es ahora una enfermedad crónica con mayor expectativa de vida. El daño directo por el VIH, la inflamación crónica, el envejecimiento prematuro del sistema inmune, las co-infecciones, la TARAE y el estilo de vida pueden provocar distintas alteraciones sistémicas. En los niños con VIH el tener un mayor tiempo de exposición al virus, un tratamiento más agresivo y mayor supervivencia ha hecho evidente la presentación de un sinnúmero de alteraciones endocrinológicas. Este artículo menciona las principales alteraciones metabólicas asociadas al VIH y la importancia de su detección en la población pediátrica.

**Palabras clave:** VIH, dislipidemia, disglucemia.

### ABSTRACT

There are approximately 2.1 million children living with the human immunodeficiency virus (HIV). Highly effective antiviral therapy (HEART) has decreased HIV-related mortality in both children and adults. What was once a progressive and fatal infection is now a chronic disease with a longer life expectancy. Direct damage from HIV, chronic inflammation, premature aging of the immune system, co-infections, HEART and lifestyle can cause different systemic disorders. Children with HIV have been presenting multiple endocrine disorders due to longer time of exposure to the virus, more aggressive treatment and longer survival. This article mentions the main metabolic disorders associated with HIV and the importance of its detection in the pediatric population.

**Keywords:** HIV, Lipid Metabolism Disorders, Glucose Metabolism Disorders.

### INTRODUCCIÓN

Se han hecho grandes avances en la comprensión, prevención y tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>1</sup> La terapia antiviral altamente efectiva (TARAE) ha logrado disminuir de manera dramática la mortalidad rela-

cionada al VIH tanto en niños como en adultos. Lo que en algún tiempo fue una infección rápidamente progresiva y fatal es ahora una enfermedad crónica.<sup>2</sup> Sin embargo, el daño directo por el VIH, la inflamación crónica, el envejecimiento prematuro del sistema inmune, las coinfecciones, la terapia antirretroviral y el estilo de vida (alimentación, actividad física, tabaquismo o alcoholismo) pueden provocar distintas alteraciones sistémicas.<sup>2</sup> El virus se ha asociado a múltiples alteraciones hormonales, reproductivas y metabólicas (alteraciones endocrinológicas).<sup>3</sup> Existen diversos reportes aislados de dislipidemias, osteoporosis, intolerancia a la glucosa, diabetes y otras enfermedades del sistema endocri-

Conflicto de intereses: Ninguno.  
Financiamiento: Ninguno.

<https://dx.doi.org/10.35366/94419>



no en pacientes con VIH.<sup>2</sup> Hasta la fecha hay pocos estudios que valoren integralmente las alteraciones endocrinológicas en niños con VIH.<sup>4</sup> Este artículo menciona las principales alteraciones metabólicas asociadas al VIH y la importancia de su detección en la población pediátrica.

## FISIOPATOGENIA GENERAL

Se cree que el desarrollo de enfermedades endocrinas en las personas VIH positivas es multifactorial, los mecanismos precisos de su patogénesis son aún desconocidos. A pesar de esto, parece ser que la inflamación crónica está fuertemente asociada al desarrollo de alteraciones endocrinológicas y/o metabólicas. La infección por VIH tratada o no con TARAE ocasiona niveles elevados de citocinas como la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 1 (IL-1) proteína C reactiva (PCR) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Estos marcadores están relacionados a disfunciones del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal/tiroides/gonadal y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2).<sup>3,5</sup>

La asociación entre la inflamación crónica y la infección por VIH tratada es similar a la de la inflamación y el envejecimiento, y de hecho comparten mecanismos similares. La infección por VIH induce inflamación, que ocasiona estrés oxidativo y daña tanto los telómeros como el ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNm). Los telómeros son secuencias de ADN repetidas que tapan y protegen la parte final de los cromosomas y mantienen su estabilidad. El acortamiento de telómeros es la base de una de las teorías más aceptadas del envejecimiento. Estudios recientes que van más allá del envejecimiento *per se*, demuestran que la infección por VIH es un importante predictor de acortamiento de telómeros leucocitarios. Este acortamiento está implicado en el desarrollo de DM2, hiperlipidemia y envejecimiento ovárico.<sup>3</sup>

