

Evaluación del perfil metabólico en niños menores de 18 años, que reciben tratamiento antirretroviral en el hospital pediátrico Baca Ortiz.

Jorge Arroyo-Artola¹, Paola Chiluisa-Alomia²

¹ Médico pediatra, Dispensario Jesús del Gran Poder / Especialidades Médicas Arroyo, Loja

² Médica Hospital de Baños, Tungurahua.

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(2): 66-71

Resumen

Contexto: El tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) ha alterado drásticamente la historia natural de la infección por el VIH. En un inicio se pensó la posibilidad de una erradicación permanente del VIH. Hoy sabemos que aunque los tratamientos actuales suprimen la replicación viral, no consiguen la erradicación, constatándose la persistencia de replicación viral en linfocitos memoria y en otras células del sistema inmunológico. De esta forma, se considera que aunque controlamos la replicación viral, las herramientas terapéuticas que disponemos son de uso indefinido y siendo un tratamiento a largo plazo produce efectos secundarios indeseables dentro de los cuales analizamos los efectos metabólicos que son los de mayor riesgo en esta población de pacientes. No existe ningún estudio en el país que evalúe los efectos metabólicos producidos por TARGA por lo que se propuso realizar este trabajo. **Diseño:** Se efectuó un estudio descriptivo observacional epidemiológico de reporte de casos. **Lugar y sujetos:** Niños del Hospital Pediátrico "Baca Ortiz" menores de 18 años, en el periodo comprendido desde enero 2000 a julio del 2014. **Resultados:** Existió incremento de colesterol, triglicéridos, HDL, LDL y ALT estadísticamente significativos, el tratamiento más utilizado es ITIAN + IP con fármacos AZT + 3TC + L/R, el mayor tiempo de uso oscila entre los 5 a 10 años, con un riesgo cardiovascular alto en 19 de pacientes. **Conclusiones:** En 30% de pacientes menores de 18 años se observó aumento de colesterol, triglicéridos, HDL, LDL y ALT, los IPs producen aumento de estos metabolitos, con riesgo cardiovascular alto en 24 % de los pacientes y 57.3% con riesgo cardiovascular bajo.

Palabras clave: VIH, SIDA, TARGA, efectos metabólicos, riesgo cardiovascular, dislipidemia

Purpose: Highly Active Antiretroviral Treatment (HAART) has drastically changed the natural history of infection due to HIV. At first there was thought of permanent eradication of HIV. Today we know that although current treatments suppress viral replication, eradication is not achieved, confirming the persistence of viral replication in memory lymphocytes and other cells of the immune system. Thus, although viral replication is under control, the therapeutic tools focus on an indefinite use and being a long-term treatment it causes undesired secondary effects. Among the later we analyzed the metabolic effects, of which there is greater risk among this population of patients. There is no study in the country that evaluates the metabolic effects caused by HAART, so carrying out this task is proposed. **Design:** An epidemiological descriptive study case report was carried out. **Place and subject :** Children at Children's Hospital " Baca Ortiz" under 18 , in the period from January 2000 to July 2014. **Results:** There was a statistically significant increase of cholesterol, triglycerides, HDL, LDL and ALT. The most widely used form of treatment is ITIAN + IP with the drugs AZT + 3TC + L / R. The greater time of use ranges between 5 to 10 years, with high cardiovascular risk in 19 patients. **Conclusions:** In 30% of patients under 18 y.o. we saw an increase cholesterol, triglycerides, HDL, LDL and ALT, and, IPs produce an increase of these metabolites with high cardiovascular risk in 24% of patients and 57.3% with low cardiovascular risk



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento – No comercial – Sin obras derivadas 4.0 International Licence

Keywords: HIV, AIDS, HAART, metabolic effects, cardiovascular risk, dyslipidemia

Correspondencia: Jorge Arroyo Artola, Loja - Email: jorgelaa@msn.com / Paola Chiluisa Alomia, Ambato - Email: mdpaolach@gmail.com

