

Vázquez Rosales, José G.*
Juárez Moya, Azalia**
García Samano, Verónica M.**
Solórzano Santos, Fortino***

Síndrome de lipodistrofia en pacientes pediátricos infectados por VIH-1, bajo terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART), atendidos en un hospital de tercer nivel

Lipodystrophy syndrome in HIV-1 infected pediatric patients, under highly effective antiretroviral therapy (HAART), attending at a high specialty hospital

Fecha de aceptación: julio 2018

Resumen

INTRODUCCIÓN. En México, el 2.1% de la población infectada con VIH-1 corresponde a población menor de 15 años. Desde 1995 se inició la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART) para su tratamiento. Entre las complicaciones de su uso se encuentra el síndrome de lipodistrofia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, alteración anormal de la glucosa), con anormalidades en la distribución de la grasa corporal y disminución de la mineralización ósea.

OBJETIVO GENERAL. Describir la frecuencia de lipodistrofia secundaria a la terapia HAART en los niños infectados por VIH entre seis años y menores de 17.

MATERIAL Y MÉTODO. Encuesta transversal descriptiva en una cohorte. Se seleccionó a todos los niños infectados con VIH-1 entre seis años y menores de 17 que recibían terapia HAART. De 56 pacientes, sólo 49 cumplían los criterios de inclusión. Se les realizaron mediciones de peso, talla, pliegue tricipital, circunferencia de cintura, pierna y brazo, se percentilaron de acuerdo con la edad y sexo. Se les midieron niveles séricos de triglicéridos, colesterol y glucosa. Se determinó la grasa corporal total, grasa visceral y masa muscular por medio de la báscula de impedancia.

RESULTADOS. Se encontró una frecuencia de 22.4% (N 11) de pacientes con síndrome de lipodistrofia, distribuida de la siguiente manera: lipohipertrofia en siete pacientes (14.2%), lipoatrofia en tres (6.1%) y un paciente (2%) con patrón mixto. Respecto de la grasa corporal, los pacientes sin SDL tenían 23%, los de SDL lipohipertrofia 29%, SDL lipoatrofia 11% y SDL mixto 25%. Los pacientes sin SDL tuvieron 5% de grasa visceral, SDL lipohipertrofia de 16%, los de SDL lipoatrofia con 1% y SDL mixto con 26%. Entre las alteraciones metabólicas la más frecuente fue hipertrigliceridemia, que se encontró en 36 (73.5%) pacientes, hipercolesterolemia en cinco (10.2%) y tres (6.1%) pacientes con valores anormales de glucosa.

CONCLUSIONES. La frecuencia de síndrome de lipodistrofia fue mayor a lo reportado en la literatura de México y menor a lo informado en la literatura mundial. El patrón más frecuente SDL con lipohipertrofia. La mediana de la grasa corporal total y visceral fue mayor en los niños con SDL patrón lipohipertrofia y mixto.

Palabras clave: SIDA, antirretrovirales, síndrome de lipodistrofia, niños.

Abstract

INTRODUCTION. 2.1% of HIV-1 infected population in Mexico corresponds to the group under 15 years old. Since 1995, highly effective antiretroviral therapy (HAART) was included for its treatment. Lipodystrophy syndrome is one of the therapy associated complication.

OBJECTIVE. To describe frequency of lipodystrophy secondary to HAART therapy in children infected with HIV.

MATERIAL AND METHOD. Descriptive, cross-sectional survey in a cohort. HIV-1 infected children, between six years old and under 17 years, who were receiving HAART therapy, were selected.

From 56 patients, only 49 met inclusion criteria. Measurements of weight, height, triceps fold, waist circumference, leg and arm were made, and were percentile according to age and sex. Serum levels of triglycerides, cholesterol and glucose were measured. The total body fat, visceral fat and muscle mass were determined by means of the impedance scale.

RESULTS. A frequency of 22.4% (N 11) of patients with lipodystrophy syndrome was found, distributed as follows: lipohypertrophy in seven patients (14.2%), lipoatrophy in three (6.1%) and one patient (2%) with mixed pattern. Regarding body fat, patients without SDL had 23%, SDL lipohypertrophy 29%, SDL lipoatrophy 11% and SDL mixed 25%. Patients without SDL had 5% visceral fat, SDL lipohypertrophy 16%, SDL lipoatrophy with 1% and SDL mixed with 26%. Among the metabolic alterations, the most common was hypertriglyceridemia, which was found in 36 (73.5%) patients, hypercholesterolemia in five (10.2%) and three (6.1%) patients with abnormal glucose values.

CONCLUSIONS. The frequency of lipodystrophy syndrome was higher than that reported in previous Mexican literature and lower than that reported in the world literature. The most frequent pattern was SDL with lipohypertrophy. The median total and visceral body fat was higher in children with SDL pattern lipohypertrophy and mixed.

Keywords: AIDS, antiretrovirals, lipodystrophy syndrome, children.

* Departamento de Infectología.

** Departamento de Preescolares, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

*** Unidad de Investigación en Medicina Basada en Evidencias, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud.

Correspondencia: Dr. José Guillermo Vázquez Rosales

Departamento de Infectología, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, C.P. 06720, Ciudad de México.

