



Alteraciones metabólicas secundarias al tratamiento antirretroviral en niños infectados por VIH (primera parte)

La generalización del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha disminuido drásticamente la morbilidad asociada con la infección por VIH en la población pediátrica de nuestro medio. Sin embargo, el TARGA no está exento de efectos adversos. A largo plazo, el desarrollo de síndrome de lipodistrofia es el más prevalente e incluye la redistribución de grasa corporal, las dislipidemias y las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos.

1. Cambios en la distribución de la grasa corporal

Los cambios en la distribución de la grasa corporal afectan de 18 a 33% de los niños infectados por el VIH, y los estudios longitudinales demuestran que una vez que ocurre suele permanecer estable en la mayoría de los casos. Al igual que en adultos, se proponen tres patrones clínicos de presentación:

- Lipoatrofia. Pérdida de grasa en el tejido celular subcutáneo evidente en la cara con un pronunciamiento de los pómulos y pérdida de las bolsas de Bichat. En los glúteos los cuales se muestran aplanados (*síndrome de las nalgas tristes*) y en los miembros, adelgazamiento y venas pronunciadas
- Lipohipertrofia. Acumulación de grasa intraabdominal visceral y subcutánea, cervical (*giba de búfalo*) y en las mamas.
- Aparición de lipomas únicos o múltiples o síndrome mixto que incluye los dos anteriores.

Cada uno de los patrones afecta a un tercio de los pacientes. Se identifican los siguientes factores de riesgo para la redistribución de la grasa corporal: estadio clínico C, sexo femenino, terapia con inhibidores de proteasa (IP) y estavudina (d4T), edad puberal y un mayor tiempo de uso de TARGA. En los adolescentes, los cambios en la imagen corporal y la estigmatización consiguiente tienen una repercusión psicológica y social que afecta la calidad de vida de estos niños; y puede contribuir al fracaso terapéutico por falta de adherencia al TARGA.

Su diagnóstico es complejo por la escasez de medidas estandarizadas y porque en los niños coexisten modificaciones

dinámicas de la composición corporal que forman parte del propio desarrollo, y que tienen su máxima expresión en la adolescencia. Los métodos diagnósticos más usados en la práctica clínica habitual para su estudio son: la valoración subjetiva del médico, del paciente y de sus cuidadores, las medidas antropométricas (peso, talla e índice de masa corporal, pliegues subcutáneos y perímetros abdominales), la impedancia bioeléctrica (BIA), la densitometría de Rx de doble fotón dual (DXA) y las técnicas de determinación de la grasa regional (TAC, RMN y ECO). En la práctica clínica se recomienda la valoración subjetiva y la determinación de medidas antropométricas cada 6-12 meses y, en caso de disponer de pruebas complementarias, la realización periódica de una densitometría de doble fotón dual cada dos años, que nos informe también del estado óseo.

No existe ningún tratamiento que demuestre eficacia para esta alteración en el paciente pediátrico; en el adulto se obtienen excelentes resultados, aunque transitorios, con la cirugía plástica reparadora, especialmente en la lipoatrofia facial. En el paciente pediátrico, se deberán mantener hábitos de vida saludables: dieta equilibrada, práctica habitual de ejercicio físico y evitar otros tóxicos como el tabaco). Cuando sea posible, el TARGA deberá incluir los fármacos con mejor perfil de seguridad. En el niño con alteraciones establecidas, existe la opción de sustituir alguno de los fármacos más tóxicos (d4T o IP). Otras estrategias terapéuticas se encuentran en estudio y no se validado, por lo que no deben plantearse de rutina, como el uso de hormona de crecimiento o la interrupción del TARGA.

2. Alteraciones del metabolismo de carbohidratos: resistencia a la insulina

Antoni Noguera-Julian, Clàudia Fortuny
Unidad de Infectología Pediátrica, Servicio de Pediatría,
Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona.

En representación del Grupo Colaborativo Español de la Infección por VIH pediátrica (CEVIHP) de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría - Plan Nacional de SIDA del Ministerio de Salud y Consumo del Gobierno de España.