La infección severa por VIH acompañada de inmunosupresión y viremias altas no controladas está asociada al desarrollo de neoplasias como sarcoma de Kaposi, linfomas y enfermedades oportunistas como tuberculosis, citomegalovirus y criptococosis. Éstas en conjunto causan daño estructural directo a los órganos endocrinos y disfunción en la secreción hormonal.<sup>5</sup>

Las anormalidades endocrinas y metabólicas también pueden resultar de los efectos de TARAE y otras drogas utilizadas en los pacientes con VIH. Por lo general, estos fármacos inducen alteraciones

en el metabolismo de glucosa y lípidos, y pueden provocar toxicidad mitocondrial y disfunción orgánica (Tabla 1).<sup>5</sup>

## COMPLICACIONES METABÓLICAS

Existen diversos cambios descritos en el metabolismo de lípidos y glucosa (incluyendo lipodistrofia, dislipidemia e intolerancia a la glucosa) en niños y adultos con VIH. Estos trastornos están asociados a un incremento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares; los niños con VIH presentan cambios ateroscleróticos tempranos demostrables por ultrasonido carotídeo (aumento del grosor de la íntima media y rigidez arterial estudiada por velocidad de onda). El uso de TARAE está fuertemente asociado a estos cambios metabólicos; sin embargo, la infección por VIH por sí sola también puede provocarlos. El uso de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa puede provocar lipodistrofia; el uso de inhibidores de la proteasa ocasiona dislipidemias. La lipoatrofia y lipohipertrofia pueden resultar en desfiguración y estigmatización y aumentar la morbilidad psicológica por VIH, particularmente en adolescentes. Es de suma importancia detectar y tratar estas asociaciones en la población pediátrica, debido a que los niños con VIH tienen una larga exposición a TARAE.<sup>4</sup>

### Lipodistrofia

La lipodistrofia, o distribución anormal de grasa corporal, puede ocurrir sola o en combinación con resistencia a la insulina y/o dislipidemia. La pérdida de grasa, o lipoatrofia, se localiza en la cara, extremidades, y/o nalgas y debe diferenciarse del desgaste relacionado a SIDA. La acumulación de grasa, o lipohipertrofia, tiende a localizarse en la base del cuello o espalda (tejido adiposo dorso-cervical), abdomen y/o senos. Además, puede existir un patrón mixto de lipoatrofia y lipohipertrofia. No hay una definición clara del síndrome de lipodistrofia, pero típicamente se describe como una distribución anormal de grasa corporal en combinación con una o varias anormalidades metabólicas. Una cohorte europea de niños con VIH (con edad media de 12.2 años, con 5.2 años de promedio de uso de TARAE) reportó una prevalencia de 42% de anormalidades en la distribución de grasa corporal y 57% de prevalencia de síndrome de lipodistrofia. Las proporciones de niños con lipohipertrofia, lipoatrofia o la combinación de ambas

Tabla 1: Endocrinopatías asociadas a TARAE.

Categoría farmacológica	Efecto endocrino	Mecanismo
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa		
Estavudina	Lipodistrofia	Toxicidad mitocondrial
	Lipoatrofia	
	Posible alteración del crecimiento por exposición prenatal	
Tenofovir	Disminución de la densidad ósea	Pérdida de fosfato por toxicidad del túbulo proximal
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa		
Efavirenz	Niveles bajos de vitamina D	
Inhibidores de la proteasa		
	Dislipidemia	Inhibidor de la proteína relacionada a receptor de lipoproteína
	Lipodistrofia	Homología entre la proteasa de VIH y la proteína de unión de ácido retinoico 1
	Resistencia a la insulina	Inhibidor de GLUT4
	Disminución de la densidad mineral ósea	
Ritonavir	Exceso de cortisol e insuficiencia suprarrenal	Inhibidor de P450-CYP3A3

fueron apenas de 13 y 14%. Otros estudios varían de manera importante en la prevalencia de lipodistrofia de 30 a 27%. Un estudio prospectivo tailandés con una cohorte de niños y adolescentes con una edad de ingreso menor (7.6 años en promedio) reveló que la prevalencia de lipodistrofia era de 65% después de 144 semanas de TARAE a base de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa. Las diferencias en las prevalencias de lipodistrofia reflejan las diferencias en el tipo de régimen terapéutico, la duración del mismo y la heterogeneidad demográfica, así como las inconsistencias metodológicas y las diferentes definiciones de lipodistrofia y síndrome de lipodistrofia.<sup>4</sup>