Dirección electrónica: vazguill@aol.com

Introducción

En la infancia, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se define como la aparición en la edad pediátrica de alguna enfermedad indicativa de respuesta inmune celular deficiente; es causado por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el cual es miembro del género *Lentivirus* y de la familia Retroviridae. Generalmente el VIH se expresa cuando las células del sistema inmune han disminuido a un nivel crítico que permite la aparición de infecciones oportunistas, la proliferación de células neoplásicas o la replicación masiva del virus.^{1,2}

El incremento constante de personas que vive con el VIH refleja los efectos combinados de las tasas altas de nuevas infecciones por el VIH. En América Latina, el total estimado de nuevas infecciones por el VIH en 2008 fue de 180 000 y, en consecuencia, el número de personas que viven con el VIH asciende a 2 millones.³

En México las estimaciones más recientes hechas por el CENSIDA y ONUSIDA señalan que de 1983 a 2017 se habían notificado 195 194 personas, de las cuales 150 456 estaban en seguimiento. Los casos nuevos de SIDA fueron 13 710 personas en 2017. Los estados con el mayor número de casos de SIDA en dicho año fueron: Campeche, Quintana Roo y Guerrero, mientras que con VIH: Tabasco, Campeche y Yucatán.³ En México, de la población infectada con VIH-1 el 2.1% corresponde a población menor de 15 años; hasta el año 2017 el número total de pacientes pediátricos infectados fueron 3 980. En una revisión de casos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, se encontró que 85% de los pacientes con esta infección la habían adquirido de forma vertical y 10% en forma horizontal a través de sangre y productos sanguíneos infectados; a nivel nacional el número de casos de transmisión perinatal hasta 2017 era de 2 787 casos, y de diagnóstico en el mismo año, de 39.^{3,4}

Desde 1995, año en que se inició la era de la terapia antirretroviral altamente efectiva, la introducción de los inhibidores de proteasa (IP) y de los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos (ITNN) en los regímenes de tratamiento antirretroviral,⁵ se redujo de forma notable la morbilidad y mortalidad, lo que mejoró la calidad de vida y redujo el riesgo de transmisión, ya que se ha logrado disminuir las concentraciones plasmáticas del RNA viral con el subsecuente incremento de linfocitos T CD4+ circulantes,² esto ha transformado la infección del VIH en una infección crónica, lo que conlleva un reto ya que la esperanza de vida en niños es mayor.^{6,7}

En los niños y adolescentes infectados por el VIH, los linfocitos T CD4+ bajos se han asociado con la falta de incremento de peso y de la mortalidad. Las células CD4+ sirven como importantes marcadores inmunológicos de progresión de la enfermedad del VIH, ya que facilitan la toma de decisiones acerca de cuándo iniciar la terapia antirretroviral, así como el seguimiento clínico de la efectividad del tratamiento y la resistencia a los medicamentos.^{8,9} En numerosos estudios se ha encontrado una asociación entre la combinación de la terapia antirretroviral y el aumento de células CD4+ en los niños.

Los fármacos antirretrovirales se distribuyen en cinco clases: los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), que es una enzima del VIH que al ser inhibida por esta droga, no cumple su función y esto hace más lenta o impide

de la replicación del virus dentro de las células infectadas. En este grupo se incluyen zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), didanosido (ddI), entre otros. El segundo grupo es el inhibidor nucleótido de la transcriptasa reversa (INTR), el cual tiene el mecanismo de acción similar a la clase anterior, inhibiendo a la transcriptasa reversa, actualmente en esta clase se incluye el adefovir. El inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR), el cual también inhibe a la transcriptasa reversa, pero con un mecanismo diferente. A esta clase pertenecen: nevirapina, efavirenz y delavirdina. Inhibidores de proteasa (IP): inhiben la enzima proteasa del virus impidiendo la producción de proteínas necesarias para la maduración y replicación del VIH. En esta clase se encuentran indinavir, nelfinavir y lopinavir/ritonavir. Finalmente, la clase más nueva de antirretrovirales son los inhibidores de la fusión, los cuales bloquean la fusión entre las membranas del virus y de la célula diana al unirse a la proteína gp41 y antagonistas de correceptores CCR5, las drogas incluidas en este grupo es maraviroc y efuvirtida.¹⁰

Aunque la terapia antirretroviral se tolera bien, no está exenta de efectos secundarios, toxicidad e interacción con otros medicamentos, éste es el precio a pagar para conseguir una mayor esperanza y calidad de vida.² Entre las complicaciones se encuentra el síndrome de lipodistrofia (SDL), el cual está constituido por alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, la dislipidemia y anormalidades en la distribución de la grasa corporal, disminución de la mineralización ósea, intolerancia gastrointestinal, toxicidad mitocondrial, acidosis láctica, resistencia periférica a la insulina y diabetes mellitus. Es probable que estas alteraciones sean el resultado de interacciones complejas entre la infección por VIH, agentes antirretrovirales específicos, la raza, el género y la edad, así como la predisposición genética y el estilo de vida.⁸ Se ha demostrado que los efectos secundarios, principalmente por acumulación de grasa visceral o abdominal, incrementan el riesgo cardiovascular en pacientes pediátricos debido a la activación de citocinas proinflamatorias que favorecen cambios en la vasculatura de pacientes pediátricos compatibles con incremento del riesgo cardiovascular, sin embargo, hay pocos datos pediátricos sobre la prevalencia de estas anormalidades.¹¹⁻¹³

Síndrome de lipodistrofia

El SDL se describió por primera vez en adultos en 1989; en pediatría, el primer caso reportado en un niño con VIH se remonta a 1999.¹ En el Reino Unido se encontró mayor incremento de colesterol total asociado al consumo de lopinavir/ritonavir respecto de otros antirretrovirales.¹⁴

Aunque no existe un consenso sobre la definición precisa de síndrome de lipodistrofia, se han considerado tres características:¹⁵ 1) redistribución grasa (lipoatrofia, disminución de masa grasa en la región glútea, la cara y las extremidades; lipohipertrofia, ganancia de tejido adiposo central, espina dorsocervical y región mamaria; formas mixtas), 2) alteraciones metabólicas (hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia) y 3) resistencia periférica a la insulina.

