

Alteraciones metabólicas en niños infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana secundarias a terapia antirretroviral altamente activa

Gómez-Elias Claudia Lizbeth^a, Leyva-Macías Lilia Berenice^b

Resumen

La implementación de la Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA) ha disminuido la progresión de la enfermedad incrementando la esperanza de vida en pacientes pediátricos con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), pero a su vez incrementa la morbilidad. Dentro de las complicaciones involucradas están la dislipidemia, la resistencia a la insulina y la osteopenia acelerada, entre otras. Particularmente se ha comprobado que los inhibidores de proteasa (IP) son factores de riesgo significativos para el desarrollo de hipercolesterolemia. En estudios de cohorte prospectivos se observó que la carga viral elevada es considerado como un factor protector para alteraciones metabólicas en pacientes con tratamiento antirretroviral, reflejando así, la adherencia inadecuada al tratamiento médico. Por lo cual, a pesar del éxito del manejo virológico con tratamiento antirretroviral, las consecuencias de esta terapia permanece como un problema serio de salud por los desordenes metabólicos asociados a largo plazo.

Palabras clave: colesterol, diabetes mellitus, dislipidemia, HIV, inhibidores de proteasas, terapia antirretroviral altamente activa.

Metabolic alteration in children infected with Human Immunodeficiency Virus secondary to a Highly Active Antiretroviral Therapy

Abstract

The implementation of the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) has decreased the progression of the disease increasing the life expectancy in HIV pediatric patients, but at the same time, it raised the morbidity associated with this therapy. The complications involved are dyslipidemia, insulin resistance, osteopenia among others. Particularly, it has been proven that the protease inhibitors (PI) are significant risk factors for the development of hypercholesterolemia. In prospective cohort studies, it has been found that high viral load is considered a protector factor for the metabolic alterations on patients under a HAART, showing an inadequate adherence to the medical treatment. Therefore, despite the success in the viral management in children with HAART, the consequences of this therapy remain as a serious health problem for the long-term metabolic disorders.

Key words: children, cholesterol, diabetes mellitus, dyslipidemia, Highly Active Antiretroviral Therapy, HIV, protease inhibitors.

a. Médico Pasante en Servicio Social asignada al Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

b. Médico Pasante en Servicio Social asignada al Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca.

Contacto: Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México.

Gómez-Elias CL, Leyva-Macías LB. Alteraciones metabólicas en niños infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana secundario a terapia antirretroviral altamente efectiva. *Rev Med MD* 2011;3(2):99-103.

Introducción

Desde la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) contra el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), se ha reducido el índice de morbi-mortalidad, mejorando la calidad de vida de los pacientes al disminuir el riesgo de infecciones oportunistas y evitando la progresión a Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), ya que se ha logrado disminuir las concentraciones plasmáticas del RNA viral con el subsecuente incremento de linfocitos T CD4⁺ circulantes, transformando una enfermedad aguda amenazante en una enfermedad crónica manejable.^{1,6}

Aunque la nueva terapia antirretroviral es bien tolerada, no está exenta de efectos secundarios, toxicidad e interacción con otros medicamentos, siendo el precio a pagar para conseguir una mayor esperanza y calidad de vida.^{7,9} Entre las complicaciones se encuentran: intolerancia gastrointestinal, toxicidad mitocondrial, acidosis láctica, redistribución anómala de la grasa corporal, hipercolesterolemia a expensas del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) e hipertrigliceridemia, síndrome de lipodistrofia (caracterizado por cambios en el habitus corporal atribuido a la redistribución de grasa y asociado a múltiples alteraciones metabólicas), resistencia periférica a insulina, hiperinsulinemia, diabetes, así como defectos en la mineralización ósea, osteoporosis¹ y fracturas patológicas.^{2,3,5,8,9} Las alteraciones más frecuentes en niños son la lipodistrofia, la hiperlipidemia y más tarde, la alteración del metabolismo de hidratos de carbono, toxicidad mitocondrial y alteraciones en el metabolismo del hueso.⁵

La complicación de mayor preocupación es el síndrome de lipodistrofia (SLD) sobre todo para los niños infectados de forma vertical debido a que, son expuestos a TARAA y a sus efectos adversos por un periodo de tiempo más prolongado.⁹

Sin embargo, las complicaciones metabólicas (dislipidemia, bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad e incremento en valores de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad) no sólo son consecuencia de la TARAA, ya que también se ha visto implicada la propia infección por VIH y la respuesta inmunológica del sujeto.⁹

