

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
(UNAN –MANAGUA)
HOSPITAL INFANTIL MANUEL DE JESUS RIVERA "LA MASCOTA"



Tesis monográfica para optar al título de especialista en pediatría

**Alteraciones metabólicas en pacientes con VIH/SIDA que reciben
terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), atendidos en el
Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, entre el 2005 y
2016.**

Autora:

Dra. Yellmy Melissa Meza Olívar

Médico y cirujano

Residente de la especialidad de pediatría

Tutor:

Dr. Osbaldo Obando

Especialista en Pediatría

Tutor metodológico:

Dr. Fernando Campos

Máster en Epidemiología

Managua, Marzo 2017

DEDICATORIA

A Dios:

Por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mis padres:

Fuente de inspiración, por guiarme diariamente e impulsar el cumplimiento de mis metas, me han motivado con sus consejos y aptitudes a realizar uno de mis primeros sueños.

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizaje, experiencias y sobre todo felicidad.

A mis Padres:

Por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida.

A mis maestros:

Por compartir sus conocimientos y su amistad.

OPINIÓN DEL TUTOR

EL VIH/SIDA como problema de salud pública, ha provocado tanto impacto en los sistemas de salud a lo largo de todo el mundo, que ha sido imperativo la adopción de medidas organizativas para garantizar su adecuada atención. Paralelo a los cambios administrativos, el flujo de información respecto a la enfermedad, ha experimentado un crecimiento y desborde en el entendimiento de la obligatoria y permanente capacitación de los recursos que enfrentan esta epidemia mundial. El ámbito investigativo también refleja esta creciente necesidad de conocer la entidad como paso previo para abordarla exitosamente.

Estas características convierten al VIH/SIDA siempre en un tema de actualidad, que ofrece aún ángulos sujetos a exploración. Es en este contexto que la Dra. Yellmy Meza, nos ofrece una investigación de actualidad, con una perspectiva que no ha sido explorada aún en nuestra institución: el abordaje dirigido exclusivamente a las alteraciones metabólicas en los pacientes que usan fármacos antirretrovirales contra la infección por VIH.

Para el ministerio de salud ciertamente los hallazgos contenidos en este documento serán aliciente de nuevas investigaciones y sostén de aquellas decisiones que en pro de su bienestar nuestros equipos a diario toman.

Dr. Osbaldo Obando Urbina
Médico Pediatra

ABREVIATURAS

AbacArea Bajo la Curva.

ABC Abacavir.

AL Acidos Láctica.

AMP Amprenavir.

ARV Antirretroviral.

ARN Ácido Ribonucleico.

AZT Zidovudina.

AZT/r Zidovudina con dosis Bajas de Ritonavir.

CDC Siglas en Inglés de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos.

CD4 Linfocitos CENSIDA Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA.

CV Carga Viral.

CL colesterol

DM diabetes mellitus

D4T Stavudina.

DDC Zalcitabina.

DDI Didanosina.

DLV Delavirdina.

HDL: lipoproteínas de alta densidad

IDV Indinavir.

IF Inhibidores de Fusión.

IP Inhibidores de Proteasa.

IR insulnoresistencia

ITIAN Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos.

A Nucleósidos.

ITINN Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleósidos.

ITRS Interrupciones de Tratamiento Supervisados.

LG Linfadenopatía Generalizada.

LGP Linfadenopatía Generalizada Persistente.

LNH Linfoma de Hodgkin.

LDL Lipoproteína de baja densidad

LPV/r Lopinavir con Dosis Bajas de Ritonavir.

MAC Complejo Mycobacteriumavium intracelular.

NFV Nelfinavir.

NVP Nevirapina.

OMS Organización Mundial de la Salud.

PPE Profilaxis Postexposición

R Dosis bajas de Ritonavir. RitRitonavir

RTV Ritonavir.

SIDA Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

SQV Saquinavir

SLD síndrome de lipodistrofia

TARGA Terapia Antirretroviral Altamente Activa.

TFV Tenofovir.

TG triglicéridos

3TC Lamivudina

VIH Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

SLD síndrome de lipodistrofia

RESUMEN

Con el objetivo de conocer la frecuencia de las alteraciones metabólicas en pacientes pediátricos con VIH/SIDA que reciben terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", entre el 2005 y 2016 se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo de corte longitudinal, a través de la revisión del expediente clínico de 40 casos atendidos en dicho período. Se observó que los esquemas de terapia antirretroviral más frecuentemente administrados en los casos en estudio fueron AZT/3TC+EFV con 42.5% y AZT/3TC+NVP con 25%. Con respecto a las alteraciones metabólicas a los 12 meses de terapia antirretroviral, entre el 42 y el 75% de los casos presentaron algún tipo de alteración, principalmente colesterol total elevado, colesterol LDL elevado, triglicéridos elevados y transaminasas elevadas. Hasta un 25% de los casos presentó esteatosis hepática. Al comparar las alteraciones metabólicas según tipo de esquema de TARGA previo, no se observaron diferencias estadísticas para Colesterol total, Colesterol LDL, Colesterol HDL ni triglicéridos. Sin embargo fue evidente que tanto el colesterol total elevado como el colesterol LDL elevado fue más frecuentes para los esquemas de AZT/3TC+NVP, AZT/3TC+EFV, AZT/3TC+LPV/R. Tampoco se observaron diferencias estadísticas para presencia de hiperbilirrubinemia, función renal alterada ni transaminasas elevadas y lipodistrofia. Sin embargo fue evidente que estos parámetros alterados fueron más frecuentes para los esquemas de AZT/3TC+NVP y AZT/3TC+EFV. En cuanto a la presencia de esteatosis hepática si hubo diferencias significativas los pacientes con esquema AZT/3TC+NVP y AZT/3TC+EFV presentaron la mayor proporción de casos con esteatosis hepática. Al evaluar la frecuencia de alteraciones metabólicas posterior a la administración de fármacos antirretrovirales según categoría clínica e inmunológica en los pacientes, se observó que los pacientes en categorías B y C (peor condición clínica) y los pacientes en categorías inmunológicas E3 Y E4 presentaron con mayor frecuencia alteraciones metabólicas.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACIÓN	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
OBJETIVOS	9
MARCO TEÓRICO.....	10
DISEÑO METODOLÓGICO	34
RESULTADOS.....	41
DISCUSIÓN	45
CONCLUSIONES.....	47
RECOMENDACIONES	49
BIBLIOGRAFÍA	50
ANEXOS	52

INTRODUCCIÓN

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que existen 40 millones de personas en el mundo infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), siendo 2,5 millones de ellos menores de 15 años. La transmisión se da frecuentemente por vía sexual sin embargo la mayoría de los casos pediátricos son debidos a exposición vertical.^{1,2}

En América Latina, la epidemia ha seguido un curso estable teniendo 1,6 millones de infectados en la actualidad, con aproximadamente 100.000 casos nuevos y 67.000 fallecidos para 2016².

En Nicaragua desde la aparición del primer caso de VIH en 1987 se han registrado al 2016 un total de 9900 casos positivos para VIH³. Según estimaciones de la OMS el número de casos de niños o niñas conviviendo con el VIH es menor a 200 casos.^{1,3,4}

En los últimos 25 años gracias a la introducción de la terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA), la infección por VIH, se ha convertido en una enfermedad de curso crónico susceptible a terapia lo que ha permitido que la sobrevida asociada mejore de manera importante, generando un gran impacto en la salud pública de los países afectados por la epidemia. Este logro ha sido más significativo en los últimos 20 años, gracias a la introducción de la terapia antiretroviral combinada.⁵

Desde el descubrimiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se han ensayado fármacos cada vez más eficaces frente a este agente. Así, desde 1987 se dispone de Zidovudina, el primer antirretroviral nucleósido activo frente a la transcriptasa inversa del VIH. Posteriormente han ido apareciendo la Didanosina (1994) y el resto de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), con eficacia demostrada en monoterapia. En 1993 se descubrió que esta no era efectiva por lo cual se inició el uso de fármacos en combinación, lo que ha reducido el índice de morbimortalidad, mejorando la

calidad de vida de los pacientes transformando una enfermedad aguda amenazante en una enfermedad crónica manejable.⁶

Entre los efectos adversos se encuentran: intolerancia gastrointestinal, toxicidad mitocondrial, acidosis láctica, hipercolesterolemia a expensas del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) e hipertrigliceridemia, síndrome de lipodistrofia, resistencia periférica a insulina, hiperinsulinemia, diabetes, así como defectos en la mineralización ósea.^{7,8} Sin embargo, las complicaciones metabólicas no sólo son consecuencia de la TARGA, ya que también se ha visto implicada la propia infección por VIH y la respuesta inmunológica del sujeto.^{9,10}

En este estudio se pretende arrojar los primeros datos epidemiológicos sobre las alteraciones metabólicas en pacientes pediátricos con VIH/SIDA que reciben terapia antirretroviral, atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, entre el 2005 y 2016.