La lipodistrofia está asociada de manera importante a la duración y el tipo de TARAE; tanto los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa como los inhibidores de la proteasa están involucrados. Numerosos estudios relacionan a la estavudina con la lipoatrofia. Los investigadores reportan un riesgo adicional de lipodistrofia en niños de raza blanca, con índice de masa corporal (IMC) elevado, exposición a lopinavir/ritonavir e inhibidores no nucleósidos, así como un mayor riesgo de lipoatrofia en pacientes de raza blanca y una clasificación B o C de la enfermedad de acuerdo con los Centros para el

Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés). Algunos estudios han incluido como predictor independiente de la distribución de grasa al estadio C de la enfermedad, al género femenino y a la exposición o no a inhibidores de la proteasa y estavudina. Sin embargo, también hay investigaciones que han demostrado una prevalencia más alta de lipodistrofia en hombres, lo que provoca que no haya aún un consenso del rol que juega el género como factor de riesgo en esta metabolopatía. La distribución de grasa y la hiperlipidemia están asociadas a la maduración sexual, por lo que la lipodistrofia aumenta en la pubertad.<sup>4</sup>

La causa de la lipodistrofia es multifactorial. Estudios recientes incluyen en su patogénesis el hallazgo de que aquellas personas con VIH y lipodistrofia que reciben TARAE tienen alteraciones en el tejido adiposo a expensas de un aumento en la fibrosis sin inflamación, incremento en la cantidad de adipocitos pequeños y disminución en la vascularidad. Otros cambios como la adquisición de grasa parda en sitios como el tejido subcutáneo dorso-cervical son menos entendidos.<sup>6</sup>

Muchos TARAE están involucrados en la fisiopatología de la lipodistrofia (Tabla 2). Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa como la estavudina tienen toxicidad mitocondrial, debido a

que ejercen un efecto directo sobre el ADNm.<sup>6</sup> La disminución en el ATP resulta en una disfunción mitocondrial que disminuye la lipogénesis y aumenta mediadores proapoptóticos que provocan pérdida de grasa. Los inhibidores de la proteasa pueden inhibir proteínas involucradas en el metabolismo lipídico por la homología que existe entre la proteasa del VIH y éstas (por ejemplo, la proteína de unión del ácido retinoico citoplasmático), provocando disminución en el almacenamiento de grasa y apoptosis de adipocitos. Los niños que no han recibido TARAE también pueden presentar lipodistrofia, lo que hace suponer que hay una acción directa del VIH en la fisiopatología de la misma.<sup>4</sup>

Como ya se ha mencionado, tanto el diagnóstico como la prevalencia de la lipodistrofia en niños están segados por la falta de una definición clara. En adultos, hay un modelo validado para la severidad de la lipodistrofia. En estudios pediátricos, las puntuaciones clínicas se usan de manera frecuente para definir y cuantificar la lipodistrofia, pero presentan el gran inconveniente de tener una variabilidad

interobservador importante. Otras técnicas utilizadas son las medidas antropométricas, la impedancia bioeléctrica, la absorciometría de rayos X de energía dual o DEXA, la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN). Las medidas antropométricas son no invasivas y baratas, pero no miden grasa visceral y requieren un evaluador experimentado. La impedancia bioeléctrica mide la masa magra corporal y la grasa corporal total, pero no puede valorar la distribución de grasa por regiones. La DEXA mide la distribución de la grasa y está considerada como el estudio diagnóstico de elección en exámenes longitudinales. La TC abdominal y la RMN pueden diferenciar de manera adecuada la grasa subcutánea y la grasa visceral, pero son caras e involucran riesgos por sedación y radiación, respectivamente.<sup>4</sup>

El reconocer al tejido adiposo como un órgano inflamatorio y endocrino ha permitido que haya un mejor conocimiento de las interacciones que tiene con otras patologías inflamatorias, como la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular. La