Síndrome de lipodistrofia

El síndrome de lipodistrofia tiene una prevalencia estimada de hasta el 84% en la población adulta manejada con TARAA, mientras que en niños alcanza de 1 a 43%. Se caracteriza por cambios físicos que incluyen la evidencia de uno o más de las siguientes características: pérdida de grasa de la cara, extremidades y glúteos (lipoatrofia), así como acumulación de grasa en el abdomen o sobre la columna dorsocervical (lipohipertrofia) y una forma mixta con extremidades delgadas y acumulación de grasa central.^{5,9}

En cuanto a las características metabólicas, se incluyen uno o más de los siguientes: hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, elevación de los niveles del péptido C y evidencia de un metabolismo anormal de la glucosa, que puede ser desde alteraciones de la glucosa en ayuno hasta diabetes mellitus tipo 2.^{2,5} Es importante tomar en cuenta que los niños pueden presentar redistribución de grasa poco

después del inicio o cambio de la terapia antirretroviral (ARV).⁹

La prevalencia del síndrome de lipodistrofia en pediatría aún no ha sido definida debido a la falta de un acuerdo, sin embargo, diferentes estudios han mostrado que varía entre 1 y 75% durante el tratamiento antirretroviral, aunque en estudios más recientes se describe de 25 a 30%, por otra parte, múltiples estudios pediátricos reportan una incidencia de 18 a 33%.^{5,8,10} Independientemente de la prevalencia del SLD, las complicaciones a largo plazo de la dislipidemia son de gran preocupación dado el número de pacientes infectados por VIH y la sobrevida prolongada, es necesario realizar investigaciones para determinar estrategias terapéuticas para el control del perfil de lípidos y la prevención de lipodistrofia en pacientes pediátricos.⁹

La etiopatogénesis de este trastorno aún no es certera pero se considera de carácter multifactorial. Diferentes estudios han descrito la asociación entre lipohipertrofia con esquemas que contienen inhibidores de proteasa (IP), edad, género femenino, carga viral elevada, duración de la terapia ARV e índice de masa corporal (IMC) elevado; así como la asociación entre lipoatrofia y bajo IMC, esquemas que contienen estavudina, gravedad y duración de la infección por VIH. Estos factores pueden estar asociados con otros de tipo ambiental como son la dieta, ejercicio y genéticos, sin embargo, la manera cómo influyen estos factores aún no está clara.⁴ Se ha demostrado que el acúmulo de grasa corporal central en pacientes que no han sido expuestos a terapia ARV demuestra cómo estas alteraciones pueden ser causadas tanto por la infección por el VIH como por los fármacos. Los mecanismos fisiopatológicos mejor estudiados en el desarrollo de SLD son: cambios en la expresión celular de CRABP-1 (*cellular retinoic acid-binding protein 1*) y LRP (*low density lipoprotein receptor-related protein*), alteraciones de SREBP-1c (*steroid regulatory element binding protein -1c*), interferencia en GLUT-4, alteración de los niveles séricos de leptina y adiponectina, así como disfunción mitocondrial.^{10,11}

CRABP-1 y LRP

El sitio de unión de los IP a las proteínas virales es estructuralmente similar a algunas proteínas del metabolismo de lípidos (CRABP-1 y LRP), por lo que el uso de éstos podría llevar a inhibición total o parcial de este tipo de metabolismo. Las modificaciones en el perfil de lípidos de niños con VIH después de iniciar los IP refleja su interferencia con la vía exógena del metabolismo de los lípidos.

SREBP-1c

Es un factor de transcripción regulado por la insulina cuya función es activar genes de enzimas lipogénicas, esto disminuye en el SLD. Los IP inhiben la adipogénesis y diferenciación de adipocitos y modifican la localización intracelular de este factor.

Leptina y adiponectina

La leptina es una citocina asociada con el sistema inmune, sus niveles están aumentados en pacientes con el SLD especialmente aquellos con lipohipertrofia; sin embargo, se

encuentra disminuida en pacientes con lipodistrofia generalizada. Restaurar los niveles de leptina lleva a homeostasis de la distribución de grasa en el cuerpo, glucemia, dislipidemia y esteatosis hepática.⁹

La adiponectina regula el metabolismo de grasas y resistencia a insulina, los niveles de adiponectina son bajos en obesidad, resistencia a la insulina y síndrome de lipodistrofia. La infusión de leptina y adiponectina pueden restaurar el tejido sensible a la insulina además de mejorar algunos aspectos de lipodistrofia. Aunque estos efectos terapéuticos son potencialmente beneficiosos en adultos, los efectos en niños no han sido bien estudiados.