ANTECEDENTES

Blázquez y colaboradores en el 2015 publica los resultados de un análisis transversal que incluía individuos de 12 a 20 años de edad, de una cohorte prospectiva y longitudinal de niños, adolescentes y adultos jóvenes infectados por el VIH adquiridos perinatalmente, en la ciudad de Madrid, España. Noventa y nueve adolescentes fueron incluidos, con una edad media de 15,3 años [13,6-16,7]. La proporción de pacientes con niveles anormales de lípidos fueron las siguientes: 27,2% colesterol total \geq 200 mg/dl, 25,9% colesterol LDL \geq 130 mg/dl, 14,1% HDL-C $<$ 35 mg/dl y 39,8% de triglicéridos \geq 150 mg/dl. El uso actual de inhibidores de proteasa (IP) se asoció con mayores valores de triglicéridos ($p = 0,022$). Cuatro (4.6%) pacientes mostraron glucemia en ayunas \geq 100 mg/dl y 30.6% presentaron resistencia a la insulina (IR). La resistencia a la insulina se asoció con mayor circunferencia de la cintura Z; OR: 3,92 (CI95%: 1,15 - 13,4).¹¹

Bwakura-Dangarembizi y colaboradores publicaron en el 2015 los resultados de un estudio sobre prevalencia de Lipodistrofia y anormalidad metabólicas en niños africanos infectados con el VIH, después de 3 años del inicio del tratamiento con antirretrovirales de primera línea. Se midieron los perímetros corporales y el engrosamiento de los pliegues en 590 pacientes y se midió el perfil lipídico en 395 pacientes pediátricos, procedentes de Uganda y Zimbabwe. Los autores encontraron que los perímetros corporales fueron similares independientemente de la exposición a zidovudine ($P > 0.1$), excepto para los perímetros subscapular, supra-iliaca y para el engrosamiento para la edad, los cuales fueron mayores a mayor tiempo de exposición a Zidovudina ($0.006 < P < 0.047$). Los perímetros corporales fueron similares también para la exposición efavirenz y nevirapina ($P > 0.09$; $0.02 < P < 0.03$ para el índice cintura / cadera). Colesterol total, C-HDL y la razón HDL/triglicéridos ($P < 0.0001$) y triglicéridos ($P = 0.01$) fueron menores a mayor tiempo de exposición a zidovudine. El C-LDL fue más alto con efavirenz que con nevirapine ($P < 0.001$). La mayoría de los lípidos permanecieron en límites normales (75% colesterol, 85% LDL y 100% triglicéridos) pero más en aquellos casos con exposición prolongada a zidovudine (3 NRTI) tiene C-HDL

anormal (88% vs.40% exposición por corto plazo o no exposición a zidovudine ($P < 0.0001$)).¹²

Estudios en Latino América

Gutiérrez y colaboradores publicaron en el 2006 los resultados de un estudio descriptivo que tuvo como objetivo determinar la prevalencia de lipodistrofia y dislipemia en niños infectados tratados y determinar si el estadio de la enfermedad y la duración del tratamiento se asocian con estas alteraciones. Se investigaron 60 niños con una edad media de 6,8 años \pm 3,3. Trece presentaron lipodistrofia (21,7%, IC95%12,5-34,5) y 33 dislipemia (55%, IC95% 41,7-67,7). Ni la dislipemia ni la lipodistrofia se asociaron al estadio de la enfermedad. La dislipemia mixta predominó en los niños con cinco años o más de tratamiento a diferencia de la hipertrigliceridemia. La lipodistrofia no se asoció a la duración del tratamiento.¹³

López y colaboradores, publicaron en el 2009 los resultados de un estudio realizado en Colombia que tuvo como propósito describir las alteraciones metabólicas en niños con diagnóstico de VIH en tratamiento con terapia antirretroviral altamente efectiva (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART). Se estudiaron, entre junio de 2003 y junio de 2005, niños mayores de un mes y menores de 16 años en terapia ARV. Se incluyeron 38 niños positivos para VIH. En 59,5% de los niños se clasificaron con dislipidemia. Al compararlo con la población de referencia, el grupo positivo para VIH presentó una prevalencia mayor de hipertrigliceridemia y HDLc (highdensity lipoprotein) anormalmente bajo. Tomando en cuenta la variación por edad, los valores de colesterol total y LDLc (lowdensity lipoprotein), mostraron un aumento en el grupo que recibía inhibidores de proteasa (IP) contra el que no. Los autores señalan que se encontraron alteraciones en los lípidos similares a las descritas en el adulto seropositivo. En el grupo con IP se encontraron alteraciones del colesterol que cambiaban según la edad.¹⁴

Muñoz-Hernández y colaboradores publicaron en el 2009 los resultados de una investigación transversal, descriptivo, en la Clínica para Niños con VIH/SIDA de la Universidad Nacional Autónoma de México, en la Ciudad de México, cuyo propósito fue estudiar la redistribución de grasa y alteraciones metabólicas en niños y adolescentes con tratamiento antirretroviral altamente activo en edades entre los 2 y 18 años, sin condiciones de SIDA y bajo tratamiento ARV combinado. Los autores reportaron lipodistrofia en 15 (16%) de 92 pacientes. El patrón más común fue la lipoatrofia (60%), seguido de un patrón mixto (40%) (Fig. 1). La edad media de estos niños fue de 11.5 años (5.4-17.7 años). En este grupo de niños el tiempo promedio de tratamiento ARV fue de 7.24 años, con un promedio de 2.4 esquemas. El 40% de los pacientes presentaba hipertrigliceridemia y 34% hipercolesterolemia. En 27% se observó hipercolesterolemia más hipertrigliceridemia. En el grupo de pacientes sin lipodistrofia, la edad promedio fue de 8.7 años; hubo 40 mujeres y 37 hombres. El tiempo promedio de uso de ARV fue de 5.2 años, con un promedio de 1.6 esquemas. El 35% presentó hipercolesterolemia y 36% hipertrigliceridemia. En 18% de los pacientes se observó hipercolesterolemia más hipertrigliceridemia.^{14,15}

Estudios en Nicaragua

Luego de realizar una búsqueda en las principales bases de datos, bibliotecas y centros de documentación del país y la Biblioteca del Ministerio de Salud, no se encontró ningún estudio sobre frecuencia de trastornos metabólicos en niños con VIH/SIDA. Los únicos estudios relacionados con la temática son en poblaciones adultas, los cuales se han descrito aquí para dar evidencia del problema comportamiento de este tipo situaciones patológicas.

Un estudio publicado por Ayerdis y colaboradores en el 2011 sobre las alteraciones clínico - metabólicas sugestivas de síndrome metabólico (SDM) en pacientes VIH/SIDA que reciben terapia antirretroviral (TARGA), atendidos en el Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez de Enero 2009 – Diciembre 2010, se

encontró que si hubo alteraciones sugestivas de SDM antes de TARGA al finalizar el período de evaluación. Sin embargo utilizando los criterios del ATP III para síndrome metabólico se identificaron 3 pacientes que reunían al menos 3 criterios diagnósticos, representando una frecuencia de 5.2%. Sin embargo en más de 1/3 de los pacientes estaban presente al menos una alteración, y al omitir la PA, la gran mayoría tenía alguna alteración metabólica. Los autores concluyeron que basado en los datos descritos, probablemente la frecuencia de SDM en el estudio es subestimada, ya que no todos los componentes se reportan en los expedientes clínicos, y el que menos se reporta es la presión arterial. Sin embargo un análisis individual de cada componente nos indica que la gran mayoría de pacientes presenta alteraciones metabólicas sugestivas de SDM debido a TARGA.¹⁶

Un estudio publicado en el 2016 por Matus y colaboradores, sobre Alteraciones metabólicas en pacientes con HIV, que reciben TARGA en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense, entre enero y diciembre del 2016, se reportó que un 70% (28) de los pacientes en estudio eran del sexo masculino, en contraste con un 30% (12) del sexo femenino, con una distribución por rango de edades con mayor frecuencia en las edades de 31 a 40 años. Esquema de TARGA, más utilizado fue TDF/FTC/EFV en el 72.5% de los pacientes, seguido por AZT/3TC/EFV con un 17.5% y AZT/3TC/Lopinavir/r 2.5%. Las alteraciones lipídicas, metabólicas que predominaron fueron más frecuentes en los que tenían régimen con ITINN. Previo al inicio de TARGA el 90% los pacientes tenían un Colesterol Total menor de 200 mg/dl, luego de estar al menos un año en TARGA se incrementó las cifras de colesterol Total a más de 200 mg/dl en un 30% de los Pacientes. En relación al incremento en los niveles de Triglicéridos en aquellos pacientes que tenían un año o más con TARGA, en el 25% de ellos sus cifras se elevaron a más de 150 mg/dl. El descenso que se observó en HDL, después de estar un año o más con TARGA fue en el 12.5 % de los pacientes.³⁰

JUSTIFICACIÓN

Es importante la captación del niño infectado por el VIH a temprana edad para iniciar la terapia antirretroviral y así disminuir la mortalidad precoz. Está claro el gran beneficio del tratamiento antirretroviral, sin embargo muchos estudios han demostrado la alta tasa de efectos adversos incluyendo alteraciones metabólicas que pueden incluso hasta provocar la muerte. También sus efectos adversos son motivo frecuente de cambio del esquema de tratamiento lo que aumenta la conducción del virus a generar resistencia, abandono de la terapia, por tanto progresión de la enfermedad.

Es por ello necesario conocer en nuestros pacientes el comportamiento de las complicaciones secundario a los fármacos antirretrovirales es similar a lo descrito en la literatura internacional para luego adoptar medidas que ayuden a disminuir dichas alteraciones o intervenir ante posibles complicaciones.