En la literatura mundial se reporta una frecuencia global de SLD en población pediátrica que va de 18 hasta 80.6%.^{5,16-18} Se estima que la cifra de SLD en pacientes tratados con inhibidores de proteasa es de 30 a 50%.⁵

En América Latina, en dos estudios realizados en Brasil, el SLD se encontró de 1 hasta 13.9% de la población estudiada (9.2% de lipoatrofia y 4.7% de lipohipertrofia), y en otro, 53.3%.^{19,20}

En México, en el año 2009 se realizó un estudio donde se incluyó a 92 niños y adolescentes infectados por vih, se observó que el patrón más común fue la lipoatrofia en 60%, seguido de un patrón mixto de hasta 40%, asimismo, se reportó que 54% de los pacientes presentaron cambios en parámetros metabólicos y/o redistribución de grasa. La prevalencia de redistribución de grasa en ese grupo de niños fue de 16%, encontrándose por debajo de lo reportado en la literatura mundial; sin embargo, la evaluación de lipodistrofia se realizó sobre todo de manera clínica y relativamente subjetiva.²¹

En el Instituto Nacional de Pediatría se evaluó a 49 pacientes, de entre tres meses y 18 años de edad, y se observó que 24.48% se encontraban eutróficos, 8.16% con obesidad, desnutrición crónica en 48.9%, desnutrición crónica aguda leve en 8.16%, desnutrición crónica aguda de intensidad moderada en 6.12% y, finalmente, desnutrición crónica aguda severa en 4.08%. La mayor prevalencia de desnutrición aguda fue en lactantes y preescolares, sin embargo, en este estudio no se incluye propiamente síndrome de lipodistrofia, ya que las mediciones realizadas fueron únicamente para la evaluación del estado nutricional del paciente sin comparar la redistribución de grasa corporal.²²

La etiopatogénesis del SLD es multifactorial. Diversos estudios han descrito la asociación entre lipohipertrofia (ganancia de tejido adiposo central, espina dorsocervical y región mamaria) con esquemas que contienen inhibidores de proteasa, sin embargo existen variables como la edad, el sexo, carga viral elevada, exposición a terapia antirretroviral, duración de terapia con inhibidores de proteasas y dosis de drogas antirretrovirales que tienen efecto en el paciente y su evolución.²¹

El mecanismo preciso por el cual la terapia antirretroviral induce atrofia grasa aún no se conoce y sigue bajo investigación, la hipótesis actual es que los IP o los ITRAN inducen toxicidad mitocondrial y apoptosis de la célula grasa. Los ITRAN inducen inhibición de la ADN polimerasa gamma que provoca depleción de ADN mitocondrial (ADNmt) con disminución consecuente de proteínas codificadas por éste y disfunción mitocondrial.²³ La disfunción mitocondrial disminuye el ATP, produce lipogénesis, e incrementa los mediadores proapoptóticos, provocando apoptosis grasa concomitante. Cambiar a ITRAN menos afín por la ADN polimerasa gamma mejora la distribución periférica de grasa, aumenta el ADNmt y disminuye la apoptosis grasa.²⁴

Otro mecanismo asociado es la reconstitución inmune. El nadir de células T CD4+ <200/ml y el tener el polimorfismo 283 G/A del promotor de TNF- α es un factor de riesgo independiente de lipoatrofia.²⁵ Se ha encontrado asociación clínica entre la lipoatrofia y la apoptosis grasa y el incremento de los niveles de TNF- α en el tejido graso subcutáneo. El tratamiento con ITRAN lleva a un aumento del estrés oxidativo y anomalías mitocondriales. El uso de antioxidantes en conjunto con ITRAN previene estos cambios. El incremento en los niveles del marcador de oxidación F2 isoprostano se asocia con este hallazgo clínico.²⁶

La disfunción mitocondrial puede llevar a la inhibición de la deshidrogenasa de dihidroorotato, con la disminución

consecuente de la síntesis de *novo* de pirimidinas y reducción de la reserva natural. Esto lleva a un exceso de ITRAN en comparación con las pirimidinas naturales y al empeoramiento subsecuente de la depleción de ADNmt, así como a la disfunción. Mediante la administración de uridina exógena se atenúa la depleción de ADNmt y se abroga la toxicidad mitocondrial en un modelo de hepatocitos.²⁷

Los desórdenes del metabolismo de lípidos en pacientes con vih se han reportado incluso antes del uso de terapia antirretroviral.⁷ Tanto la infección por vih como la terapia antirretroviral están asociadas con dislipidemias en adultos, pero hay pocos datos sobre los resultados en niños pequeños.²⁸ En diversos estudios internacionales se reportan alteraciones metabólicas que van de 11 hasta 65.79%.^{6,9,17,29,30} Con una prevalencia mayor de hipertrigliceridemia de 12 a 44%, hipercolesterolemia de 11 a 29% y lipoproteínas de alta densidad-colesterol (HDLc) anormalmente bajo respecto del grupo control, asimismo mostraron un aumento en el grupo que recibía inhibidores de proteasa (IP) respecto del que no.^{6,9,21,30}