En algunos estudios se muestra una conexión entre dislipidemia, resistencia a la insulina y lipoatrofia con disminución del DNA mitocondrial de los adipocitos. Tanto la infección por VIH como los ITRAN afectan el DNA mitocondrial y su función, inhibiendo la DNA polimerasa y por lo tanto la replicación del DNA mitocondrial. La hiperinsulinemia y resistencia a la insulina puede ocurrir como resultado de la terapia con IP o consecuencia de la infección por VIH, presentándose como desórdenes en el metabolismo de la glucosa en hasta el 61% de los pacientes según reportes de Walli *et al.* desde 1998. Los IP ocasionan resistencia a la insulina disminuyendo la respuesta de las células beta pancreáticas e interfiriendo con el transportador de glucosa GLUT-4. Además provoca intolerancia a la glucosa y diabetes, la resistencia a la insulina puede causar hipertrigliceridemia, activación del sistema nervioso simpático con retención de sodio e incremento del riesgo cardiovascular.

Otra característica importante a considerar es la clasificación del tipo de lipodistrofia, sin embargo, no hay un consenso que determine el tipo más común en la población pediátrica. Vigano *et al.* describe el patrón mixto como el más frecuente. Torres *et al.* encontraron en niños con terapia ARV, que el 12.5% presenta lipohipertrofia, 3.5% lipoatrofia y 8.9% un patrón mixto. Jaquet *et al.* reportan que el 20.5% de los niños tienen lipohipertrofia, 7.7% lipoatrofia y 5.1% lipodistrofia combinada. El "European Paediatric Lipodystrophy Group" reportó que el 66% de los niños tenían acumulación de grasa en el tronco, 40% tenía pérdida de grasa en las extremidades inferiores, 39% tenían lipoatrofia facial, 37% tenían pérdida de grasa en extremidades superiores, 22% en las caderas, 18% tenía joroba de búfalo y 4% ginecomastia.¹⁰

La falta de criterios diagnósticos estandarizados para las alteraciones distróficas y la dificultad para diferenciarlos de los cambios físicos del desarrollo normal ha dificultado clasificar los distintos tipos de lipodistrofia.

Debido a que la antropometría sola no permite precisar la caracterización de estos cambios, se han utilizado herramientas alternativas diagnósticas para mejorar la evaluación de la distribución de grasa. La absorciometría de energía dual de rayos X (DEXA) es considerado el estándar de oro para el estudio de la composición y distribución de la grasa en niños, debido a que detecta cambios en la composición del cuerpo aún en ausencia de cambios en la distribución de la grasa.^{10,11} Mientras que la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) son

indicadas para detectar la grasa abdominal. Sin embargo, el alto costo, la necesidad de sedación y la ausencia de valores de referencia limitan el uso de estos métodos. Como consecuencia en la práctica, la presentación clínica representa el criterio más utilizado, por lo que la prevalencia de la lipodistrofia puede ser subestimado.^{10,12,14}

Alteraciones metabólicas.

Existe poca información sobre las complicaciones metabólicas, sin embargo, múltiples estudios concuerdan en la asociación entre TARAA que incluye IP, más comúnmente ritonavir, y alteraciones metabólicas así como relación con la aparición de forma precoz del síndrome metabólico en niños, predisponiendo a un futuro riesgo cardiovascular.^{1,5,8,9,10} Estudios sobre la tolerancia y eficacia de los regímenes con IP mencionan alteraciones lipídicas en 20 a 50% de los niños con un solo IP y mayor a 90% en regímenes con tratamiento dual de IP. Sin embargo, la determinación del rol preciso de IP en efectos adversos metabólicos aún no está claro pero parece ser multifactorial.^{3,5,6}

Los niños probablemente sean más vulnerables a la toxicidad de la TARAA prolongada, ya que tiene un potente efecto sobre el crecimiento somático, un mayor tiempo acumulativo de exposición y la peculiaridad de que los efectos metabólicos se producen en un organismo en desarrollo con consecuencias futuras imprevisibles.⁶