Esperamos que los resultados de esta investigación sean de gran utilidad no solo al clínico que atiende directamente a los niños con VIH, sino también a las autoridades hospitalarias, del ministerio de salud y aquellos grupos académicos o de investigación interesados en la temática.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dado que las alteraciones metabólicas secundarias a TARGA son la segunda causa de cambio del tratamiento y fracaso terapéutico, con su uso se presenta una alta incidencia de morbilidad y mortalidad en algunos casos, en Nicaragua aún se desconoce el comportamiento de nuestros pacientes pediátricos, es de suma importancia plantearnos la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las alteraciones metabólicas en pacientes con VIH/SIDA con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, entre el 2005 y 2016?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer las alteraciones metabólicas en los pacientes con VIH/SIDA en terapia antirretroviral de gran actividad, atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, en el periodo del 2005 y al 2016.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Identificar las características generales y las condiciones clínicas de los pacientes con respecto a la infección por VIH, en el grupo en estudio.
2. Establecer el tipo de TARGA utilizado en los pacientes en el periodo de estudio.
3. Describir la frecuencia de alteraciones metabólicas en los pacientes en estudio.
4. Describir la asociación entre el tipo de esquema de TARGA y la ocurrencia de alteraciones metabólicas en los pacientes en estudio.
5. Determinar la relación entre la condición clínica e inmunológica de los pacientes en estudio y la ocurrencia de alteraciones metabólicas.

MARCO TEÓRICO

Generalidades

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a los retrovirus y dentro de estos se incluye entre los lentivirus. La primoinfección o infección aguda por el VIH no es siempre sintomática (70% de los casos) aunque en más de la mitad de los casos se producen manifestaciones clínicas dando lugar al denominado síndrome retroviral agudo. Durante esta fase se produce una disminución rápida y masiva de los linfocitos CD4, los linfocitos son destruidos principalmente por efecto citopático directo. La depleción es difícilmente reversible y tiene tendencia a persistir en la fase crónica de la infección a pesar del tratamiento antirretroviral.

Durante la Infección crónica el VIH mantiene una replicación constante deteriorando progresivamente el sistema inmune, aunque el paciente se encuentre asintomático. Sin embargo la infección en el paciente infectado por vía vertical la evolución de la enfermedad se puede presentar en tres formas: progresores rápidos (5- 10%) progresión a sida entre 1 y 5 años de la infección, progresores típicos (80%) progresión a partir de los 5 años, progresores lentos (10%) edad no mayor de los 10 años.

Es fundamentalmente discutir dos aspectos claves de las condiciones de los niños y niñas infectados con el VIH, su condición clínica e inmunológica al momento del diagnóstico y durante su evolución. Para esto a continuación se detallan los criterios establecidos por la Organización mundial de la Salud (OMS) y el Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades de los Estados Unidos (CDC).¹⁷⁻¹⁹

La clasificación de la infección por VIH utiliza un sistema alfanumérico, basándose en parámetros clínicos e inmunológicos conforme se describe a continuación:¹⁷⁻¹⁹

Categorías Clínicas

- Categoría N: Asintomático: ausencia de señales o síntomas, o con apenas uno de la categoría A.
- Categoría A: Señales y/o síntomas leves: presencia de 2 o más de las condiciones descritas abajo, pero sin ninguna de las condiciones de las categorías B y C:
 - Linfadenopatía (mayor a 0.5 cm en más de 2 cadenas diferentes).
 - Hepatomegalia.
 - Esplenomegalia.
 - Parotiditis.
 - Infecciones persistentes o recurrentes de vías aéreas superiores (otitis media, sinusitis).
- Categoría B: Señales y/o síntomas moderados: con solo una condición de la categoría B
 - Anemia (Hb < 8 gr / dl), neutropenia (< 1,000 / mm³) o trombocitopenia (<100,000 / mm³), por un período de más de 30 días.
 - Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis.
 - Tuberculosis pulmonar (Criterios del CDC).
 - Candidiasis oral persistiendo por más de 2 meses.
 - Miocardiopatía.
 - Infección por Citomegalovirus (CMV) antes de 1 mes de vida.
 - Diarrea recurrente o crónica.
 - Hepatitis.
 - Estomatitis por el virus del herpes simple, (HSV) recurrente (más que dos episodios/año).
 - Neumonitis o esofagitis por HSV con inicio antes de 1 mes de vida.
 - Herpes zoster con dos episodios o más de un dermatomo.
 - Neumonía intersticial linfocítica (NIL).
 - Neuropatía.

- Nocardiosis.
 - Fiebre persistente por más de 1 mes.
 - Toxoplasmosis antes de 1 mes de vida.
 - Varicela diseminada o complicada.
-
- Categoría C: Señales y/o síntomas graves: con sólo una condición de la categoría C.
 - Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (2 episodios en intervalos de 1 año confirmados por cultivo): sepsis, neumonía, meningitis, infecciones osteoarticulares, abscesos de órganos internos.
 - Candidiasis esofágica y pulmonar.
 - Coccidioidomicosis diseminada.
 - Criptococosis extrapulmonar.
 - Criptosporidiasis o isosporidiasis con diarrea (>1 mes).
 - Infección por CMV a partir de 1 mes vida en lugares más allá del hígado, bazo o linfonodos.
 - Encefalopatía por el VIH (hallazgos que persisten por más de 2 meses) a razón de: a) déficit del desarrollo psicomotor; b) evidencia de déficit de crecimiento cerebral o microcefalia adquirida identificada por medidas de perímetro cefálico o atrofia cortical mantenida en tomografías computadas o resonancias magnéticas sucesivas de cráneo; c) déficit motor simétrico con dos o más de los siguientes hallazgos: paresias, reflejos patológicos, ataxia y otros.
 - Infección por HSV, úlceras mucocutáneas con una duración mayor de 1 mes o neumonitis o esofagitis (niños > 1 mes de vida).
 - Histoplamosis diseminada.
 - Mycobacterium tuberculosis diseminada o extrapulmonar.
 - Mycobacterium, otras especies no identificadas, diseminadas.
 - Mycobacterium avium o Mycobacterium kansasii diseminados.
 - Neumonía por Pneumocystis jiroveci.
 - Salmonelosis diseminada recurrente.

- Toxoplasmosis cerebral con inicio posterior al primer mes de vida.
- Síndrome de la caquexia manifestada por:
 - a. pérdida de peso > 10% del peso anterior
 - b. caída de dos o más porcentuales en las tablas de peso para la edad.
 - c. diarrea crónica.
 - d. fiebre 30 o más días, documentada.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma primario del cerebro u otros linfomas.

La presentación de más de 2 eventos clínicos en cualquiera de los estadios clínicos al mismo tiempo, se deberá clasificar en el estadio clínico siguiente.¹⁷⁻¹⁹

Categorías inmunológicas

El conteo absoluto de CD4 varía mucho en los primeros 5 años de vida, en cambio los valores porcentuales son más estables, por lo tanto este parámetro es más útil sobre todo en los/las niños(as) de este grupo de edad. Las interpretaciones del conteo deben ser cuidadosas teniendo en cuenta que pueden haber fluctuaciones transitorias debido a enfermedades inter-recurrentes leves, inmunizaciones y métodos laboratoriales.¹⁷⁻¹⁹

Mediciones repetidas en 2 o 3 ocasiones son más informativas que un solo valor individual. Las categorías inmunológicas están basadas en el conteo de Linfocitos T CD4 de acuerdo a la edad, conforme la siguiente tabla:¹⁷⁻¹⁹

Clasificación de los valores de CD4 por edad

	< 11 Meses (%)	12 – 35 Meses (%)	36 – 59 Meses (%)	> 5 Años (cels/mm ³)
No significativa	> 35	> 30	> 25	> 500
Leve	30 – 35	25 – 30	20 – 25	350 – 499
Moderada	25 – 30	20 – 25	15 – 20	200 – 349
Grave	< 25	< 20	< 15	< 200 o < 15%

TARGA

La morbilidad y la mortalidad ha disminuido desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), sin embargo, el tratamiento prolongado con las combinaciones de fármacos puede ser dificultoso por los problemas que generan la adherencia y los efectos adversos, ya que todos los antirretrovirales pueden producir efectos secundarios a corto y largo plazo.²⁰⁻²⁴

El TARGA en niños está basado en la actualidad en la combinación de tres o más fármacos antirretrovirales. Generalmente se utilizan la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) asociados un inhibidor de la transcriptasa no análogo de los nucleósidos (ITINN) o a un inhibidor de las proteasa.²⁰⁻²⁵

Las dosis de fármacos antirretrovirales deben ser ajustadas a la edad y grado de maduración de los pacientes, debido a la diferente farmacocinética en función de éstas. Por lo general las dosis que requieren los pacientes pediátricos son más elevadas, en proporción al peso o superficie corporal, que las establecidas para los adultos, excepto en el periodo neonatal, periodo en el que la información sobre tratamientos es menor, sobre todo en prematuros. La adolescencia es un periodo de cambios físicos y fisiológicos importantes, en el que la dosificación deberá ajustarse a al desarrollo puberal.²⁰⁻²⁵

Fármacos y esquemas de terapia antirretroviral en niños y adolescentes

Fármacos antirretrovirales

A.- Inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI).

La transcriptasa inversa es el enzima responsable de la transcripción del ARN viral en ADN proviral que se integrará en el núcleo de la célula infectada.