Recibido: 14/07/14 – Aceptado: 21/10/14

Introducción

La infección por VIH se ha constituido en la actualidad en una enfermedad un impacto importante en salud pública a nivel mundial con tratamientos largos que implican efectos secundarios de predominio metabólico. Las actuales opciones terapéuticas y el aumento en la expectativa de vida, reflejados por un número cada vez mayor de niños con TARGA que llegan a la adolescencia y a la edad adulta, han provocado que la infección por VIH sea considerada como una enfermedad crónica con una amplia disponibilidad de fármacos antirretrovirales para su manejo.¹

Los estudios demuestran que la introducción de la TARGA en niños ha provocado una reducción de alrededor de 80% en la mortalidad y de 50% en la progresión a SIDA. Así mismo, varios estudios reportan una disminución significativa de las admisiones hospitalarias y riesgo de infecciones oportunistas en niños infectados por VIH que reciben TARGA. Sin embargo, la calidad de vida de estos pacientes está limitada por los efectos secundarios de los fármacos.²⁻³ Existen una serie de estudios a nivel mundial que reportan los efectos adversos asociados a TARGA en adultos y niños. Por eso hemos visto la necesidad de establecer los principales efectos adversos asociados a TARGA en una población que es representativa a nivel nacional.

Los efectos adversos pueden estar relacionados con la enfermedad per se o con el inicio de la TARGA. Dentro de los efectos metabólicos más comunes tenemos las dislipidemias, lipodistrofia, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina que puede llegar a diabetes mellitus, pérdida de la densidad mineral ósea, y toxicidad mitocondrial, efectos que son particularmente importantes en niños por ser una población que va a estar expuesta a TAR a largo plazo.^{4,5}

Además existen múltiples estudios que correlacionan estos efectos con la aparición precoz de síndrome metabólico en niños que predispone a riesgo cardiovascular en la vida adulta.⁶ Desde un punto de vista epidemiológico, la vigilancia de la toxicidad asociada a la TAR forma parte integral de las tareas de vigilancia y evaluación que acompañan a estos programas terapéuticos. La limitante en nuestro país es

que aún no se ha implementado un sistema de vigilancia epidemiológica de los efectos adversos asociados a TAR, motivo por el cual se desconoce su prevalencia.³

Basados en estas premisas los autores de este trabajo pretendemos determinar la prevalencia de los principales efectos metabólicos asociados a TARGA mediante análisis de historias clínicas para establecer una línea de base que sirva como inicio de una estrategia de vigilancia epidemiológica que puede ser considerada como referente de un modelo que a futuro pueda ser instaurado en el sistema nacional de salud.

Sujetos y métodos

Se realizó un estudio descriptivo observacional epidemiológico retrospectivo de reporte de casos. En la ciudad de Quito, se llevó a cabo en el Hospital de Niños "Baca Ortiz" (HBO). Se tomó como universo a los niños menores de 18 años de ambos sexos, con diagnóstico confirmado de HIV, que recibieron TARGA por más de 3 meses, que fueron atendidos en consulta externa u hospitalizados en el Servicio de Infectología del Hospital Pediátrico Baca Ortiz durante el período enero 2000 -julio 2014, representada por 98 pacientes. Se procedió a revisar las historias clínicas luego de aplicar los criterios de inclusión, se obtuvo como muestra 79 niños menores de 18 años que recibieron TARGA por más de 3 meses, que fueron atendidos en consulta externa u hospitalizados. Este estudio presentó algunas limitaciones que no parecen comprometer la validez de sus resultados. La revisión retrospectiva basada únicamente en los exámenes de cada historial médico, originó que el intervalo de reporte de exámenes de laboratorio sea muy variable, hecho favorecido por el amplio rango de edad de los pacientes incluidos así como la diferencia en la duración del tratamiento que tuvo una duración desde 3 meses hasta 14 años. Para el análisis de la información se utilizó el programa Excel para las variables cualitativas o categóricas y el programa estadístico SPSS para las variables cuantitativas con la asesoría de un profesional estadístico. Para poder analizar la correlación existente entre el inicio de TARGA y la aparición de efectos metabólicos relacionados con la misma, se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon con el fin de facilitar la interpretación de los datos obtenidos.