**Tabla 2: Efecto de la terapia antirretroviral en el tejido adiposo.**

Medicamento	Efecto
Inhibidores de la proteasa	Acumulación de prelamina A
Darunavir	No altera la diferenciación del adipocito o el metabolismo de lípidos o glucosa (incluso cuando está potencializado con ritonavir), no tiene efecto en las proteínas mitocondriales, no aumenta la inflamación
Atazanavir	No altera la diferenciación del adipocito o el metabolismo de lípidos, induce autofagia preadipocito y apoptosis, disminución leve de proteínas mitocondriales, aumenta la inflamación y altera el metabolismo de glucosa (cuando está potencializado con ritonavir)
Lopinavir/ritonavir	Alteración importante de la diferenciación del tejido adiposo y el metabolismo de lípidos o glucosa, disminución marcada de proteínas mitocondriales, aumenta la inflamación
Ritonavir	Alteración de la diferenciación del tejido adiposo y el metabolismo de lípidos o glucosa, disminución de proteínas mitocondriales, aumenta la inflamación
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa	Alteración en el metabolismo de lípidos
Efavirenz	Aumenta la inflamación, altera la adipogénesis, la diferenciación del adipocito y el metabolismo, no toxicidad mitocondrial
Rilpivirina	Aumenta la inflamación, altera la adipogénesis, la diferenciación del adipocito y el metabolismo
Nevirapina	Disminuye (o no cambia) la inflamación, adipogénesis, diferenciación del adipocito y metabolismo normal, no toxicidad mitocondrial
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa	Alteración en el metabolismo de lípidos
Análogos de timidina	Disminuye ADNm
No análogos de timidina	Disminuye ADNm
Inhibidor de la integrasa	
Raltegravir	Sin alteración de la adipogénesis o el metabolismo
Inhibidor de la entrada	
Maraviroc	Sin efectos en la diferenciación de adipocitos o el metabolismo, antiinflamatorio

biología inflamatoria y hormonal del adipocito debe considerarse para determinar el tratamiento más adecuado de la lipodistrofia.<sup>6</sup>

El tratamiento de las anomalías estructurales del adipocito es discontinuar el agente causal, pero pocos estudios han evaluado el efecto que tiene el cambio de las estrategias de tratamiento en la población pediátrica. Hay reportada una pequeña cohorte de niños con VIH a quienes se les cambió estavudina por tenofovir y un inhibidor de la proteasa por efavirenz (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa). Los niños mostraron una normalización de la grasa fisiológica y detención en la progresión de la lipoatrofia 1.8 años posteriores al cambio. No se reportó ninguna anomalía en la función corporal ocho años después.<sup>4</sup>

Las estrategias actuales de tratamiento incluyen cambios en el estilo de vida como dietas bajas en grasas con un buen contenido calórico, ejercicio (particularmente de fortalecimiento) y suspensión de tabaquismo para disminuir el riesgo cardiovascular a futuro. Otros tratamientos propuestos son el uso de metformina y tiazolidinedionas, pero no hay datos claros que comprueben su eficacia en niños. La GH puede ser efectiva para tratar a adolescentes con trastornos en la grasa visceral, pero puede incrementar el riesgo de intolerancia a la glucosa. Las intervenciones quirúrgicas como los rellenos, el trasplante de grasa y la resección del tejido adiposo han sido consideradas como tratamiento de los efectos desfigurantes de la lipodistrofia. Los adolescentes con lipoatrofia facial han reportado satisfacción y un aumento en la autoestima posterior al trasplante autólogo de grasa. Sin embargo, las cirugías deben reservarse para casos severos, debido a sus riesgos inherentes.<sup>4</sup>

El tratamiento con ghrelina (secretagogo endógeno de la hormona del crecimiento (GH), suprimido en la infección por VIH y aún más en la lipoatrofia), leptina (proteína reguladora del peso y homeostasis de energía, disminuida en la lipoatrofia y elevada en la lipohipertrofia) y adiponectina para estos trastornos del tejido adiposo aún está siendo estudiado.<sup>6</sup>