Esta enzima es característica de los retrovirus y fundamental para mantener su ciclo biológico. La actividad de la transcriptasa inversa es inhibida por dos grupos de fármacos:^{5,20-25}

A.1) los análogos de los nucleósidos

A.2) los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

A.1. Análogos de los nucleósidos (ITIAN).

Los nucleósidos son compuestos derivados de las bases purínicas (adenosina, guanosina e inosina) y pirimidínicas (citosina y timidina). Estos compuestos una vez fosforilados y convertidos en nucleótidos se incorporan en la cadena de ácido nucleico en formación. Análogos de la timidina: zidovudina y estavudina, análogos de la adenosina: didanosina y tenofovir, análogos de la citosina: zalcitabina, lamivudina y emtricitabina, análogo de la guanina: abacavir. Todos están aprobados en niños, con la excepción de tenofovir.^{5,20-25}

El ITIAN con mayor experiencia clínica en niños es zidovudina (ZDV), aún cuando el más activo en monoterapia para este grupo de edad fue didanosina. La actividad de los ITIAN depende fundamentalmente de los niveles intracelulares alcanzados tras sucesivas fosforilaciones, por ello, los niveles plasmáticos no parecen tener tanta relevancia clínica. Aún con una vida media plasmática relativamente corta en adultos, algunos de los ITIAN tienen aprobada su dosificación una vez al día, en niños hay estudios en este sentido con didanosina (ddl), lamivudina (3TC) y abacavir (ABC).^{5,20-25}

A excepción de zalcitabina, no aprobado en menores de 13 años y de tenofovir, un análogo de los nucleótidos, aprobado en mayores de 12 años todos los ITIAN aprobados, disponen de presentaciones galénicas en solución oral.^{5,20-25}

Actualmente no hay una dosis recomendada de ABC en menores de 3 meses. Al ser un fármaco con menor toxicidad mitocondrial, su uso es cada vez mayor, tanto

en terapia de inicio como en terapias de simplificación, a pesar de las reacciones de hipersensibilidad descritas, cuya frecuencia es del 2-5% en los niños. Es importante reconocer precozmente la reacción de hipersensibilidad, ya que puede comprometer la vida del paciente. La clínica consiste en la asociación de signos y síntomas inespecíficos entre los que se incluye fiebre, exantema, mialgias, síntomas respiratorios o gastrointestinales. Ocurre generalmente dentro de las primeras 6 semanas de iniciar el tratamiento, aún cuando excepcionalmente puede ser más tardía, y obliga a retirar definitivamente el fármaco, sin poder reintroducirlo.^{5,20-25}

En la actualidad, estavudina (d4T) tiende a utilizarse menos, y no se recomienda como tratamiento de primera línea, por mayor asociación a lipoatrofia. Se ha sugerido que dosis algo más bajas podrían ser igual de eficaces y es posible que menos tóxicas. Sin embargo, no existe ningún estudio en niños el momento actual que avale esta sugerencia (sí en adultos).^{5,20-25}

Emtricitabina (FTC, Emtriva®): es un ITIAN con actividad contra VIH y VHB, con vida media más larga que 3TC, pudiéndose administrar una vez al día. No es eficaz cuando aparece la mutación 184, como ocurre con el 3TC. Existe preparación en solución y hay datos en niños de más de 3 meses. Existe una presentación en comprimidos con la asociación FTC y TDF (Truvada®).^{5,20-25}

A.2- Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN).

Se trata de moléculas con grupos químicos con acción inhibitoria específica de la transcriptasa inversa del VIH-1. Los fármacos de éste grupo no tienen acción sobre el VIH-2. Los aminoácidos situados en la posición 181 y 188 son claves en la acción de estos compuestos, por lo que son fármacos con baja barrera genética a las resistencias. Son fármacos de este grupo: efavirenz, nevirapina, etravirina, rilpivirina y delavirdina, retirada del mercado. Los ITINN aprobados en niños son efavirenz y nevirapina, estando en estudio etravirina y rilpivirina.^{5,20-25}

Las dosis de nevirapina y efavirenz son relativamente más elevadas en niños que en adultos, pero se desconoce la dosis óptima de efavirenz en los 3 primeros años de vida, período en el que existe una gran variabilidad farmacocinética, y con frecuencia no se alcanzan niveles terapéuticos. ^{5,20-25}

En relación a la nevirapina se han observado mejores resultados utilizando el rango alto de la dosis indicada en pediatría (más de 300 mg/m²/día, dosis máxima 400 mg/m²/día), siendo buena la tolerancia, por lo que se recomienda utilizar éstas en niños. ^{5,20-25}

B.-Inhibidores de la proteasa (IP)

Son fármacos muy potentes, con metabolismo dependiente del sistema citocromo-oxigenasa P450. Los fármacos que interaccionan activando o inhibiendo esta vía pueden disminuir o aumentar los niveles de los mismos incrementando su toxicidad o disminuyendo su eficacia. La interacción entre dos inhibidores de la proteasa puede ser utilizada para conseguir una mayor efectividad de uno de los dos inhibidores, tal y como ocurre con la combinación de ritonavir como potenciador con lopinavir, fos-amprenavir, atazanavir, tipranavir, darunavir, saquinavir e indinavir. Salvo los dos últimos, todos están aprobados en niños, a diferentes edades. ^{5,20-25}

Las dosis de IPs, en general, también son relativamente más elevadas en niños que en adultos.. Las dosis utilizadas de ritonavir como potenciador, alcanzan concentraciones del fármaco bajas que no llegan a la zona de presión selectiva, con lo que no se desarrollan cepas mutantes. ^{5,20-25}

C. Inhibidores de la integrasa (ININ).

La integrasa es una de las tres enzimas fundamentales del ciclo de replicación del VIH-1. Su función es catalizar la inserción del ADN proviral en el genoma de la

célula huésped. Raltegravir (RAL) es el único fármaco de esta familia comercializado capaz de inhibir la integrasa, y es activo frente a cepas de VIH-1 con mutaciones de resistencia a las tres familias clásicas (ITIAN, ITINN e IP).

D. Inhibidores del co-receptor (CCR5)

Maraviroc impide la entrada del virus con tropismo R5. Presenta una actividad potente frente a cepas con tropismo R5 como con mutaciones para ITIAN, ITINN o IP, con los que no comparte resistencia cruzada.^{5,20-25}

E. Inhibidores de la Fusión

Representan una familia de fármacos que actúan evitando la entrada del VIH-1 en la célula, a través de su interacción con el receptor de membrana. El único fármaco actualmente comercializado es enfurvitide (T20). La molécula bloquea la entrada del VIH-1 en la célula, al unirse con la región del virus correspondiente a la proteína gp41 y no presenta actividad frente al VIH-2. Tiene como inconveniente que debe administrarse por vía parenteral (subcutánea), cada 12 horas. Sólo está aprobada su utilización en niños mayores de 6 años, a la dosis de 2 mg/Kg cada 12 horas.^{5,20-25}

Para el TARGA de primera línea se recomienda el uso de regímenes simplificados, menos tóxicos y más prácticos consistentes en combinación de fármacos.

Los regímenes administrados una sola vez al día y basados en ITIAN no timidínicos (TDF + FTC o TDF + 3TC) y un ITINN (EFV) siguen siendo los preferidos en adultos, adolescentes y niños de más de 3 años. Para los menores de 3 años se prefiere un régimen basado en IP.^{5,20-25}

Regímenes ARV de primera línea adolescentes, lactantes, y niños^{5,20-25}

TARGA de primera línea	Regímenes de primera línea preferidos	Regímenes de primera línea alternativos ^{a,b}
Adolescentes (10 a 19 años) de peso > 35 kg	TDF + 3TC (o FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (o FTC) + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (o FTC) + NVP ABC + 3TC + EFV (o NVP)
Niños de 3 a 10 años y adolescentes de peso < 35 kg	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (o FTC) + EFV TDF + 3TC (o FTC) + NVP
Menores de 3 años	ABC (o AZT) + 3TC + LPV/r	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + NVP

^a En los adolescentes se debe abandonar el uso de la d4T en el tratamiento de primera línea, reservándola para casos especiales en los que no se puedan utilizar otros ARV, y siempre durante el mínimo tiempo posible y con una monitorización cuidadosa. En los niños, el uso de la d4T debería limitarse a los casos con confirmación o sospecha de toxicidad de la AZT y sin acceso al ABC ni al TDF. La duración del tratamiento con este fármaco debe ser lo más breve posible. Véanse las orientaciones sobre el abandono progresivo de la d4T en el recuadro 10.7.

^b En circunstancias especiales se pueden utilizar el ABC o los IP potenciados (ATV/r, DRV/r, LPV/r).