Resultados

Tabla 1. Distribución de niveles de metabolitos antes y después de inicio de TARGA

	sin TARGA (n=79)	con TARGA (n=79)	Valor de p	Coefficiente de determinación
Glicemia mg/dL (media/rango)	79,49 (66/100)	82,74 (60/100)	0,017	0,18
Colesterol total mg/dL (media/rango)	107,48 (68/200)	181,21 (96/283)	0,001	0,70
Triglicéridos mg/dL (media/rango)	87,69 (47/200)	182,78 (63/522)	0,001	0,50
Colesterol HDL mg/dL (media/rango)	49,20 (16/63)	53,90 (24/79)	0,001	0,60
Colesterol LDL mg/dL (media/rango)	74,79 (48/143)	101,19 (27/186)	0,001	0,70
AST mg/dL (media/rango)	39,89 (22/83)	36,12 (12/98)	0,14	0,32
ALT mg/dL (media/rango)	22,30 (12/42)	34,14 (18/68)	0,001	0,12

Fuente: Base de datos

Elaborado por: Autores.

Tabla 2. Distribución de fármacos antirretrovirales según grupo farmacológico y tratamiento individualizado

Grupo farmacológico	Número de pacientes (n=)	Tratamiento descrito	Número de pacientes (n=)	Porcentaje(%)
ITIAN + IP	58	AZT + 3TC + L/R	52	89.6
		d4T + 3TC + L/R	1	1.72
		DDI+3TC-C+L/R	5	8.62
ITIAN + ITINN	20	AZT+3TC-C+EFV	16	80
		AZT + 3TC + NFV	1	5
		TDF + FCT + EFV	3	15
ITIAN + IP + ITINN	1	ABC + 3TC + EFV	1	100
Total	n=79		n=79	

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos, ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, IP: Inhibidores de la proteasa, AZT: Zidovudina, 3TC: Lamivudina, L/R: Lopinavir/Ritonavir, d4T: Estavudina, DDI: Didanosina, EFV: Efavirenz, NFV: Nelfinavir, TDF: Tenofovir, FCT: Emtricitabina, ABC: Abacavir

Fuente: Base de datos

Elaborado por: Autores.

Tabla 3. Distribución demográfica, mecanismo de transmisión y categorías clínicas de los niños con infección por VIH que reciben TARGA

INDICADOR	Número de pacientes (n)	Porcentaje(%)
Sexo		
Hombres	42	53
Mujeres	37	47
Edad		
Menor de 1 año	31	39
1 a 5 años	36	46
6 a 12 años	12	15
Mecanismo de Transmisión		
Vertical		
Prenatal y natal	75	95
Postnatal (lactancia materna)	1	1.25
Contacto sexual		
Abuso sexual	1	1.25
Parental o vertical		
Transfusión sanguínea	2	2.5
Categoría Clínica		
A: Síntomas Leves	23	29
B: Síntomas Avanzados	21	27
C: Síntomas Severos	18	23
N: Asintomática	17	21
Categoría Inmunológica		
1. Sin inmunosupresión	25	32
2. Inmunosupresión moderada	35	44
3. Inmunosupresión severa	19	24
Duración del tratamiento		
Menor a 5 años	40	50.5
5 a 10 años	22	28
Mayor a 10 años	17	21.5
Esquema de TARGA		
ITIAN + IP	58	74
ITIAN + ITINN	20	25
ITIAN + IP + ITINN	1	1