La resistencia a la insulina es la disminución en la respuesta fisiológica a la insulina en los tejidos diana de la hormona (hígado, músculo, adipocitos), que obliga a las células beta pancreáticas a secretar una mayor cantidad de insulina para mantener la glucemia dentro de la normalidad. La prevalencia de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos es mayor en los adultos infectados por VIH que reciben TARGA, aunque también ocurre en la edad pediátrica; probablemente esta alteración está infradiagnosticada por falta de una definición universal. En algunos estudios, al administrar una carga oral de glucosa se observan datos de resistencia a la insulina hasta en 19% de los niños tratados con IP.

En el adulto con infección por VIH, los factores de riesgo de resistencia a la insulina descritos son: redistribución de la grasa corporal, uso de inhibidores de proteasa y, en menor medida, de análogos de nucleósidos (AN), historia familiar de diabetes y la coinfección por hepatitis C. En el paciente pediátrico, los estudios muestran resultados similares, aunque menos concluyentes; y añaden el desarrollo puberal como un factor de riesgo. En cualquier caso, la diabetes establecida es excepcional.

No existe ningún método perfecto para la estimación de la sensibilidad a la insulina. Dentro de los exámenes rutinarios, se recomienda la determinación de la glucemia en ayuno, sobre todo en niños tratados con IP. Los valores anormales (glucemia > 110 mg/dL) en dos ocasiones, indican la necesidad de una prueba de carga oral de glucosa, que es el método con mayor experiencia en pacientes con VIH.

El tratamiento de la resistencia periférica a la insulina en el niño con infección por VIH, no es diferente al de la población general. Los cambios en el estilo de vida dirigidos a perder peso con aumento de la actividad física (ejercicio aeróbico frecuente) y restricción calórica (con perfil glucémico bajo) son fundamentales en los pacientes con sobrepeso. En casos de diabetes franca debe emplearse insulina. También son posibles los cambios en los regímenes de TARGA como retirar los inhibidores de proteasa o utilizar atazanavir. El uso de otros fármacos (tiazolidinodionas o metformina) es excepcional y deberá consultarse siempre al endocrinólogo pediátrico.

3. Las dislipidemias

Los cambios en el perfil lipídico son las alteraciones metabólicas observadas con mayor frecuencia más en los pacientes con TARGA. El tratamiento puede afectar las concentraciones de colesterol total y sus componentes o los triglicéridos. Esto puede ocurrir de forma aislada o conjunta con la redistribución grasa y resistencia a la insulina. La prevalencia de dislipidemia en el niño con infección por VIH varía según diferentes estudios entre 27 y 62% para la hipercolesterolemia y alrededor de 25% para la hipertrigliceridemia. Entre sus factores de riesgo, se identifican los siguientes: sexo femenino, mayor edad, uso de inhibidores de proteasa (principalmente ritonavir para triglicéridos y colesterol total), y análogos de nucleósidos (principalmente d4T para colesterol total), y estadios clínicos C o B. También es más frecuente en pacientes con lipohipertrofia. En el **Cuadro 1** se muestran las concentraciones normales de los lípidos en el niño, según la Academia Americana de Pediatría.

El aumento del riesgo cardiovascular en pacientes adultos con infección por VIH en TARGA es bien conocido y se dispone de estudios pediátricos específicos que demuestran el aumento del riesgo cardiovascular, que tienen como marcador subrogado al engrosamiento de la capa íntima en la arteria carótida, asociado con el aumento sostenido de los lípidos sanguíneos. Si tenemos en cuenta el tiempo de exposición previsible en la población pediátrica a estas terapias, se comprende la necesidad de prevenir y tratar la dislipemia de forma precoz.

La estrategia de intervención para prevenir o corregir la dislipidemia se resume en tres niveles de acción que se implementan

Cuadro 1. Valores normales de las determinaciones en ayuno de los principales lípidos en el niño y el adolescente.

	Colesterol total (mg/dL)	Colesterol LDL (mg/dL)
Elevado	> 200	> 130
Aceptable	170-199	110-129
Normal	< 170	< 100

Niveles de triglicéridos por debajo de 200 mg/dL se consideran aceptables





de forma escalonada cuando el nivel anterior, correctamente aplicado durante un tiempo prudente, no muestran eficacia.