Esquemas terapéuticos

TARGA de primera línea para menores de 3 años

En todo niño menor de 3 años (36 meses) infectado por VIH se debe utilizar como TARGA de primera línea un régimen basado en el LPV/r, independientemente de la exposición a ITINN. Si el régimen basado en el LPV/r no es viable, se debe iniciar el tratamiento con un régimen basado en la NVP. ^{5,20-25}

Cuando se pueda determinar repetidamente la carga viral, se debe considerar la posibilidad de sustituir el LPV/r por un ITINN, después de que se haya logrado una

supresión viral sostenida¹(recomendación condicional, evidencias de calidad baja).^{5,20-25}

En lactantes y niños menores de 3 años infectados por VIH que presenten TB mientras estén recibiendo un régimen ARV que contenga NVP o LPV/r, se recomienda ABC + 3TC + AZT. Una vez que se haya completado el tratamiento de la TB, se detendrá este régimen y se reinstaurará el inicial (recomendación firme, evidencias de calidad intermedia).En lactantes y niños menores de 3 años infectados por VIH, los ITIAN básicos de un régimen ARV serán ABC o AZT + 3TC (recomendación firme, evidencias de calidad baja).^{5,20-25}

Regímenes ARV de primera línea para menores de 3 años

Regímenes preferidos	ABC ^a o AZT + 3TC + LPV/r ^b
Regímenes alternativos	ABC ^a o AZT + 3TC + NVP ^c
Circunstancias especiales ^e	d4Td + 3TC + LPV/r d4Td + 3TC + NVP

a Basándose en el principio general de utilizar análogos de nucleósidos distintos de la timidina en los regímenes de primera línea y análogos de la timidina en los regímenes de segunda línea, el ABC se debe considerar como el INRT preferido siempre que sea posible. El grupo de trabajo CHAIN formuló esta recomendación. Hay que tener muy en cuenta la disponibilidad y el costo.

b Como recomienda la FDA de los EE.UU., habría que evitar la administración de LPV/r como líquido oral en lactantes prematuros (nacidos más de un mes antes de la fecha prevista del parto) hasta 14 días después de la fecha del término o en lactantes nacidos a término pero de edad inferior a 14 días. En los niños de menos de 6 semanas la posología debe calcularse en función de la superficie corporal

c Durante la finalización de las presentes directrices, la FDA de los EE.UU. aprobó el uso del EFV en niños de 3 meses a 3 años con peso superior a 3,5 kg. Debido a la escasez de datos sobre el mejor uso de este fármaco en este grupo de edad, el Grupo de elaboración de las directrices acordó mantener la NVP como el INNRT recomendado para los menores de 3 años. La OMS proporcionará nuevas orientaciones a medida que se vaya disponiendo de más datos.

d Como las opciones disponibles para menores de 3 años son escasas, la d4T todavía se encuentra entre los INRT recomendados, pero su uso debería limitarse a aquellas situaciones en las que haya sospecha o confirmación de efectos tóxicos de la AZT y no se pueda utilizar el ABC. La duración del tratamiento con d4T debe ser lo más breve posible. En el recuadro 10.7 se ofrece orientación sobre el abandono progresivo de la d4T.

e Entre las circunstancias especiales se pueden incluir aquellas en las que los regímenes preferidos o alternativos no estén disponibles o no sean apropiados debido a efectos tóxicos importantes, se prevean interacciones farmacológicas, existan problemas de adquisición y suministro de fármacos u otras.

¹ Nota: en el ensayo aleatorizado controlado que respalda este planteamiento la supresión virológica se definió como una carga viral > 400 copias/mm³, con el objetivo de identificar a los niños en los que hay más probabilidades de sustituir el LPV/r por la NVP sin peligro. El uso de cargas virales más elevadas para definir la supresión virológica no se ha estudiado en el contexto de esta estrategia.

TARGA de primera línea para niños mayores de 3 años (incluidos los adolescentes)

En niños mayores de 3 años (incluidos los adolescentes) infectados por VIH, el ITINN preferido para el tratamiento de primera línea es el EFV, y la alternativa es la NVP (recomendación firme, evidencias de calidad baja).^{5,20-25}

Al elegir el ITINN para el tratamiento de primera línea, los programas nacionales deben tener en cuenta las características posológicas del EFV (una vez al día) y de la NVP (dos veces al día) y su armonización con los ITIAN básicos. Por ejemplo, la NVP puede ser una elección mejor si el régimen recomendado requiere la administración de una combinación de fármacos dos veces al día.^{5,20-25}

En niños de 3 a 10 años (y en adolescentes de peso < 35 kg) infectados por VIH, los ITIAN básicos de un régimen ARV serán los siguientes, por orden de preferencia:

- ABCE + 3TC
- AZT O TDF + 3TC (O FTC)

Deben tenerse en cuenta los méritos relativos del ABC en comparación con el TDF y la AZT en este grupo de población. No hay evidencias definitivas para recomendar una preferencia, y cada opción tiene sus riesgos y sus beneficios. El ABC puede administrarse una sola vez al día, está disponible para todos los grupos de edad en una combinación de fármacos con la 3TC, y se armoniza con el TDF desde el punto de vista de la resistencia.

La AZT se ha utilizado ampliamente y está disponible en combinación de fármacos dobles y triples con la NVP, pero tiene que administrarse dos veces al día y puede producir anemia grave. Recientemente se ha aprobado el uso del TDF en niños, y entre sus ventajas se encuentra la administración una sola vez al día. En cambio, no hay una amplia disponibilidad de las formulaciones pediátricas del TDF, la

experiencia con este fármaco en niños es escasa, y preocupa su posible toxicidad ósea a largo plazo. Respaldan la adopción del TDF como recomendación nacional el hecho de que el programa nacional esté utilizando el TDF en adultos y embarazadas y el hecho de que se disponga de una formulación pediátrica del TDF en combinación de fármacos.^{5,20-25}

En adolescentes (10 a 19 años) de peso > 35 kg infectados por VIH, los ITIAN básicos de un régimen ARV se armonizarán con los de los adultos y serán los siguientes, por orden de preferencia:^{5,20-25}

TDF + 3TC (O FTC)

AZT + 3TC

ABC + 3TC

En la actualidad las combinaciones de fármacos que contienen TDF solo están disponibles en comprimidos no ranurados para adultos que se administran una sola vez al día. La dosis de TDF presente en las combinación de fármacos dobles, triples para adultos y la dosis de EFV presente en la combinación de fármacos triples para adultos son aceptables para adolescentes de peso > 35 kg. En circunstancias especiales se puede utilizar el ABC o IP potenciados.^{5,20-25}

Regímenes ARV de primera línea para niños y adolescentes

	Niños de 3 a 10 años y adolescentes de peso < 35 kg	Adolescentes (10 a 19 años) de peso > 35 kg
Preferido	ABC ^a + 3TC + EFV	TDF + 3TC (o FTC) +
Alternativos	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV TDF + 3TC (o FTC) + EFV TDF + 3TC (o FTC) + NVP	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (o FTC) +

Circunstancias especiales ^c	d4T ^b + 3TC + EFV NVP	d4T ^b + 3TC + ABC + 3TC + EFV ABC + 3TC + NVP
--	-------------------------------------	---

^a Estas recomendaciones se aplican a niños y adolescentes que vayan a iniciar un esquema TARGA de primera línea. En niños y adolescentes que ya estén tomando regímenes que contengan ABC, este puede sustituirse sin peligro por TDF en caso de que sea necesario por motivos programáticos. En niños y adolescentes que estén tomando regímenes que contengan d4T y en los que no haya signos de fracaso del tratamiento, la d4T puede sustituirse sin peligro por ABC o TDF. Pese a la inexistencia de evidencias directas, también se puede considerar la posibilidad de sustituir la AZT por ABC o TDF con el objetivo de simplificar y armonizar los regímenes terapéuticos en diferentes grupos de edad. La inclusión del TDF en los regímenes ARV iniciales para niños coinfectados por VHB ofrece la potencial ventaja adicional de reducir la selección de cepas de VIH resistentes a la 3TC, lo cual puede poner en peligro futuras opciones terapéuticas contra el VHB.

^b El uso de la d4T debe limitarse a aquellas situaciones en las que haya sospecha o confirmación de efectos tóxicos de la AZT y no haya acceso al ABC ni al TDF. La duración del tratamiento con d4T debe ser lo más breve posible. En el recuadro 10.7 se ofrece orientación sobre el abandono progresivo de la d4T.

^c Entre las circunstancias especiales se pueden incluir aquellas en las que los regímenes preferidos o alternativos no estén disponibles o no sean apropiados debido a efectos tóxicos importantes, se prevean interacciones farmacológicas, existan problemas de adquisición y suministro de fármacos u otras.