Fuente: Base de Datos

Elaborado por: Autores

Tabla 4. Distribución de valores metabólicos según tiempo de TARGA recibido

	Menos de 5 años (n=40)	Entre 5 a 10 años (n=19)	Más de 10 años (n=20)
Glicemia	82.6	82.4	80.4
Colesterol	149	163.5	141.7
Triglicéridos	113	136.2	116.8
HDL	51.7	55.8	49.8
LDL	90.8	98.4	88.9
AST	41.8	39.5	41.6
ALT	25.3	27.4	33.8
Total	n = 40	n = 19	n = 20

Fuente. Base de datos

Elaborado por. Autores

Tabla 5. Distribución del tratamiento antirretroviral según tiempo de tratamiento y sexo

Tratamiento en años	Sexo		Total %			
	Hombres (n=42)	%	Mujer (n=37)	%		
1 año	5	11.9	7	18.9	12	15,19
2 años	5	11.9	4	10.8	9	11,39
3 años	8	19	3	8.1	11	13,92
4 años	6	14.2	2	5.4	8	10,13
5 años	4	9.5	2	5.4	6	7,59
6 años	3	7.1	3	8.1	6	7,59
7 años	1	2.3	2	5.4	3	3,80
8 años	3	7.1	2	5.4	5	6,33
9 años	2	4.76	0	0	2	2,53
10 años	0	0	6	16.2	6	7,59
11 años	1	2.3	3	8.1	4	5,06
12 años	2	4.76	1	2.7	3	3,80
13 años	1	2.3	2	5.4	3	3,80
14 años	1	2.3	0	5.4	1	1,27
Total	42	100.00	37	100.00	79	100,00

Fuente: Base de datos

Elaborado por: Autores

Tabla 6. Distribución de niveles de metabolitos en sangre después de inicio de TARGA, según riesgo cardiovascular asociado

	Hombres			Mujeres		
	Leve	Modera-do	Alto	Leve	Modera-do	Alto
Riesgo cardiovascular						
Perce-ntiles	137.8/ 14 < 170	187.7/ 11 170-199	236.6/ 12 ≥ 200	138.2/ 18 < 170	188.8/ 13 170-199	222.6/ 11 ≥ 200
Coleste-rol total [media (mg/ dl)/n] Rango (mg/dl)	99.5 / 22 < 150	173.8 / 8 150-200	298.3/ 7 ≥ 200	86.8 / 25 < 150	169.8 / 10 150-200	238.3 / 5 ≥ 200
Trigli-céridos [media (mg/ dl)/n] Rango (mg/dl)	65.8 / 15 >60	51.5 / 14 40-60	38.4 / 8 < 40	65.8/ 13 >60	51.3/ 21 40-60	38.3/ 8 < 40
Coleste-rol HDL [media (mg/ dl)/n] Rango (mg/dl)	84.9/ 26 ≤ 110	120.8/ 3 111-129	150.8/ 8 ≥ 130	81/ 30 ≤ 110	117.3/ 7 111-129	159.6/5 ≥ 130
Glicemia [media (mg/ dl)/n] Rango (mg/dl)	77.3 / 34 < 100	101 / 1 100-125	0 / 0 140-199	76.7/ 44 < 100	0 / 0 100-125	0 / 0 140-199

Fuente. Base de datos y análisis según Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents from the National Heart, Lung and Blood Institute, 2014/ American Diabetes Association, 2015

Elaborado por. Autores

Discusión

NO se evidencia diferencia en cuanto al sexo en la población estudiada, afectando al 53% de hombres y 47% de mujeres, dato que concuerda con la distribución por edades en niños menores de 12 años a nivel nacional, con un porcentaje de hombres del 51% y mujeres de 49%. Además, el grupo más representativo son los menores de 5 años, que corresponden al 84,8% de los participantes. Dentro de los hallazgos clínicos

específicos, se encontró linfadenopatía presente en el 56% de los casos, lo que sugiere este signo como predictor de infección por VIH sobre todo en los pacientes de riesgo. La manifestación clínica más frecuente en la categoría clínica C, fue la tuberculosis pulmonar, presente en el 50% de pacientes. Estos datos indican una asociación alta entre VIH y tuberculosis en pacientes con sintomatología severa.