### Dislipidemia

Los niños con VIH tienen un riesgo elevado de presentar dislipidemia (incluyendo hipertrigliceridemia, niveles altos de lipoproteína de baja densidad [LDL, por su siglas en inglés], colesterol total y nive-

les bajos de lipoproteína de alta densidad [HDL]).<sup>5</sup> El Grupo de Ensayos Clínicos de SIDA Pediátrico reporta una prevalencia de 13% de hipercolesterolemia (definido por niveles de colesterol superiores al percentil 95 para edad y sexo) en una cohorte grande de 1,812 niños con VIH. Estudios más recientes encontraron una prevalencia de 20.5% para hipercolesterolemia y de 29.4% para hipertrigliceridemia. Los estimados actuales mencionan que de 20 a 50% de los niños con infección de VIH tienen un perfil lipídico anormal; la hipertrigliceridemia y un HDL bajo son los hallazgos reportados con mayor frecuencia.<sup>5,7,8</sup> La evidencia sobre el rol de distintos regímenes terapéuticos de VIH sobre los lípidos es limitada, pero hay reportes de que la hipercolesterolemia es tres veces mayor en los pacientes con TARAE.<sup>4,8</sup>

La patogénesis de la dislipidemia en niños con VIH es compleja e incluye efectos directos del virus y toxicidad por medicamentos. Se ha reportado que los pacientes que no han recibido terapia antirretroviral son aún más propensos que los pacientes tratados de tener HDL bajo (30 versus 4%, respectivamente) e hipertrigliceridemia (63%). Factores como mayor edad y bajo consumo de alcohol han sido relacionados al desarrollo de dislipidemia en mujeres adultas; el peso bajo parece precipitar a hipertrigliceridemia en la población adulta en general. Los factores más frecuentes de riesgo cardiovascular en la población mexicana con VIH son la hipertrigliceridemia, la hipertensión y el tabaquismo.<sup>3,4,8</sup>

La inmunodeficiencia y la inflamación provocada por la tormenta de citocinas ocasionadas por el VIH parecen tener un efecto deletéreo sobre los niveles de lípidos. Inicialmente existe un descenso de HDL (lipoproteína con propiedades antiaterogénicas, antioxidantes y antiinflamatorias) que resulta en aterosclerosis. Posteriormente, tras persistir el estado inflamatorio y gracias a que el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) compromete la depuración de lipoproteínas ricas en triglicéridos, hay niveles persistentemente altos de triglicéridos. El TNF- $\alpha$  interfiere en la oxidación lipídica y en la supresión de lipólisis celular mediada por insulina y provoca elevación de ácidos grasos hepáticos, triglicéridos y colesterol de muy baja densidad (VLDL).<sup>4,5</sup>

La dislipidemia en pacientes con VIH está íntimamente relacionada a la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y los síndromes de redistribución de grasa (síndrome de lipodistrofia asociada a VIH).<sup>5</sup>



Tabla 3: Seguimiento de dislipidemia.

	Seguimiento regular	Antes de iniciar o cambiar tratamiento
Niños > 2 años sin anomalías conocidas	Perfil lipídico sin ayuno cada seis a 12 meses. Si hay alteraciones, obtener muestra con 12 horas de ayuno	Perfil lipídico sin ayuno. Si hay anomalías, obtener muestra con 12 horas de ayuno
Niños con anomalías conocidas y/o factores de riesgo	Perfil lipídico con 12 horas de ayuno cada seis meses	Perfil lipídico con 12 horas de ayuno
Adolescentes	Perfil lipídico con 12 horas de ayuno cada seis a 12 meses	Promedio de dos perfiles lipídicos con 12 horas de ayuno (separados por > 2 semanas y < 3 meses)

La iniciación o cambio de TARAE en niños infectados con VIH está asociada a un incremento de los niveles de lípidos, además de un descenso en el HDL. Prácticamente todos los inhibidores de la proteasa están fuertemente implicados en el desarrollo de dislipidemias.<sup>7</sup> Estos fármacos inhiben la proteína asociada al receptor de LDL y causan hiperlipidemia por una remoción inadecuada de triglicéridos en la circulación. A nivel celular los inhibidores de la proteasa provocan acumulación de grasa que resulta, posteriormente, en resistencia a la insulina. En el núcleo estos medicamentos alteran la expresión de las proteínas esenciales para la adipogénesis, lo cual ocasiona lipogénesis hepática descontrolada y resistencia a la insulina. La estavudina y la combinación de ciertas drogas como inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa están asociados también al empeoramiento del perfil lipídico por disfunción mitocondrial.<sup>4</sup>