Principales tipos de toxicidad ^{5,20-25}

ITIAN	Principales tipos de toxicidad	Factores de riesgo
ABC	Reacción de hipersensibilidad	Presencia del gen HLA-B*5701
AZT	Anemia Neutropenia Miopatía Lipoatrofia o lipodistrofia Acidosis láctica Hepatomegalia grave con esteatosis	Anemia o neutropenia en condiciones basales < 200 células CD4/mm ³ . IMC > 25 (o peso > 75 kg). Exposición prolongada a análogos de los nucleósidos.
d4T	Neuropatía periférica lipoatrofia o lipodistrofia Pancreatitis Acidosis láctica hepatomegalia grave con esteatosis	Edad avanzada < 200 células CD4/mm ³ Uso simultáneo de isoniazida o ddl IMC > 25 (o peso > 75 kg) Exposición prolongada a análogos de los nucleósidos

ARV	Principales tipos de toxicidad	Factores de riesgo
3TC	Hepatomegalia Esteatosis hepática Acidosis láctica Pancreatitis	Coinfección por VHB y VHC Uso simultáneo de fármacos hepatotóxicos
TDF	Disfunción tubular renal síndrome de Fanconi	Nefropatía subyacente Edad avanzada IMC < 18,5 (o peso < 50 kg) Diabetes mellitus no tratada Hipertensión no tratada Uso simultáneo de otros fármacos nefrotóxicos o de IP potenciados
	Disminución de la densidad mineral ósea	Antecedentes de osteomalacia y fracturas patológicas Factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea
	Acidosis láctica o hepatomegalia grave con esteatosis	Exposición prolongada a análogos de los nucleósidos Obesidad
ITINN	Toxicidad persistente del sistema nervioso central (sueños anormales, depresión o confusión mental)	Depresión u otros trastornos mentales (pasados o en condiciones basales) Administración durante el día
EFV	Hepatotoxicidad	Hepatopatía subyacente Coinfección por VHB y VHC Uso simultáneo de fármacos hepatotóxicos
	Convulsiones	Antecedentes de convulsiones

	<p>Reacciones de hipersensibilidad síndrome de Stevens-Johnson Riesgo de defectos del tubo neural Ginecomastia</p>	Desconocidos
ETV	Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves	Desconocidos
IP	<p>Alteraciones electrocardiográficas: prolongación de los intervalos PR y QT, taquicardias helicoidales («torsades de pointes») Prolongación del intervalo QT</p>	<p>Trastornos de la conducción preexistentes Uso simultáneo de otros fármacos que puedan prolongar el intervalo PR Síndrome de QT largo congénito Hipopotasemia Uso simultáneo de otros fármacos que puedan prolongar el intervalo QT</p>
LVP/r	Hepatotoxicidad	<p>Hepatopatía subyacente Coinfección por VHB y VHC Uso simultáneo de fármacos hepatotóxicos</p>
	Pancreatitis	Enfermedad avanzada por VIH
	<p>Riesgo de prematuridad Lipoatrofia síndrome metabólico dislipidemia</p>	Desconocidos

ARV	Principales tipos de toxicidad	Factores de riesgo
IP ATV/r	Alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo PR)	Trastornos de la conducción preexistentes Uso simultáneo de otros fármacos que puedan prolongar el intervalo PR
	Hiperbilirrubinemia indirecta (ictericia clínica)	Hepatopatía subyacente Coinfección por VHB y VHC Uso simultáneo de fármacos hepatotóxicos
DRV/r	Hepatotoxicidad	Hepatopatía subyacente Coinfección por VHB y VHC
	Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves	Alergia a las sulfonamidas

Alteraciones metabólicas en pacientes pediátricos en terapia antirretroviral

Alteraciones metabólicas e infección por VIH

La infección por el VIH se ha asociado con una disminución precoz de las concentraciones plasmáticas de colesterol de alta densidad (HDL), y la progresión de enfermedad a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Causando una mayor disminución del colesterol HDL, disminución del colesterol total, elevación de los triacilglicéridos y acumulación de las subclases pequeñas y densas de las LDL.^{7,8}

Estas alteraciones están relacionadas con el curso de la infección por VIH, puesto que en etapas precoces asintomáticas desde el punto de vista clínico, aparecen

niveles bajos de HDL, seguidos de niveles bajos de LDL. Posteriormente, de manera tardía en el curso de la infección, los niveles de triacilglicéridos van ascendiendo. Estos cambios son proporcionales al descenso de los linfocitos CD4, que refleja la severidad de la infección.^{9,10,26}

No obstante, investigaciones al respecto demuestran que el aumento de la síntesis hepática de triacilglicéridos y la disminución de la catabolización periférica de los mismos, al reducirse la actividad de la lipoproteinlipasa, provoca una hipertriacilgliceridemia, más o menos intensa, que en algunas ocasiones ha sido utilizada como marcador pronóstico en el curso de enfermedades infecciosas, entre las que se encuentra el SIDA.^{7,8}

El aumento de estos triacilglicéridos, y la disminución de HDL, conlleva a la aparición de LDL- β o LDL pequeñas y densas, las cuales son fácilmente oxidadas y estimulan la producción de endotelinas y la proliferación de macrófagos en la pared arterial, con un papel importante en la génesis de la aterosclerosis. Es bien sabido, que algunas citoquinas, juegan un rol importante en la patogenia de las dislipidemias en los pacientes infectados por VIH. Las citoquinas median también la producción de LDL oxidadas, de endotelinas y de óxido nítrico, responsables de la disfunción endotelial y de la proliferación de macrófagos.^{9,10,26}

Alteraciones metabólicas y terapia antiretroviral

En la actualidad, también se ha descrito como los nuevos tratamientos antirretrovirales presentan como efecto secundario una profunda alteración del metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono, estas alteraciones como ha demostrado recientemente pueden ser reversibles con un tratamiento nutricional y farmacológico adecuado.^{9,10,26}

La TARGA puede producir en los niños las mismas alteraciones metabólicas descritas en los adultos: redistribución de la grasa corporal o síndrome de

lipodistrofia, hiperlipemia, hiperglucemia, resistencia a insulina, defecto de mineralización ósea, hiperlactatemia y acidosis láctica. Es difícil atribuir a cada fármaco cada una de las implicaciones en las alteraciones metabólicas, pero podría resumirse de la siguiente manera:^{9,10,26}

- AN: principales responsables de la atrofia grasa periférica y de la toxicidad mitocondrial.
- NN: responsables del aumento de lípidos, sobre todo colesterol, aunque en menor grado que los IP.
- IP: principales responsables de la hipertrofia grasa central, aumento de colesterol, LDL y triglicéridos, y de la resistencia periférica a la insulina.
- IP + AN: acción sinérgica en el desarrollo del síndrome de lipodistrofia.
- La TARGA es un factor de riesgo asociado a la disminución de mineralización ósea

Uno de los efectos más temibles a largo plazo, consecuencia de estas alteraciones metabólicas en los niños tratados con TARGA, será el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en la edad adulta).^{9,10,26}

Se ha evidenciado que una gran proporción de pacientes tratados con estos regímenes, especialmente aquellos que incluyen inhibidores de proteasas (IP), presentan alteraciones metabólicas (dislipidemia, resistencia a la insulina) y alteraciones fisiológicas (lipodistrofia y lipoatrofia), así como aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (enfermedad arterial coronaria y accidente cerebrovascular – ACV) en la vida adulta. Si a ese hecho se suma la inflamación crónica producida por la infección por VIH que lleva implícita la alteración del perfil de lípidos per se y más aún asociada a TARGA, se tiene un incremento del riesgo cardiovascular general en estos pacientes.^{9,10,26}

Si bien existen estudios que demuestran incremento global en el perfil de lípidos en niños y adolescentes, estas asociaciones han sido poco estudiadas en niños con VIH. Los niños resultan más vulnerables a los efectos adversos de la TARGA

que los adultos, por su impacto negativo sobre el crecimiento y desarrollo, con su exposición a largo plazo, con tratamientos que son mayores a los 5 años.^{9,10,26}

Dislipidemia

Los inhibidores de la proteasa (IP) son uno de los principales grupos de antirretrovirales, y con frecuencia forman parte del TARGA. Estos fármacos pueden aumentar considerablemente de los niveles de triglicéridos y de colesterol LDL.^{10,26,27} Especialmente comunes son estos efectos secundarios con ritonavir, uno de los constituyentes del grupo. El mecanismo por el que se producen estos trastornos lipídicos es desconocido; algunos autores creen que podrían estar relacionados con la reconstitución del sistema inmunológico que induce el TARGA, y otros consideran que podrían deberse a la inhibición por parte de los IP del metabolismo celular de los lípidos. Estos medicamentos no parecen modificar los niveles de colesterol HDL.^{10,26,27}

En la mayoría de pacientes el incremento de los niveles de lípidos es discreto. Este efecto adverso parece insignificante comparado con el beneficio que supone el adecuado control de la infección por el VIH. Sin embargo, en algunos enfermos se producen acusadas elevaciones de los triglicéridos y también, aunque en menor medida, del colesterol, lo cual puede tener una mayor trascendencia. En estos casos, especialmente cuando se suman otros factores de riesgo cardiovascular, la adecuada intervención es fundamental.^{10,26,27}

La hipertrigliceridemia también puede favorecer la aparición de pancreatitis. El riesgo de esta enfermedad es especialmente alto en pacientes que toman además otros fármacos capaces de causar por si mismos pancreatitis, como pentamidina, sulfametoxazol-trimetoprim o didanosina. Este último es un antirretroviral del grupo de los inhibidores de la transcriptasa análogos de los nucleósidos (ITAN). Los antirretrovirales de grupos diferentes a los IP no parecen producir trastornos relevantes en los lípidos. Sin embargo series recientes han mostrado alta

prevalencia de dislipidemia en pacientes pediátricos sometidos a distintos esquemas de terapia antirretroviral.^{10,26,27}

En la siguiente tabla se describen los valores o criterios según el Panel de Experto sobre niveles de colesterol en niños del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol.²

CT	≥ 200	170-199	< 170	-
c-LDL	≥ 130	110-129	< 110	-
Apo B	≥ 110	90-109	< 90	-
c-HDL	-	-	-	< 35
Apo A1	-	110-120	> 120	< 110
TG	0-9 años > 100 10-19 años > 130	-	-	-

Criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Cholesterol Levels in Children.

Los valores plasmáticos de ApoA1 y ApoB son del National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III).