En el presente estudio el inicio de TARGA produjo una diferencia estadísticamente significativa entre la glicemia pre y pos tratamiento, sólo en un paciente (1,26%) se evidenció alteración leve de la glicemia en ayunas, sin encontrarse casos con intolerancia a los hidratos de carbono (glicemia mayor a 126 mg/dL), ni en el límite crítico aceptado como diagnóstico de diabetes mellitus (glicemia mayor a 200 mg/dL).

Estos resultados pueden deberse a que la población de estudio en su mayoría son menores de 5 años y por lo tanto la prevalencia de hiperglucemia y diabetes es baja comparada con niños de mayor edad, sin contar tampoco con estadísticas relacionadas a nivel país. Pese a los hallazgos NO se puede descartar del todo la existencia de algún tipo de alteración en el metabolismo de la glucosa ya que en este estudio NO se valoró mediante ningún método de laboratorio la resistencia a la insulina que incluso suele ser más prevalente que la hiperglucemia en este grupo de pacientes.

En este estudio el patrón predominante fue un incremento del colesterol total (62%), seguido de hipertrigliceridemia (36.5%), e incremento de los niveles de LDL (28%) y HDL (25%), resultados que concuerdan con las diferentes series. La asociación de hipertrigliceridemia más elevación del colesterol LDL conllevan un alto potencial aterogénico. Por otro lado, se confiere al incremento del colesterol HDL un efecto protector para enfermedad cardiovascular, como lo demuestran varios autores.

Dentro de los factores estudiados que contribuyen a la aparición de dislipidemia se encuentra la asociación de IPs más ITIAN, siendo el uso de ritonavir el más prevalente (73,4%). No se evaluaron otros factores predictores de dislipidemia como la presencia de lipodistrofia, carga viral, nivel de linfocitos TCD4 o sujetos en recuperación nutricional. Tampoco se consideraron otras variables que pueden influir en la aparición de hiperlipidemia como valoración antropométrica de los pacientes, tipo de dieta, nivel de actividad física. Por ello, con el fin de controlar estas variables adicionales, se tomó como recurso estadístico la aplicación del coeficiente de determinación, que nos permite explicar la magnitud

de la relación, con lo que es posible establecer que el 63% de los resultados obtenidos se deben al inicio de TARGA, quedando un 37 % de los efectos asociados a otros factores.

El presente estudio demostró efectos significativos de la TARGA sobre la alanina aminotransferasa (ALT), afectando al 7,6% de pacientes (hipertransaminemia leve). Varios estudios demuestran elevación de las enzimas hepáticas con una incidencia que oscila entre el 6 y 30%, diferencia asociada al tipo de fármaco. Se puede atribuir la baja prevalencia de hipertransaminemia en este estudio a que NO se encontró en ningún paciente nevirapina como asociación farmacológica, que es la principal droga asociada con hepatotoxicidad con un OR de 4,17.

El rango de tratamiento de los pacientes que oscila entre 1 a 14 años, siendo la media 5 años, con una mayor prevalencia en este grupo de 3 años de tratamiento. El rango de tratamiento es amplio debido a que la población tuvo una distribución no paramétrica. El 21.5% de los participantes tuvieron un tratamiento prolongado igual o mayor a 10 años, destacando en este grupo las mujeres superando ampliamente a los hombres (80% mujeres versus 20% hombres). Esta diferencia se encuentra marcada principalmente por la adherencia al tratamiento que por factores emocionales y picosociales aseguran un mayor cumplimiento en el género femenino. Además por tratarse de adolescentes, implica un mayor entendimiento de su enfermedad y compromiso en el cumplimiento.

Se evidencia que el 57,9% de los pacientes han recibido tratamiento por menos de 5 años, si bien, los efectos metabólicos son más importantes en aquellos que reciben tratamiento durante 5 a 10 años, a excepción de la alanina aminotransferasa cuyo incremento es predominante en quienes reciben TARGA por 10 años o más, si bien los valores se pueden considerar dentro del rango de normalidad.