En una cohorte de niños latinoamericanos (816 sujetos) se encontró una frecuencia de 20.5% de hipercolesterolemia y 29.4% de hipertrigliceridemia.³¹ Otros estudios realizados en Brasil reportan una frecuencia que va de 50 a 60% de las dislipidemias. En dos investigaciones llevadas a cabo en la Ciudad de México en sujetos en edad pediátrica, se encontraron alteraciones en los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol total, o ambos, en uno de estos estudios, 40% de los pacientes presentaba hipertrigliceridemia, 34% hipercolesterolemia y en 27% se observó hipercolesterolemia más hipertrigliceridemia 46.9%; en el otro, 62.5% tuvo hipercolesterolemia y 79.2% hipertrigliceridemia.^{21,22}

La contribución independiente de IP en el riesgo cardiovascular más allá de la elevación de colesterol no está clara. En un estudio transversal realizado en 68 niños con edades comprendidas entre tres y 19 años, en el cual se evaluaron los cambios en la distribución de la grasa y anomalías lipídicas en pacientes que habían estado expuestos o no a la terapia HAART, se encontraron alteraciones metabólicas sólo en 22 niños. Algunos autores sugieren que las alteraciones metabólicas no se relacionaron con la duración del tratamiento antirretroviral, ni con el número de fármacos recibidos.³²

Aunque no existen estudios longitudinales de largo plazo para evaluar las consecuencias de dislipidemia en la población pediátrica con infección por vih, la complicación más probable podría ser ateroesclerosis prematura en rangos similares a niños heterocigotos para hipercolesterolemia familiar.³³

En este estudio se analizó la frecuencia de síndrome de lipodistrofia secundaria a la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART) en los niños infectados por vih de seis años y menores de 17 atendidos en nuestra Unidad hospitalaria.

Material y métodos

Se realizó una encuesta transversal descriptiva en una cohorte de niños con infección por vih que reciben terapia antirretroviral altamente efectiva. El seguimiento se hizo en la consulta externa de noviembre de 2014 a enero de 2015. Se incluyó a los niños infectados con vih-1 entre seis años y menores de 17 que recibían tratamiento antirretroviral altamente efectivo

(HAART) en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que tuvieran un apego mayor al 80% y con un mínimo de seis meses de tratamiento. No se incluyeron pacientes que padecían atrofia muscular como consecuencia de enfermedad neurológica, ni los enfermos que utilizaban medicamentos que modifican los niveles de colesterol, triglicéridos y glucemia central (andrógenos, esteroides, insulina, corticoesteroides adrenales o anabólicos). Se excluyó a los que tenían enfermedad postrante en los seis meses previos a la inclusión en el estudio.

Se eliminaron los pacientes en los que no se contaba con estudios de laboratorio y somatometría completos.

Se realizaron mediciones con estadiómetro y cinta métrica con precisión milimétrica para medir la talla y circunferencia de cintura, brazos y piernas; plicómetro con precisión de 0.2 mm para la toma del pliegue tricipital, subescapular. Se estandarizó al residente con apoyo de un investigador capacitado, las mediciones se hicieron por duplicado con el investigador capacitado para valorar la diferencia entre las mediciones y realizar correcciones en caso necesario. La somatometría se llevó a cabo por las mañanas. Se utilizó un monitor de composición corporal para medición segmentada (TANITA), el cual permitió realizar el análisis de grasa corporal, la medición del índice de masa corporal, porcentaje de masa muscular, así como determinar grasa en el área abdominal.

Al obtener los resultados y con el uso de las tablas de Freesáncho se determinaron los percentiles de las mediciones de pliegue tricipital, cintura, circunferencia de pierna y brazo de acuerdo con el sexo y la edad. Los pacientes con percentil por debajo de cinco y mayor de 90, se analizaron de manera individual para evaluar su patrón de distribución de grasa corporal, para lo cual se utilizaron las siguientes definiciones operacionales:

- Síndrome de lipodistrofia patrón lipohipertrofia: percentil de cintura >90, con pliegue tricipital, circunferencia de brazo y pierna en percentil 10-85.
- Síndrome de lipodistrofia patrón lipoatrofia: pliegue tricipital, circunferencia de brazo y pierna con percentil <5, circunferencia de cintura con percentil entre 10-85.
- Síndrome de lipodistrofia patrón mixto: pliegue tricipital, circunferencia de brazo y pierna con percentil <5, circunferencia de cintura con percentil >90.

Los valores de triglicéridos y colesterol se percentilaron de acuerdo con el sexo y la edad del paciente y según los criterios diagnósticos de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia para determinar a los pacientes que se encontraban por arriba del percentil 90. Se determinó el índice de masa corporal. Los pacientes que fueron diagnosticados con síndrome de lipodistrofia se enviaron al Servicio de Endocrinología y continuaron con medidas preventivas en el Servicio de Infectología.

Este proyecto fue aprobado por los comités de Bioética e Investigación del Hospital, y se estableció como una investigación de riesgo mínimo. Para la realización de medidas antropométricas se solicitó el asentimiento y consentimiento informado previo a la inclusión del estudio. La información

fue manejada de forma confidencial y los investigadores participantes fueron los únicos que la analizaron. Presentamos el análisis con estadística descriptiva.

Resultados

La cohorte atendida en el servicio es de 80 pacientes con infección por VIH, de ellos, 56 son mayores de seis años y menores de 17, sin embargo, se eliminó a siete pacientes debido a que no contaban con expediente completo.

Se evaluaron un total de 49 pacientes. La mediana de edad fue de 11 años (intervalo seis a 17 años), 53.1% fueron escolares y 46.9% correspondió a pacientes adolescentes; 30 (61.2%) pertenecían al sexo masculino. Todos los pacientes se encontraban clínicamente estables en la etapa del estudio.