Lipodistrofia y lipoatrofia

Los pacientes que toman TARGA con frecuencia presentan alteraciones en la distribución de la grasa corporal. Entre ellas figura la lipohipertrofia o acúmulo de grasa en las vísceras, la pared abdominal, las mamas tanto del varón como de la mujer, y la parte posterior del cuello (cuello de búfalo); puede tratarse de un proceso generalizado o localizado. Otra modalidad de este proceso es la lipoatrofia o pérdida de la grasa subcutánea de la cara, los glúteos y las extremidades, que suele manifestarse con la aparición de unas venas mucho más prominentes de lo normal.^{12,15,28}

Al conjunto de estos trastornos se le conoce con el nombre de lipodistrofia. Las distintas modalidades de redistribución de la grasa corporal pueden presentarse simultáneamente en un mismo paciente. Se desconoce la verdadera prevalencia de estos procesos, pero se cree que pueden afectar hasta a la mitad de los pacientes que toman TARGA de modo prolongado. La lipodistrofia está relacionada principalmente con los IP, pero la lipoatrofia también se debe, al

² National Cholesterol Education Program [NCEP] Expert Panel on Cholesterol Levels in Children. 2016.

menos en parte, a los ITIAN, grupo de fármacos utilizado en prácticamente todas las combinaciones de TARGA en la actualidad. Los ITINN no parecen influir sobre estos trastornos.^{12,15,28}

Por ahora se desconocen los mecanismos fisiopatológicos que llevan al desarrollo de la lipodistrofia. Algunos estudios sugieren la participación de diversas citosina, otros indican una posible alteración del metabolismo hepático de las grasas y otros concluyen que los IP pueden actuar modificando la diferenciación de los pre adipocitos. La lipoatrofia puede deberse a la inhibición de la ADN polimerasa gamma mitocondrial por parte de los ITAN. Se ha comprobado la existencia de apoptosis en los adipocitos subcutáneos de los pacientes con lipoatrofia.^{12,15,28}

Hiper glucemia

Antes de existir el TARGA, la hiper glucemia era poco frecuente en los pacientes con infección por el VIH, ya que se trataba de una población predominantemente joven en la que la prevalencia de diabetes es baja. Sin embargo, en la actualidad, se observa intolerancia a la glucosa debida a resistencia a la insulina en hasta el 40% de quienes toman IP.^{10,11,26}

Se desconoce la proporción de pacientes con intolerancia a la glucosa que desarrollarán diabetes al tomar IP, pero quienes presentan otros factores de riesgo para tener diabetes tipo 2, como obesidad, probablemente se hallan expuestos a un riesgo especialmente alto en el futuro.^{10,11,26}

La resistencia a la insulina se caracteriza por una reducción de la captación de glucosa por parte del músculo y un aumento de la gluconeogénesis por parte del hígado. Se desconoce el mecanismo por el que los IP ocasionan resistencia a la insulina, pero se cree que pueden actuar inhibiendo la captación celular de glucosa.^{10,11,26}

En personas con infección por el VIH la resistencia a la insulina con frecuencia se asocia con la lipohipertrofia central o visceral y las dislipidemias producidas también por los IP. Más discutible es la asociación de la resistencia a la insulina con la lipoatrofia provocada por los ITIAN. ^{10,11,26}

A continuación se detallan cortes o valores de referencia propuestos para identificación de hiperglicemia y riesgo de diabetes en niños²⁹:

Niños de 0 días a 1 mes: 40 -99 mg/dL

>1 mes a adulto: 65 – 99 mg/dL

Criterios diagnósticos de pre-diabetes

- Glicemia en ayunas > 100 mg/dl pero < de 126 mg/dl
- PTOG 2 Horas > 140 mg/dl pero < 200 mg/dl

Diagnóstico presuntivo de DM:

- Glicemia en ayuna > 126 mg/dl
- glicemia al azar > 200 mg/d^{9,10,16,26,30}

Confirmación:

- Glucosa en ayunas > 126 mg/dl
- PTOG 2 horas con glucosa > 200 mg/dl
- Manifestaciones clínicas más glucosa aislada > 200 mg/dl

Efectos hepáticos y renales

Otros elementos que se deben considerar, es el seguimiento cercano de los pacientes para la evaluación de la función hepática y renal. Diversas series de estudios han indicado que a la cabeza de alteraciones asociadas a la TARGA están la anemia inducida por Ziduvudina, toxicidad hepática que se ve incrementada hasta 10 veces más aquellos pacientes que consumen Nevirapina. ^{9,10,16,26,30}

Algunos autores han sugerido que estas alteraciones reflejan no solo el impacto de los antirretrovirales sino el impacto de las mismas alteraciones metabólicas sobre la función renal y hepática. Por lo que se recomienda una evaluación permanente del paciente pediátrico.^{9,10,16,26,30}

Para evaluar la función hepática dos de los parámetros más comúnmente usados son los niveles séricos de TGO y TGP. En niños los valores de referencia para TGO son³:

- 1 a 3 años 10-50 U/L,
- 4 a 6 años 10-45 U/L,
- 7 a 9 años 10-40 U/L,
- 10 a 12 años 10-40 U/L,
- 13 a 15 años 10-35 U/L,
- 16 a 18 años 10-35 U/L.

Valores de referencia para TGP⁴:

- Varones > o =1 año: 7-55 U/L. No se han establecidos valores de referencia para pacientes <12 meses.
- Mujeres > o =1 año: 7-45 U/L. No se han establecidos valores de referencia para pacientes <12 meses.

³Pediatric Test Reference Values. Mayo Medical Laboratory. Mayo Clinic, 2017. <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/index.html>

⁴ Pediatric Test Reference Values. Mayo Medical Laboratory. Mayo Clinic, 2017. <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/index.html>

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal.

Área de estudio y período de estudio

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Manuel de Jesús Rivera La Mascota, investigando los casos atendidos en la Clínica de Atención Integral a pacientes con VIH/Sida, en el período comprendido del año 2005 al 2016.

Población

La población de estudio corresponde a todos los pacientes que han recibido o reciben terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) atendidos en la Clínica de Atención Integral a pacientes con VIH/Sida, en el período de estudio. Esta población corresponde a 70 pacientes.

Se estimó el tamaño de la muestra para dar respuesta a los objetivos del estudio a través del programa **Power and Sample Size Calculator 2.0**, aplicando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{(N-1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}$$

En el siguiente cuadro se detallan los parámetros introducidos en la fórmula y el resultado de cálculo muestral:

Total de la población (N)	70
Nivel de confianza o seguridad (1- α)	0.90
Precisión (d)	0.1
Proporción (valor aproximado del parámetro que queremos medir)	0.5
TAMAÑO MUESTRAL (n)	35
Ajuste por pérdidas	15%
Tamaño ajustado a pérdidas	41*

La aplicación de la fórmula arrojó que se necesitaba estudiar a 35 pacientes como mínimo para que la muestra fuese representativa, por lo que se procedió a identificar 41 casos tomando en cuenta las pérdidas o exclusiones probables.

Procedimiento de selección (muestreo)

El tipo de muestreo que se utilizó fue aleatorio simple. En primer lugar se elaboró un listado del número de expedientes de un total de 70 casos identificados. Posteriormente se asignó un único número o código a cada expediente y se introdujo dicho código en una base de datos de SPSS, y se aplicó un comando de selección aleatoria de 41 casos a partir de los 70 casos que fueron introducidos en la base.

Criterios de selección

Criterios de Inclusión.

- Pacientes con VIH , menor de 18 años
- Pacientes atendidos ambulatoriamente u hospitalizados en el Servicio de Infectología del Hospital Manuel de Jesús Rivera que recibieron TARGA por un período de al menos 12 meses.
- Atendidos en el periodo 2005 a 2016

Criterios de exclusión.

- Pacientes con trastornos lipídicos anteriores a la TARGA.
- Abandono de la terapia antes de los 12 meses

- Con registro incompleto de los resultados de exámenes y pruebas especiales que no permita evaluar las alteraciones metabólicas.

Se identificaron 41 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, sin embargo se excluyó un caso debido a traslado de paciente a otra unidad. La muestra final correspondió a 40 casos, por lo que se superó el mínimo requerido que correspondía a 35 casos, por lo que se puede afirmar que la muestra es representativa.

Técnicas y procedimientos para recolectar la información

Una vez seleccionados los casos a estudiar, se procedió a la revisión de expedientes y la recolección de la información, llenado una ficha previamente elaborada (instrumento de recolección). En un primer momento se realizó un diseño de la ficha tomando en cuenta la revisión de la literatura y la opinión de experto, posteriormente se validó la ficha a través de la revisión de 5 expedientes y se procedió a realizar las correcciones y modificaciones correspondientes.

El instrumento final o ficha de recolección está conformado por las siguientes grandes secciones:

- A) Características generales de los casos
- B) Características clínicas de la enfermedad
- C) Características de la terapia antirretroviral
- D) Alteraciones metabólicas.

Toda la información fue colectada a partir del registro del expediente clínico.