Nivel 1: dieta y estilo de vida. Antes de introducir modificaciones en el TARGA o de utilizar medicación con la intención de corregir una dislipidemia, deben recomendarse hábitos de vida saludables durante 6 a 12 meses, por lo menos. Estos incluyen una dieta equilibrada, la práctica regular de ejercicio físico y evitar el tabaco y otros tóxicos. Estos hábitos de vida deberán mantenerse aun cuando no hayan sido eficaces y se requiera el siguiente nivel de acción.

Nivel 2: modificación del TARGA. Existen numerosos estudios en adultos que demuestran que la sustitución de fármacos con mayor efecto hiperlipemiente, por otros más seguros en el TARGA, es útil para disminuir el colesterol total y los triglicéridos, al tiempo que se mantiene la seguridad virológica. Deben evitarse los inhibidores de proteasa (cambiar por no análogos de nucleósidos, atazanavir o antirretrovirales de las nuevas familias) y el d4T (cambiar por tenofovir o lamivudina/emtricitabina). Algunos estudios más discretos en pacientes pediátricos, muestran resultados equivalentes. Otras estrategias con el TARGA, como la interrupción del tratamiento, sólo se justifican en casos graves y bajo estrecha supervisión.

Nivel 3: fármacos hipolipemiantes. El empleo de fármacos hipolipemiantes debe reservarse para pacientes en los que la asociación de medidas higiénicas y estrategias de sustitución del TARGA no son suficientes, pero existen pocos datos de la eficacia y seguridad que avalen su uso en niños. Las concentraciones confirmadas de triglicéridos > 500 mg/dL, son una indicación no diferible de tratamiento farmacológico por el riesgo añadido de pancreatitis.

Las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) son los medicamentos de primera elección en casos de hipercolesterolemia y tienen un efecto menor sobre los triglicéridos. En los niños se puede utilizar atorvastatina (aprobada en niños mayores de 10 años a dosis de 10 mg/día). También se puede utilizar pravastatina en niños mayores de ocho años (20 mg/día entre 8 y 13 años y 40 mg/día en mayores de 14 años). El tratamiento con estatinas debe iniciarse con la dosis mínima y, aumentarla cada cuatro semanas si es bien tolerada y no se consigue la reducción deseada de las concentraciones de colesterol total. Deben tenerse

en cuenta sus interacciones farmacocinéticas con los no análogos de nucleósidos e inhibidores de proteasa. El uso concomitante de gemfibrozilo se asocia con el riesgo de rabdomiolisis.

La ezetimiba inhibe la absorción del colesterol en las vellosidades intestinales, sin tener efecto sobre la absorción de triglicéridos ni de las vitaminas liposolubles. Aparenta ser seguro y eficaz en niños mayores de 10 años (10 mg/día). Puede asociarse con estatinas y con fibratos.

El tratamiento con fibratos (gemfibrozil, bezafibrato o fenofibrato), reduce las concentraciones de triglicéridos (30-55%) y tiene un leve efecto sobre las LDL. Su uso no está aprobado en pediatría por lo que sólo deben utilizarse cuando han fracasado otros tratamientos y, en los casos de hipertrigliceridemia con concentraciones mayores de 500 mg/dL. No tienen interacciones con el TARGA.

BIBLIOGRAFÍA

- Aldrovandi GM, Lindsey JC, Jacobson DL, et al. Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth. *AIDS* 2009;23:661-672.
- European Paediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution, and hyperlipidemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS* 2004;18:1443-1451.
- McComsey G, Bhumra N, Ma JF, Rathore M, Alvarez A; First Pediatric Switch Study. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the First Pediatric Switch Study. *Pediatrics* 2003;111:e275-281.
- PENTA Steering Committee, Welch S, Sharland M, et al. PENTA 2009 Guidelines for the Use of Antiretroviral Therapy in Paediatric HIV-1 Infection. *HIV Med* 2009;10:591-613.
- Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). En: www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/publicaciones.htm. Consultado el 7 de agosto de 2011.
- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 16, 2010;1-219. En: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>. Consultado el 7 de agosto de 2011.
- Vigano A, Aldrovandi GM, Giacomet V, Merlo M, Martelli L, et al. Improvement in dyslipidaemia after switching stavudine to tenofovir and replacing protease inhibitors with efavirenz in HIV-infected children. *Antivir Ther* 2005;10:917-924.
- Wohl DA, Brown TT. Management of morphologic changes associated with antiretroviral use in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49:S93-S100.