Las estrategias de tratamiento de la dislipidemia incluyen modificaciones en el estilo de vida como llevar una dieta baja en grasas, ejercicio aeróbico y evitar el tabaquismo. El cambio en TARAE (utilizar un agente de la misma o diferente clase) puede mejorar el perfil lipídico, pero debe hacerse con cuidado para no afectar el efecto antiviral de la misma. Entre los inhibidores de la proteasa, la combinación que parece tener peor efecto sobre la dislipidemia es la de lopinavir/ritonavir (aumentan HDL, LDL y colesterol total; además, disminuyen el radio colesterol total/HDL y los niveles de triglicéridos). Los pacientes que llevan TARAE con atazanavir suelen tener perfiles lipídicos más adecuados y cuando se hace el cambio a esta droga los niveles de lípidos suelen disminuir. El cambio de lopinavir/ritonavir a nevirapina o efavirenz también provoca mejoría en el perfil lipídico (aumenta el HDL y el

radio colesterol total/HDL, y disminuye de manera significativa los niveles de triglicéridos).<sup>4</sup>

El Panel de Salud de Terapia Antirretroviral y Manejo Médico de Niños Infectados con VIH de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos recomienda la realización de perfiles de lípidos en ayunas cada seis a 12 meses en adolescentes y un *screening* de lípidos sin ayunas en niños mayores de dos años cada seis a 12 meses (y seguimiento con perfil en ayunas si los triglicéridos o el LDL están elevados) (Tabla 3). Antes de iniciar o cambiar un tratamiento que disminuya los lípidos en los adolescentes se deben obtener al menos dos perfiles de lípidos en ayuno (separados por dos o tres meses) y los resultados deben promediarse.<sup>4</sup>

No hay ningún consenso para el tratamiento de niños con TARAE y dislipidemia, y la discusión completa del mismo excede los objetivos de este protocolo de investigación. Para escolares y adolescentes con dislipidemia severa (triglicéridos > 500 mg/dL o LDL > 250 mg/dL) está indicada una consulta con un especialista en lípidos. Para dislipidemias menos severas, se puede iniciar manejo con cambios en el estilo de vida por seis a 12 meses. Los medicamentos que disminuyen los lípidos como las estatinas pueden ser considerados en niños mayores de 10 años con LDL igual o mayor a 190 mg/dL en quienes los cambios higiénico-dietéticos han fracasado, o en niños con LDL mayor o igual a 160 mg/dL que tengan una historia familiar de enfermedad cardiovascular o un factor de riesgo adicional además de la infección por VIH. En algunas circunstancias se puede dar tratamiento a niños entre ocho y 10 años que tengan LDL arriba o igual a 190 mg/dL. El uso de medicamentos también debe ser considerado cuando haya niveles de triglicéridos mayores a 200 mg/dL a pesar de cambios en el estilo de vida. Se debe

tener sumo cuidado cuando se prescriben estatinas en niños que reciben TARAE, porque los inhibidores de la proteasa pueden elevar los niveles de estatinas (debido a que ambas drogas se metabolizan en el P450-CYP3A4) y exacerbar los efectos adversos que éstas provocan.<sup>4</sup>

### Resistencia a la insulina y disglucemia

La resistencia a la insulina está caracterizada por un incremento en los niveles pancreáticos de insulina causada por una disminución en la habilidad de ésta para estimular el uso y suprimir la producción hepática de glucosa. La resistencia a la insulina puede provocar alteraciones en la tolerancia a la glucosa y los niveles de ésta en ayuno, y posteriormente originar una DM2. En pacientes sin VIH, la resistencia a la insulina se asocia a múltiples factores, incluyendo susceptibilidad genética, obesidad y sedentarismo. La infección por VIH y la TARAE se relacionan a distintos trastornos del metabolismo de la glucosa, que se manifiestan, principalmente, por alteraciones en la glucosa de ayuno e intolerancia a los carbohidratos o DM2. La resistencia a la insulina ocurre con menor frecuencia en niños con VIH que en adultos, probablemente debido a que los individuos prepuberales tienen menos grasa visceral que las personas prepuberales o adultos. Los trastornos en la glucosa pueden ocurrir de manera independiente o en conjunto con lipodistrofia o dislipidemia.<sup>4</sup>