De los pacientes que se incluyeron en esta investigación, todos recibían tratamiento antirretroviral combinado, distribuidos de la siguiente manera: 39 (79.6%) pacientes con tratamiento a base de Lop/r + AZT + 3TC, y 10 pacientes (20.4%) se encontraban con otros esquemas. De manera general, la mediana del tiempo de inicio de tratamiento con terapia antirretroviral para el grupo en estudio fue de 91 meses (de ocho a 180 meses), 40.8% de ellos tenía un rango entre 5.1-10 años, y 32.7% más de 10 años de tratamiento. Desde el punto de vista antropométrico, de acuerdo con el IMC, 43 (87.8%) se encontraban dentro de las percentiles normales, 2% (N 1) con sobrepeso y 8.2% (N 4) con obesidad, un paciente (2%) presentaba un IMC por debajo del percentil 5 (desnutrición crónico armonizado grado II, de acuerdo con la clasificación de Waterlow).

Al realizar la medición del pliegue tricipital, cuatro (8.1%) pacientes estaban por debajo del percentil 5; respecto de la medición de cintura, ocho (16.2%) se encontraban por arriba del percentil 90; asimismo, en cuanto a la medición de brazo y pierna, cuatro (8.1%) pacientes estaban por debajo del percentil 5 (cuadro 1).

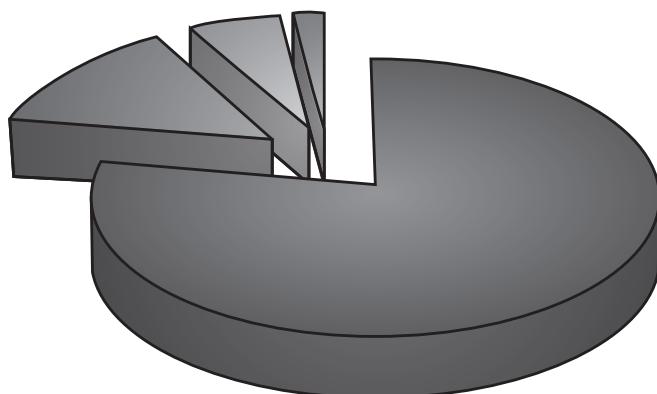
Con base en los criterios establecidos para el diagnóstico de síndrome de lipodistrofia y observando a los pacientes que se encontraban con percentil por debajo de cinco y arriba de 90, se analizaron de manera individual y se encontró una frecuencia de SDL de 22.4% (N 11), distribuidos de la siguiente manera: lipohipertrofia en siete pacientes (14.2%), en tres pacientes (6.1%) se encontró lipoatrofia y, finalmente, sólo un paciente (2%) presentó un patrón mixto (figura 1). La edad media de estos niños fue de 11.4 años, con predominio entre el rango de edad de 11-16 años, sin embargo se reportó un paciente con síndrome de lipodistrofia de tipo lipoatrofia con edad de siete años. Hubo cinco niños y seis niñas. En este grupo de pacientes el tiempo promedio de la terapia antirretroviral fue de 157.6 meses (13 años), con un promedio de 2.3 esquemas (gráfica 1).

Respecto del tiempo de tratamiento de los pacientes con lipodistrofia, 90.9% (N 10) tenía más de 120 meses (10 años) de tratamiento con terapia antirretroviral, como se observa en el cuadro 2, sólo un paciente con síndrome de lipodistrofia tenía un tiempo de tratamiento de 86 meses (7.1 años).

Cuadro 1
Mediciones de los pacientes con VIH y terapia HAART

	Tipo	n	Percentil	Mínimo-máximo
Pliegue tricipital (mm)	Sin lipodistrofia	38	10-85	(8-25)
	Lipohipertrofia	7	10-85	(13-19)
	Lipoatrofia	3	<5	(15-20)
	Mixto	1	<5	
Cintura (cm)	Sin lipodistrofia	38	10-85	(20-85)
	Lipohipertrofia	7	>90	(49-103)
	Lipoatrofia	3	10-85	(56-85)
	Mixto	1	>90	
Brazo (cm)	Sin lipodistrofia	38	10-85	(14-26)
	Lipohipertrofia	7	10-85	(17-28)
	Lipoatrofia	3	<5	(18-26)
	Mixto	1	<5	
Pierna (cm)	Sin lipodistrofia	38	10-85	(28-48)
	Lipohipertrofia	7	10-85	(28-40)
	Lipoatrofia	3	<5	(39-48)
	Mixto	1	<5	

Gráfica 1
Frecuencia de síndrome de lipodistrofia en 49 niños con VIH bajo terapia HAART



■ Sin alteraciones 77.7% ■ Lipoatrofia 6.1%
 ■ Lipohipertrofia 14.2% ■ Mixto 2%

Cuadro 2
Tiempo de tratamiento en niños con VIH con y sin lipodistrofia

Tipo	Tiempo de tratamiento				Total N (%)
	1 a 12 meses N (%)	13 a 60 meses N (%)	61 a 119 meses N (%)	Mayor o igual a 120 meses N (%)	
Sin lipodistrofia	4 (8.2)	9 (18.4)	18 (36.7)	7 (14.3)	38 (77.6)
Lipohipertrofia	0.0 (0)	0.0 (0)	1 (2.0)	6 (12.2)	7 (14.3)
Lipoatrofia	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3 (6.1)	3 (6.1)
Mixto	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1 (2.0)	1 (2.0)
Total	4 (8.2)	9 (18.4)	19 (38.7)	16 (34.6)	49 (100)

En nuestro estudio se determinó la masa muscular, la grasa corporal total y la grasa visceral por medio de la báscula de impedancia, y se encontró que la mediana de masa muscular en los pacientes sin lipodistrofia fue de 8%, lipohipertrofia de 3%, *SDL* lipoatrofia de 6% y *SDL* mixto de 15%. Respecto de la grasa corporal, la mediana de los pacientes sin *SDL* fue de 23%, *SDL* lipohipertrofia de 29%, *SDL* lipoatrofia de 11% y *SDL* mixto de 25%. La grasa visceral con un mediana de 5% en pacientes sin *SDL*, *SDL* lipohipertrofia de 16%, *SDL* lipoatrofia de 1% y *SDL* mixto con mediana de 26%.