El presente estudio nos permitió clasificar el riesgo cardiovascular de la población en base a la alteración del nivel de lípidos y glucemia. Sin embargo dentro de las limitaciones encontradas al analizar los datos, se evidenció que no se valoraron factores de riesgo cardiovascular adicionales importantes en este grupo como son: composición corporal (peso, talla, índice de masa corporal o valoración antropométrica), tipo de alimentación, nivel de actividad física, obesidad, historia familiar de dislipidemia o enfermedad cardiovascular prematura y síndrome metabólico. Tampoco se evaluaron factores concurrentes propios

de pacientes con infección por VIH y que pueden influir en el riesgo cardiovascular como infecciones oportunistas, respuesta inmune a la infección viral mediante contaje de linfocitos TCD4, presencia de lipodistrofia, cardiotoxicidad por drogas y deficiencias nutricionales.

Ante la evidencia, y pese a las limitaciones del estudio, la alteración del perfil lipídico y de la glicemia, nos proporciona una idea general del riesgo de enfermedad cardiovascular de estos pacientes en función de las variables estudiadas, que nos pueden servir para orientar nuestra decisión terapéutica (Tabla 6). A estos factores se debe sumar el efecto adicional

de los análogos de timidina como la zidovudina (fármaco empleado en el 89,6% de pacientes) como potenciador de las alteraciones cardíacas.

Conflicto de interés

Ninguno declarado por los autores.

Financiamiento

Fondos propios de los investigadores.

Referencias:

1. AIDS Info, Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, Office of AIDS research advisory council (OARAC), USA, 2013, 1-267
2. APLA, Statistics and Trends in HIV Infection and AIDS, Los Angeles county departen of public health, Los Angeles, 2008, 1-11.
3. Augustyn C, Walker B, Goss T, Recognizing the Value of Innovation in HIV/AIDS Therapy, Boston health care associates, Washington, DCHA, 2012, 1-8
4. 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 El Sevier Doyma, Barcelona, 2012, 317-323.
5. Brady M, Oleske J, Williams P et al, Declines in Mortality Rates and Changes in Causes of Death in HIV – 1 Infected Children During the HAART Era, J AcquirImmune Defic Syndr, Volume 53, New Orleans, 2009, 86-94.
6. Broder S, The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic, NIH public access USA, 2010, 1-38
7. Chastain D, Henderson H, Stover K, Epidemiology and Management of Antiretroviral – Associated Cardiovascular Disease, The open AIDS Journal, USA 2015, 23-37
8. Frizzera C, Fagundes S, Alice M et al, Late diagnosis and HIV infection in children attending a service of specialized care for pediatrics AIDS in Brazil, Revistada sociedade brasileira de medicina tropical. Brasil, 2015, 1-4
9. Gibb D, Duong T, Tookey P et al, Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland, BMJ Volume 327, London, 2003, 1-6.
10. Gortmaker S, Hughes M, Cervia J, Effect of combination therapy including protease inhibitors or mortality among children and adolescents infected with HIV-1, The New England Journal of Medicine, Massachusetts 2001, 1522-1528
11. Granich R, Crowley S, Vitoria M et al, Highly Active Antiretroviral Treatment as prevention of HIV transmission: Review of scientific evidence and update, NIH public access Geneva, Switzerland, 2012, 1-12
12. Hopenhain M, Montaña S, Rodríguez et al, La niñez y el VIH/SIDA en América Latina y el Caribe, desafíos BOLETIN de la infancia y adolescencia sobre el avance de los objetivos de desarrollo del milenio, México, 2008, 1-12
13. Khansa Ann, , Preventive Counseling, Screening, and Therapy for the Patient with Newly Diagnosed HIV Infection, University of Southern California, Keck School of Medicine Los Angeles, California, 2006, 271-280.