La resistencia a la insulina se diagnostica de múltiples maneras, incluyendo la medición de glucosa en ayuno, insulina en ayuno, péptido C, el test de tolerancia a la glucosa oral y/o su combinación para calcular el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR, por su siglas en inglés) o el índice cuantitativo de resistencia a la insulina. La pinza hiperinsulinémica euglucémica sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de esta patología, pero rara vez se usa en la práctica clínica.<sup>4,10</sup>

En general, la prevalencia de los trastornos de la homeostasis de la glucosa en niños varía de 8 a 35%; en adultos se estima una prevalencia de 3% en individuos vírgenes a TARAE y de 10-25% en los que ya tienen tratamiento. Los factores asociados a la resistencia a la insulina en pacientes con VIH incluyen un estadio 5 en la clasificación de desarrollo puberal de Tanner, mayor edad, transaminasemia, obesidad, historia familiar de DM, coinfección con hepatitis C, el tiempo y uso de TARAE, hipertrigliceridemia y lipodistrofia.<sup>4-6,8,11</sup>

Algunos autores han reportado que la resistencia a la insulina puede manifestarse con una insulina en ayuno alta y una glucosa en ayuno normal. Estudios longitudinales han encontrado que la prevalencia de la resistencia a la insulina en niños con VIH es más alta que en la población sana; y que la intolerancia a la glucosa es más alta en niños prepuberales 48 semanas después del inicio o cambio de TARAE. En una cohorte sueca la prevalencia de diabetes mellitus en adultos con VIH fue similar a la de la población normal; además, presentaban los mismos factores de riesgo para desarrollarla. Otro estudio multicéntrico demostró que la incidencia de DM es cuatro veces más alta en personas VIH positivas recibiendo TARAE que en individuos VIH negativos.<sup>5</sup> La progresión de estos cambios metabólicos tempranos a enfermedades significativas es aún poco entendida, se necesita realizar más estudios de investigación para averiguarlo.<sup>4</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos de los cambios en el metabolismo de la glucosa son complejos e incluyen efectos por la TARAE, relacionados al VIH, factores inmunológicos, influencia genética, sedentarismo y tipo de dieta. Los inhibidores de la proteasa afectan directamente la sensibilidad a la insulina inhibiendo el transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) en los miocitos y adipocitos, disminuyendo la respuesta de las células beta en el páncreas. Sin embargo, los estudios que relacionan a estos fármacos con la resistencia a la insulina son controvertidos. Los análogos de timidina (inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa), como la estavudina, zidovudina y didanosina provocan resistencia a la insulina al afectar la función mitocondrial, la distribución de grasa corporal y provocar mayor inflamación y desregulación de los ácidos grasos libres. Las alteraciones en el balance de la adiponectina y concentraciones de leptina (bajas) provocadas por la TARAE también pueden afectar la homeostasis de la insulina-glucosa.<sup>4-6</sup>

Teóricamente el desarrollo de diabetes secundaria a destrucción pancreática por un episodio inflamatorio es posible; sin embargo, no hay ningún caso reportado en niños. La causa más frecuente de daño pancreático en pacientes con SIDA es provocada por medicamentos como didanosina (inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa), lamivudina y trimetoprima-sulfametoxazol. Puede haber disglucemias entre los pacientes con VIH que tienen pancreatitis por infecciones oportunistas como CMV y tuberculosis, daño por el virus *per se* o

**Tabla 4: Screening de resistencia a insulina.**

Signos y síntomas	Polidipsia, poliuria, polifagia, cambio en el hábito corporal, <i>Acanthosis nigricans</i>
Glucosa al azar (si es > 140 mg/dL, obtener glucosa con 8 horas de ayuno)	Antes del inicio de TARAE Tres a seis meses después del inicio de TARAE Cada 12 meses mientras esté con TARAE

infiltración neoplásica.<sup>5</sup> La incidencia de pancreatitis en niños con VIH es desconocida, algunos autores proponen medir amilasa y lipasa al menos en los pacientes críticamente enfermos.<sup>12</sup>

En la literatura también se describe una forma infrecuente de DM autoinmune. Hay una serie de casos que reporta tres pacientes con VIH que desarrollaron DM autoinmune, con niveles altos de anticuerpos antiislote y anticuerpos antitiroideos simultáneos. Parece que la DM autoinmune y las patologías asociadas a la misma están asociadas a la reconstitución inmune por TARAE, al mimetismo molecular y la falta de regulación autoinmune por linfocitos T cooperadores.<sup>5</sup>