Entre las alteraciones metabólicas la más frecuente fue hipertrigliceridemia, que se encontró en 36 pacientes (73.5%), 10.2% (N 5) presentó hipercolesterolemia. Los niveles de glucosa sérica en ayuno tuvieron una mediana de 90 mg/dL con un valor mínimo de 60 mg/dL y máximo de 164 mg/dL, se utilizó un valor de cohorte de 111 mg/dL, encontrando únicamente en tres pacientes valores anormales de glucosa, lo que constituye el 6.1%.

Discusión

La atención médica actual a los pacientes con VIH/SIDA debe incluir, en lo posible, la prevención, el diagnóstico y el tratamiento para síndrome de lipodistrofia, pues representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de procesos cardiovasculares graves, ya que actualmente los estudios de VIH además de estar enfocados en la curación, se encuentran enfocados en las complicaciones a largo plazo con la terapia antirretroviral. El síndrome de lipodistrofia genera desapego al tratamiento, lo que agrava su condición y puede producir daño en la autoestima por la configuración particular que adquiere la distribución de la grasa corporal, por lo que es importante vigilar el aspecto psicológico en estos pacientes.³⁴

Hasta ahora no existe una definición precisa y aceptada acerca del síndrome de lipodistrofia, por lo que tiene una frecuencia muy variada. Ésta es una complicación frecuente en los niños y adolescentes con infección por VIH, lo anterior se ve reflejado en estudios que reportan una frecuencia que va de 18 hasta 80.6%.^{5,16-18} En el presente trabajo la frecuencia de síndrome de lipodistrofia fue de 22.4%, cifra inferior a la reportada en estudios hechos en Suiza (43%)¹⁶ y Austra-

lia (53%),¹⁸ pero superior a la de investigaciones realizadas en Brasil, donde se reporta una frecuencia de 13.9%,²⁴ y en nuestro país principalmente se han llevado a cabo dos estudios que informan una frecuencia del 14-16%.²¹ No obstante, es importante resaltar que en nuestro medio se dificulta la evaluación de lipodistrofia ya que el diagnóstico continúa siendo sobre todo clínico y relativamente subjetivo. En nuestro estudio, para la medición de peso nos apoyamos con la báscula de impedancia, con el fin de evaluar otros parámetros que pudieran apoyar con el diagnóstico de *SDL* sin generar costos elevados, pues se sabe bien que existen estudios de gabinete útiles en el diagnóstico, como tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM), ultrasonografía y densitometría por rayos X (DEXA), las cuales no se realizan de forma rutinaria en nuestro medio.

La báscula de impedancia nos permitió analizar la grasa corporal total, la grasa muscular y la grasa visceral de los pacientes. Considerando los parámetros de grasa corporal total y de grasa visceral se encontró un mayor porcentaje en los pacientes con *SDL* patrón de lipohipertrofia y mixto, sin embargo no existen tablas para la edad y sexo de los pacientes en edad pediátrica que permitan establecer la normalidad de estos parámetros. Éste es el primer estudio realizado en México donde se incluyen parámetros como grasa corporal, grasa visceral y masa muscular, lo cual es importante ya que es una herramienta diagnóstica que apoya los resultados de frecuencia de *SDL*.

En este trabajo, de 22.4% de los pacientes que presentaban síndrome de lipodistrofia, la distribución fue de la siguiente manera: en primer lugar un patrón de lipohipertrofia (14.2%), seguido de lipoatrofia (6.1%) y finalmente mixto. Esta característica proporcional del grupo de pacientes en nuestro estudio fue diferente a los estudios de Brasil y otros países a nivel mundial, en donde tienen mayor prevalencia de mixta y en segundo lugar lipoatrofia. En el estudio realizado en el Hospital Infantil de México se reporta mayor frecuencia de lipoatrofia, esto puede ser secundario a diferencias raciales, geográficas y, otro factor importante, que la población estudiada proviene de un censo en un centro de atención.¹⁸

El síndrome de lipodistrofia fue más frecuente en los pacientes con mayor tiempo de infección por VIH y en los que tenían más tiempo de recibir la terapia antirretroviral.

Se sabe que a mayor tiempo de infección por VIH, más prevalencia de alteraciones en el tejido adiposo. Estos cambios probablemente se asocian con mayor desgaste por la enfermedad y por la producción de alteraciones en diversas citosinas que favorecen las modificaciones del tejido graso. Este hecho se relaciona con la producción alterada de adipocitinas (disminución de la adiponectina e incremento del factor de necrosis tumoral alfa que influye de manera directa en el metabolismo del tejido adiposo).²⁸

Otro resultado que es importante destacar de esta investigación es que respecto de los niveles de glucosa en nuestros casos de estudio, se encontraron tres pacientes con niveles por arriba de lo normal con 132, 160 y 164 mg/dL, lo que representa 6% de pacientes con alteración en la glicemia; sin embargo, es necesario mencionar que se trató de un estudio transversal en el que se evaluó sólo la última medición de glicemia y se desconoce si los pacientes con alteraciones en los niveles de glucosa siguieron las instrucciones adecuadas de ayuno para la toma de la muestra.²⁰⁻²²