Es importante destacar que la dislipidemia puede ser un desorden aislado o parte del síndrome lipodistrófico, generalmente se caracteriza por disminución en HDL y aumento en el colesterol total, LDL y triglicéridos. De acuerdo con el "European Paediatric Lipodystrophy Group", 51% de los niños con SLD presentan dislipidemia, 37% con hipercolesterolemia y 34% con hipertrigliceridemia.⁶ Werner *et al.* reportan una prevalencia de dislipidemia de 88.3%, muy por encima de la reportada en la literatura, esto debido a que, las referencias utilizadas para el análisis de lípidos plasmáticos tienen un punto de corte más alto, sin embargo, también puede ser consecuencia de la propia infección por VIH.¹¹ Por otra parte, en nuestro medio se han reportado pocos estudios en relación a trastornos metabólicos asociados a TARAA, por lo que resulta difícil conocer su magnitud, el más próximo conocido es el realizado por Pavía *et al.* reportando que el 16% de los niños infectados presentó lipodistrofia, el 40% hipertrigliceridemia y 34% hipercolesterolemia, en 27% se observó hipercolesterolemia más hipertrigliceridemia, y aunque la prevalencia encontrada en lipodistrofia se sitúa debajo de la media reportada a nivel mundial puede deberse a que el diagnóstico realizado es clínico y subjetivo al no disponer de estudios de gabinete rutinarios como los anteriormente citados.^{8,11}

Aunque se han realizado diversos estudios en niños y adolescentes se ha descubierto que la prevalencia de alteraciones metabólicas y clínicas varía según los autores, debido al tamaño de la muestra, la realización del diagnóstico con diferentes criterios así como el empleo de diversos ARV.⁸

El objetivo principal en la búsqueda de comprender las alteraciones metabólicas causadas por el tratamiento del VIH se debe a que, la sobrevida de los niños infectados es más

prolongada, incrementando el riesgo a largo plazo de desarrollar enfermedad cardiovascular por dislipidemia asociada con la terapia antirretroviral. Se ha descrito que la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con lipodistrofia son: la emergencia de la diabetes mellitus, los episodios recurrentes de pancreatitis debido a altos niveles de triglicéridos, cirrosis secundaria a esteatosis hepática y ateroesclerosis vascular.³ Sin mencionar que algunos pacientes se ven afectados psicológicamente por su apariencia lipodistrófica. Múltiples tratamientos están disponibles para corregir los desordenes metabólicos y la composición grasa del cuerpo, sin embargo, la mayoría de ellos proceden de estudios en adultos, por ello es importante enfocarse en un plan terapéutico para el manejo de estas complicaciones en los niños.

Resulta difícil manipular la dieta y la pérdida de peso en los niños como parte de un programa para la reducción de colesterol, por lo que es importante considerar el tratamiento profiláctico con base en una alimentación y hábitos de vida saludables como parte del tratamiento sistemático del niño infectado.⁸

Aunque se dispone de algunos medicamentos (hipolipemiantes) que son utilizados exitosamente en adultos, hasta ahora no hay datos concretos de esta terapia en niños infectados con VIH con dislipidemia, por lo que es importante tener cuidado con los fármacos que podrían interactuar con los ARV afectando los niveles séricos de éstos.^{8,10,11} Actualmente se recomienda el uso de dos estatinas para niños con TARAA, la pravastatina (de elección) y atorvastatina (alternativa), sin embargo, en la literatura sólo se hace referencia a ellas para manejar a niños mayores de 10 años que mantienen LDL mayor a 190 mg/dl o mayor a 160 mg/dl después de 6 a 12 meses de modificaciones en la dieta.^{5,6} Otra opción es el uso de ezetimibe un inhibidor específico de la absorción del colesterol asociado con pravastatina o rosuvastatina obteniendo buenos resultados en adultos, sin embargo no existe experiencia pediátrica que valore la eficacia de esta asociación, por ello en estos pacientes se actúa de forma expectante.^{9,10} En niños hay poca experiencia con gemfibrozilo y sólo debe utilizarse cuando los triglicéridos superan los 500 mg/dl por el riesgo de pancreatitis y cuando han fracasado otras estrategias. Los fibratos no están exentos de efectos adversos, tales como, miositis o toxicidad medular; por ello debe limitarse su uso en niños a indicaciones muy concretas.⁹

Aunque existen pocos datos en niños, puede utilizarse la sustitución de la terapia IP con efavirenz, la cual ha demostrado mejorar los niveles del colesterol total, LDL y triglicéridos, mientras se mantiene la supresión viral, demostrando que es posible mantener el tratamiento para VIH sin causar alteraciones metabólicas significativas, dependiendo del fármaco utilizado. Por otra parte, la literatura también reporta datos contradictorios en el que el cambio de un IP por nevirapina (ITRNN), abacavir (ITRAN) o efavirenz (ITRNN), que aunque disminuyen los niveles de lípidos, no revierte los efectos físicos de la lipohipertrofia y puede acompañarse de un rebote en la carga viral.^{8,13}