Los médicos deben monitorizar los datos clínicos de hiperglucemia e hiperinsulinismo (polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso no intencionada y *Acanthosis nigricans*). Se recomienda realizar determinaciones de glucosa al azar al inicio de la TARAE, tres a seis meses después y posteriormente un seguimiento anual (Tabla 4).<sup>4</sup>

El tratamiento de primera línea de la resistencia a la insulina es el cambio en el estilo de vida. De manera simultánea, se ha descrito el cambio de régimen de TARAE a uno que no incluya inhibidores de la proteasa (con efavirenz y con tenofovir en vez de estavudina) para mejorar la resistencia a la insulina. El uso de metformina está aprobado para niños mayores de 10 años (aunque cada vez se utiliza más en niños menores). El uso de biguanidas en combinación con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa está relacionado a un aumento del riesgo de acidosis láctica. Otras drogas como sulfonilureas e insulina pueden agregarse si no se logra un adecuado control glucémico.<sup>4,5</sup>

La detección y prevención de la resistencia a la insulina y diabetes mellitus en niños y adolescentes infectados con VIH es muy importante para poder

evitar complicaciones multisistémicas a largo plazo y mejorar la calidad y expectativa de vida.<sup>11</sup>

## REFERENCIAS

1. Siberry GK. Preventing and managing HIV infection in infants, children, and adolescents in the United States. *Pediatr Rev.* 2014; 35: 268-286.
2. Rockstroh J, Guaraldi G, Deray G. HIV and the body: a review of multidisciplinary management. *HIV Med.* 2010; 11 (2): 1-8.
3. Sokalski KM, Chu J, Mai AY, Qui AQ, Albert AYK, Zanet DAL et al. Endocrine abnormalities in HIV-infected women are associated with peak viral load-the children and women: antiretrovirals and markers of aging (CARMA) cohort. *Clinical Endocrinology.* 2016; 84: 452-462.
4. Loomba-Albrecht LA, Bregman T, Chantry CJ. Endocrinopathies in children infected with human immunodeficiency virus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 214; 43: 807-828.
5. Kibirige D, Ssekitoleko R. Endocrine and metabolic abnormalities among HIV-infected patients: A current review. *Int J STD AIDS.* 2013; 28 (8): 603-611.
6. Lake JE, Currier JS. Metabolic disease in HIV infection. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 964-975.
7. López P, Rubiano LC, Cortés CA, Valencia A, Ramirez O, Sierra A et al. Alteraciones metabólicas con terapia antirretroviral altamente efectiva en niños positivos para VIH, Cali, Colombia. *Infectio.* 2009; 13 (4): 282-292.
8. Mehta R, Loredó B, Sañudo ME, Hernández JS, Rodríguez CS, Gómez PF et al. Epidemiología de las anormalidades metabólicas en pacientes con infección por VIH. *Rev Invest Clin.* 2004; 56 (2): 209-221.
9. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. USA: AIDS info; 2017. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
10. Jallow A, Ljunggren G, Wändell P, Carlsson AC. Prevalence, incidence, mortality and co-morbidities amongst human immunodeficiency virus (HIV) patients in Stockholm County, Sweden – The Greater Stockholm HIV Cohort Study. *AIDS Care.* 2015; 27 (2): 142-149.
11. Rosso R, Parodi A, d'Annunzio G, Ginocchio F, Nicolini L, Torrisi C, Sormani MP, Lorini R, Viscoli C, Vignolo M. Evaluation of insulin resistance in a cohort of HIV-infected youth. *European Journal of Endocrinology.* 2007; 157: 655-659.
12. Chiarelli F, Verrotti A, Galli L, Basciani F, de Martino M. Endocrine dysfunction in children with HIV-1 Infection. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999; 12: 17-26.

### Correspondencia:

**Sofía Fortes Gutiérrez**

Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría, Avenida Imán Núm. 1, Col. Cuicuilco, 04530, Alcaldía Coyoacán, Ciudad de México, México.  
Tel. y fax: 55 1084 0900  
E-mail: [sofiafortes24@gmail.com](mailto:sofiafortes24@gmail.com)