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, lo cual coincide con la literatura mundial. Respecto de la prevalencia de hipertrigliceridemia se encontró en 73%, similar a los resultados obtenidos en un estudio previo en que se informa una frecuencia de 79.2%.^{4,22} A pesar de esto, las cifras reportadas en estos dos estudios tienen una frecuencia muy superior a lo mencionado en la literatura mundial, donde se establece 45.5%.⁴ Contrastó que en este estudio la frecuencia de hipercolesterolemia fue de 10.2%, inferior al 62.5% del estudio previo. Esto quizás se relacione con que en el primer estudio los niños recibían RTV/SAV en dosis completas. Otra posibilidad

en nuestra población es que actualmente somos el país número uno con obesidad infantil.³⁵ La frecuencia para redistribución de grasa en el grupo de estudio fue mayor a lo esperado de acuerdo con la literatura mexicana de años anteriores, pero también menor a lo reportado por otros autores internacionales; debemos considerar que actualmente nuestro país se enfrenta a una dieta rica en grasas saturadas, vida sedentaria y tendencia genética en la población mexicana al síndrome metabólico.

Se requiere de un programa de evaluación nutricional desde que el paciente inicia el tratamiento y durante todo el seguimiento del mismo. Se dispone de algunos medicamentos utilizados en adultos, como las estatinas, cuyo uso a pesar de ser limitado en pediatría es usado en la hipercolesterolemia familiar. Actualmente ya existen recomendaciones para el uso de dos estatinas en niños y adolescentes bajo terapia antirretroviral, la pravastatina y la atorvastatina. 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 lipohipertrofia, y algunos pueden acompañarse de un rebote en la carga viral.

Por último, independientemente de la frecuencia del síndrome de lipodistrofia, su significado médico no está en cuestión, y las complicaciones a largo plazo tanto metabólicas como antropométricas son de gran preocupación, siendo principalmente el mayor incremento en el riesgo cardiovascular dada la supervivencia prolongada debido al manejo integral del paciente, incluyendo los antirretrovirales. Son necesarias futuras líneas de investigación en la población pediátrica infectada por VIH, con el objetivo de determinar estrategias terapéuticas óptimas para el control de perfil de lípidos y la prevención de lipodistrofia.

Referencias

1. Robles-González, L.I., Beas-Ibarra, A., Cano-Saldaña, Y.M. y Martínez-Saucedo, M.G., "Estado nutricional de pacientes VIH positivos", *Revista Médica MD*, 2011, 3 (2): 92-98.
2. López, L., Bautista, M., Pinzón, A. et al., "Alteraciones del crecimiento y en el estado nutricional de pacientes pediátricos infectados con VIH", *Acta Pediátrica de México*, 2014, 35 (4): 267-279.
3. Vigilancia epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro Nacional de Casos de SIDA, disponible en: <https://www.gob.mx/censida/documentos/epidemiologia-registro-nacional-de-casos-de-sida>. (Fecha de consulta: 12 de junio de 2018).
4. Vázquez Rosales, J.G., Solórzano Santos, F., Álvarez Muñoz, M.T., Sánchez Huerta, G. y Miranda Novales, M.G., "Infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes pediátricos de México", *Rev Invest Clín*, 2004, 56 (2): 153-168.
5. Fernández, A., Gutiérrez, R., Castro, M. et al., "Síndrome de lipodistrofia en pacientes con VIH/SIDA que reciben terapia antirretroviral de gran actividad en Tepic, México", *Revista Cubana de Farmacia*, 2012, 46 (2): 202-212.
6. Aupribul, L., Puthanakit, T., Lee, B. et al., "Lipodistrophy and metabolic changes in HIV-infected children on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy", *International Medical Press*, 2007, 12: 1247-1254.
7. Colvin, C.J., "HIV/AIDS, chronic diseases and globalisation", *Global Health*, 2011, 7 (1): 31-33.
8. Patel, K., Hernan, M., Williams, P., Seeger, J. et al., "Long-term effects of highly active antiretroviral therapy on CD4+ cell evolution among children and adolescents infected with HIV: 5 years and counting", *Clinic Infection Disease*, 2008, 46 (11): 1751-1760.
9. López, P., Caicedo, Y., Rubiano, L. et al., "Alteraciones metabólicas con terapia antirretroviral altamente efectiva en niños positivos para VIH, Cali, Colombia", *Infection*, 2009, 13 (4): 283-292.
10. Coovadia, A., Abrams, E.J., Stehlau, R. et al., "Reuse of nevirapine in exposed HIV-infected children after protease inhibitor-based viral suppression: a randomized controlled trial", *Journal AMA*, 2010, 304: 1082-1090.
11. Aldrovandi, G., Lindsey, J.C., Jacobson, D.L. et al., "Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth", *Acquired Immune Deficiency Syndrome Journal*, 2009, 23 (6): 661-672.
12. Ross, A.C. y McComsey, G.A., "Cardiovascular disease risk in pediatric HIV: the need for population-specific