Es necesario un estricto seguimiento de los niños en

tratamiento con antirretrovirales y un meticuloso conocimiento de las interacciones farmacológicas y efectos secundarios de los fármacos utilizados para prevenir toxicidad para afrontar la infección crónica por el VIH en niños. Además de realizar una evaluación clínica completa en la que se incluyan la búsqueda de factores de riesgo cardiovascular (peso, talla, IMC, circunferencia abdominal, presión sanguínea), signos de redistribución de grasa corporal característicos del SLD, debe realizarse la medición de lípidos, antes de iniciar la terapia ARV, anualmente y cada tres a seis meses después de comenzar tratamiento o después de realizar cualquier ajuste. Los niveles de glucosa en ayuno deben examinarse después de iniciar la terapia ARV o después de alguna alteración en el régimen y anualmente en pacientes seropositivos sin tratamiento. La curva de tolerancia oral a la glucosa y la determinación de insulinemia en ayuno debe realizarse en pacientes que presenten otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o presenten historia familiar de diabetes mellitus tipo 2. En caso de iniciar hipolipemiantes es necesario solicitar pruebas de función hepática, creatinina y niveles de creatininfosfocinasa.⁶

Conclusiones

En conclusión, es importante considerar que a mayor exposición a TARAA, mayor cantidad de muertes no relacionadas a VIH. Por lo que es importante siempre considerar las alteraciones metabólicas secundarias en niños, por su gran impacto en el riesgo cardiovascular asociado y progresión a lo largo del tiempo.

Referencias bibliográficas

1. Tebas P, Powderly W *et al.* Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*; 2000, 14:F63-F67
2. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Use of Fibrates in the Management of Hyperlipidemia in HIV-Infected Patients Receiving HAART. *Infection*; 30(1):26-31.
3. Tassiopoulos, Katherine DS *et al.* Association of hypercholesterolemia incidence with antiretroviral treatment, including protease inhibitors, among perinatally HIV-infected children. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*; 2008, 47(5):607-614.
4. McComsey G, Leonard E. Metabolic complications of HIV therapy in children. *AIDS*; 2004, 18:1753-1768
5. Taylor P., Worrell C., Steinberg S. M., Hazra R., Jankelevich S., Wood L. V. *et al.* Natural history of lipid abnormalities and fat redistribution among Human Immunodeficiency Virus-infected children receiving long-term, protease inhibitor-containing highly active antiretroviral therapy regimens. *Pediatrics*; 2004, 114:235-42.
6. Lainka E., Oezbek S., Falck M., Ndagijimana J. and Niehues T. Marked Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Pediatrics*; 2002, 110:e56.
7. Koppelman K., Bratt G., Eriksson M. and Sandström E., Serum lipid levels associated with increased risk for cardiovascular disease is associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV1 infection. *International Journal of STD & AIDS*; 2000, 11: 451-455.
8. Pavia R. N., Muñoz H. M. R., Santos P. J. I. Redistribución de grasa y alteraciones metabólicas en niños y adolescentes infectados por VIH/SIDA con tratamiento antirretroviramente altamente activo, *Bol Med Hosp Infant Mex*; 2009, 66:343-349.
9. Núñez-Cuadros E., Mellado-Peña M. J., Rivera- Cuello M., Penim-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*; 2008, 68 (5): 425-31.
10. Vigano A., Zuccotti GV, Cerini C. *et al.* Lipodystrophy, insulin, resistance, and adiponectin concentration in HIV infected children and

Adolescents. *Curr HIV Res*; 2011, 9.

11. Tukei VJ, Asiimwe A., Maganda A. *et al*. Safety and tolerability of antiretroviral therapy among HIV infected children and adolescent in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 2011, 28.

12. Alves C., Oliveira A. C., Brites C., Lipodystrophic syndrome in children and adolescents infected with the Human Immunodeficiency Virus. *BJID*; 2008, 12(4):342-348

13. Werner M. L. F., Pone M. V. da S., Fonseca V. M., Chaves C. R. M. de M. Lipodystrophy syndrome and cardiovascular pediatric risk factors in children and adolescents infected with HIV/AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *J Pediatr (Rio J)*; 2010, 86(1):27-32.

14. Palella F., Baker R. *et al*. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era, changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 2006, 43:27-34.