- guidelines", *Acquired Immune Deficiency Syndrome Journal*, 2011, 57: 351-354.
13. Chantry, C.J., Hughes, M.D., Alvero, C. et al., "Lipid and glucose alterations in HIV-infected children beginning or changing antiretroviral therapy", *Pediatrics*, 2008, 122: e129-e138.
 14. Rhoads, M.P., Lanigan, J., Smith, C.J. et al., "Effect of specific ART drugs on lipid changes and the need for lipid management in children with HIV", *Acquired Immune Deficiency Syndrome Journal*, 2011, 57 (5): 404-411.
 15. Jacobson, D.L., Williams, P., Tassiopoulos, K. et al., "Clinical management and follow-up of hypercholesterolemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTG 219c study", *Acquired Immune Deficiency Syndrome Journal*, 2011, 57: 413-420.
 16. Shenoy, A., Ramapuram, J.T., Unnikrishnan, B. et al., "Effect of lipodystrophy on the quality of life among people living with HIV/AIDS (PLHIV) on highly active antiretroviral therapy", *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*, 2014, 13 (5): 471-475.
 17. Kalyanasundaram, A.P., Jacob, S.M., Hemalatha, R. y Sivakumar, M.R., "Prevalence of lipodystrophy and dyslipidemia among patients with HIV infection on generic ART in rural South India", *Journal International Association Physicians AIDS Care*, 2012, 11 (5): 329-334.
 18. Rajagopalan, R., Laitinen, D. y Dietz, B., "Impact of lipodystrophy on quality of life in HIV patients receiving antiretroviral therapy", *Acquired Immune Deficiency Syndrome Journal Care*, 2008, 20 (10): 1197-1201.
 19. Saccardo, R.O., Suano, F.I., Bernaldo, T.R. et al., "Lipodystrophy in children and adolescents with acquired immunodeficiency syndrome and its relationship with antiretroviral therapy employed", *Journal of Pediatrics*, 2009, 85 (4): 329-334.
 20. Werner, M.L., Fonseca, V.M., Pone, M.V. et al., "Lipodystrophy syndrome and cardiovascular risk factors in children and adolescents infected with HIV/AIDS receiving highly active antiretroviral therapy", *Journal of Pediatrics*, 2010, 86 (1): 27-32.
 21. Muñoz, M., Santos, J.I. y Pavía, N., "Redistribución de grasa y alteraciones metabólicas en niños y adolescentes infectados por VIH/SIDA con tratamiento antirretroviral altamente activo", *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 2009, 66: 343-349.
 22. Solórzano Santos, F., Gochicoa Rangel, L.G., Palacios Saucedo, G., Vázquez Rosales, G. y Miranda Novales, M.G., "Hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia in human immunodeficiency virus-1-infected children treated with protease inhibitors", *Arch Med Res*, 2006, 37 (1): 129-132.
 23. McComsey, G., Paulsen, D., Lonergan, T., Milano, D., Williams, V., Pakes, G. et al., "Improvements in body fat, mitochondrial DNA (mtDNA) levels and adipocyte apoptosis 48 weeks after replacing of stavudine (d4T) with abacavir (ABC) or zidovudine (ZDV) appear independent of cellular cytokine mRNA levels", *Infectious Diseases Society of America*, 2003, 16: 250-260.
 24. Lichtenstein, K.A., Ward, D.J., Moorman, A.C., Delaney, K.M., Young, B., Palella, F.J., Jr. et al., "Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population", *Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2001, 15: 1389-1398.
 25. McComsey, G.A. y Morrow, J.D., "Lipid oxidative markers are significantly increased in lipodystrophy, but not in sustained asymptomatic hyperlactatemia", *Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2003, 34 (1): 45-49.
 26. Walker, U.A., Venhoff, N., Koch, E.C. et al., "Uridine abrogates mitochondrial toxicity related to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in HepG2 cells", *International Medical Press Antiviral Therapy*, 2003, 8: 463-470.
 27. Strehlau, R., Coovadia, A., Abrams, E.J. et al., "Lipid profiles in young HIV-infected children initiating and changing antiretroviral therapy", *Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2012, 60 (4): 369-376.
 28. Badillo, K., Prieto, L., Toledano, M. et al., "Características de niños con infección por virus de la inmunodeficiencia humana-1 que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad: estudio de corte transversal", *Anales de Pediatría*, 2012, 76 (6): 317-323.
 29. Sterne, J.A., May, M., Costagliola, D. et al., "Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies", *Lancet*, 2009, 373 (9672): 1352-1363.
 30. Sztam, K.A., Jiang, H., Jurgrau, A., Deckelbaum, R.J. y Foca, M.D., "Early increases in concentrations of total, LDL, and HDL cholesterol in HIV-infected children following new exposure to antiretroviral therapy", *Journal Pediatric Gastroenterology Nutrition*, 2011, 52: 495-498.
 31. Brewinski, M., Megazzini, K., Freimanis, L. et al., "Dyslipidemia in a cohort of HIV-infected Latin American children receiving highly active antiretroviral therapy", *Journal of Tropical Pediatrics*, 2011, 57 (5): 324-332.
 32. Ene, L., Goetghebuer, T., Hainaut, M. et al., "Prevalence of lipodystrophy in HIV-infected children: a cross sectional study", *European Journal of Pediatrics*, 2007, 1666: 13-21.
 33. Angulo, D. y Castillo, M.E., "Prevalencia de dislipidemia y lipodistrofia en niños con infección VIH y tratamiento antirretroviral. Instituto Nacional de Salud del Niño, 2007", *Revista Peruana de Pediatría*, 2010, 63 (1): 1-10.
 34. Castro, P., Martínez, M.Y., González, I., Velásquez, J., Castillo, G. y Sánchez, L., "Evaluación neuropsicológica, factores psicosociales y comorbilidad psiquiátrica en pacientes pediátricos infectados con el VIH", *Revista Chilena de Infectología*, 2011, 28: 248-254.
 35. Asociación Americana de Diabetes, "Clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus", 2014, disponible en: <http://www.diabetes.org/es/>.