Con respecto a los resultados de laboratorio del perfil lipídico y glicemia, fueron categorizados de acuerdo los valores de referencia establecidos en la literatura internacional. El estado nutricional de los pacientes fue determinado con el

programa WHO AnthroPlus, utilizando las tablas de referencia de IMC en pacientes entre 5 y 19 años⁵ y el score de Z para la talla-edad en pacientes < 5 años.⁶

Técnicas y procedimientos para análisis de la información

Creación de base de datos

La información obtenida a través de la aplicación del instrumento fue introducida en una base de datos utilizando el programa SPSS 23.0 versión para Windows (SPSS 2014)

Análisis estadístico

En este estudio se describen variables cualitativas y cuantitativas usando los estadígrafos correspondientes. Para cuantitativas se usaron media, mediana, desviación estándar y rango. Para variables cualitativas se usaron la frecuencia absoluta (número de casos) y la frecuencia relativa (porcentaje). También se exploró la relación entre variables usando la prueba de chi cuadrado y T de Student. Se consideró que una asociación o diferencia fue estadísticamente significativa, cuando el valor de p fuese <0.05.

Consideraciones éticas

El estudio recibió la aprobación de las autoridades docentes y se obtuvo permiso para la revisión de los expedientes clínicos. Se garantizó la privacidad y confidencialidad suprimiendo el nombre del paciente utilizando un código para la identificación del expediente. La información obtenida es única y exclusivamente para fines de investigación

⁵[Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents](#). Bulletin of the World Health Organization 2007;85:660-7.

⁶[WHO Child Growth Standards](#). Geneva: World Health Organization, 2006.

Listado de variables y cruce de variables

Variables

Variables del objetivo #1

- Edad actual
- Sexo
- Área de procedencia
- Departamento
- Peso
- Talla
- Estado nutricional

Objetivo #2

- Edad al diagnóstico
- Edad al inicio de la TARGA
- Tiempo de TARGA
- Condición clínica a los 12 meses
- Condición inmunológica a los 12 meses
- Esquema de terapia antirretroviral inicial
- Familia de TARGA
- Esquema de terapia antirretroviral actual
- Razón de cambio de esquema

Objetivo #3:

- Colesterol total al inicio de la TARGA
- Colesterol total a los 12 meses de TARGA
- Colesterol HDL total al inicio de la TARGA
- Colesterol HDL total a los 12 meses de TARGA
- Colesterol LDL al inicio de la TARGA
- Colesterol LDL a los 12 meses de TARGA
- Triglicéridos al inicio de la TARGA

- Triglicéridos a los 12 meses de TARGA
- Glicemia al inicio de la TARGA
- Glicemia a los 12 meses de TARGA
- TGO al inicio de la TARGA
- TGO a los 12 meses de TARGA
- TGP al inicio de la TARGA
- TGP a los 12 meses de TARGA
- Lipodistrofia a los 12 meses de TARGA
- Hiperbilirrubinemia a los 12 meses de TARGA
- Esteatosis hepática a los 12 meses de TARGA

Objetivo #4: Cruce de variables

- Colesterol total a los 12 meses de TARGA / Esquema de TARGA previo
- Colesterol HDL total a los 12 meses de TARGA / Esquema de TARGA previo
- Colesterol LDL a los 12 meses de TARGA / Esquema de TARGA previo
- Triglicéridos a los 12 meses de TARGA / Esquema de TARGA previo
- Glicemia a los 12 meses de TARGA / Esquema de TARGA previo
- TGO a los 12 meses de TARGA / Esquema de TARGA previo
- TGP a los 12 meses de TARGA / Esquema de TARGA previo
- Lipodistrofia a los 12 meses de TARGA / Esquema de TARGA previo
- Hiperbilirrubinemia a los 12 meses de TARGA / Esquema de TARGA previo
- Esteatosis hepática a los 12 meses de TARGA / Esquema de TARGA previo

Objetivo #5: Cruce de variables

- Colesterol total a los 12 meses de TARGA / Categoría clínica
- Colesterol HDL total a los 12 meses de TARGA / Categoría clínica
- Colesterol LDL a los 12 meses de TARGA / Categoría clínica

- Triglicéridos a los 12 meses de TARGA / Categoría clínica
- Glicemia a los 12 meses de TARGA / Categoría clínica
- TGO a los 12 meses de TARGA / Categoría clínica
- TGP a los 12 meses de TARGA / Categoría clínica
- Lipodistrofia a los 12 meses de TARGA / Categoría clínica
- Hiperbilirrubinemia a los 12 meses de TARGA / Categoría clínica
- Esteatosis hepática a los 12 meses de TARGA / Categoría clínica
- Colesterol total a los 12 meses de TARGA / Categoría inmunológica
- Colesterol HDL total a los 12 meses de TARGA / Categoría inmunológica
- Colesterol LDL a los 12 meses de TARGA / Categoría inmunológica
- Triglicéridos a los 12 meses de TARGA / Categoría inmunológica
- Glicemia a los 12 meses de TARGA / Categoría inmunológica
- TGO a los 12 meses de TARGA / Categoría inmunológica
- TGP a los 12 meses de TARGA / Categoría inmunológica
- Lipodistrofia a los 12 meses de TARGA / Categoría inmunológica
- Hiperbilirrubinemia a los 12 meses de TARGA / Categoría inmunológica
- Esteatosis hepática a los 12 meses de TARGA / Categoría inmunológica

Para más detalle la operacionalización de las variables ver anexos.

RESULTADOS

La media de edad actual de los niños y niñas investigados fue de 9.7 años (± 4.1), el rango de edad estuvo entre 2 y 17 años. (Ver cuadro 1)

El 52.5% de los pacientes era del sexo femenino y el 47.5% era del sexo masculino (Ver cuadro 2)

El 100% de los casos procedía de la zona urbana, principalmente de Managua (75%) y Masaya (15%). (Ver cuadro 3)

En cuanto al estado nutricional, en el grupo de pacientes entre 2 y 5 años ($n=8$) el 62% fue clasificado como en alerta de bajo peso y 25% bajo peso. En el grupo de 5 a 18 años ($n=32$) el 59% fue clasificado como delgado y el 15% como muy delgado. El 21% fue clasificado como peso adecuado. (Ver cuadro 4).

Del total de casos estudiados ($n=40$) se reportó como mecanismo principal las transmisión vertical (95%), solo en 2 caso no fue determinado el mecanismo de transmisión (Ver cuadro 5)

En cuando a la edad al momento del diagnóstico la media fue de 3.4 años (± 3) con un rango entre 0.2 y 14 años (Ver cuadro 6)

En cuanto a la categoría clínica e inmunológica de los pacientes en estudio, el 35% se encontraba en categoría B y el 60% en categoría C., de forma correspondiente el 37.5% tenía estadío E3 y el 62.5% E4. (Ver cuadro 7)

La media de años desde el inicio de la terapia antirretroviral fue de 3.4% (± 3) con un rango de 0.2 a 14 años (Ver cuadro 8)

De forma global, el 40% de los casos tenía entre 1 y 5 años de terapia antirretroviral y el 60% tenía más de 5 años. (Ver cuadro 9)

En el grupo de estudio se observó la siguiente distribución porcentual (del más frecuente al menos frecuente) en cuanto al esquema de terapia antirretroviral previo: AZT / 3TC + EFV 42.5%, AZT / 3TC + NVP 25%, ABC / 3TC + LPV / R 12.5%, ABC / 3TC + EFV 7.5%, AZT / 3TC + LPV / R 7.5%, ABC / 3TC + NVP 2.5% y TENOFOVIR / EMTRICITABINA / EFV 2.5%. (Ver cuadro 10)

En cuanto al esquema de terapia antirretroviral actual se observó la siguiente distribución: AZT / 3TC + LPV/R 32.5%, AZT / 3TC + EFV 22.5%, ABC / 3TC + EFV 17.5%, ABC / 3TC + LPV / R%, 17.5%, 3TC / TENOFOVIR + LPV / R 7.5% y AZT / 3TC + NVP 2.5%.

En cuanto a las razones de cambio del esquema antirretroviral se observó la siguiente distribución: No hubo cambio en el 50% de los casos, por falla virológica en 37.5%, por falla inmunológica 7.5%, mala evolución clínica 2.5%, genotipaje 7.5% y comorbilidades 5%. no hubo cambio de tratamiento por efectos adversos de ARV. (Ver cuadro 11)

En general todos los casos (n=40; 100%) han recibido terapia con al menos un ARV de la familia ITIAN, ITINN e IP (Ver cuadro 12).

Con respecto a los niveles de lípidos al inicio de la TARGA, ningún caso presentó niveles de colesterol total > de 200mg/dL, ni Colesterol LDL >130 mg/dL. Mientras que a los 12 meses el 42% presentó niveles > 200mg. (Ver cuadro 13)

En cuanto a los niveles de triglicéridos al inicio de la terapia solo 1 caso tuvo niveles >100 mg/dL y a los 12 meses un 75% tenía niveles mayores de 100 mg/dL. (Ver cuadro 13)

Con respecto a los niveles de glicemia, previo al inicio de la TARGA ningún caso presentó niveles >100 mg/dL y a los 12 meses únicamente el 7.5% de los casos presentó niveles de glicemia >100 mg/dL. (Ver cuadro 13)

Al comparar los niveles de las transaminasas antes del inicio de la TARGA y a los 12 meses se observó que solo un 5% tenía niveles >41 de TGO y ningún caso tenía niveles de TGP>40. Mientras que a los 12 meses el 57% tenía niveles >41 de TGO y 42.5% tenía niveles de TGP>40. (Ver cuadro 14)

A los 12 meses o más de TARGA el 25% presentaba esteatosis hepática, el 17.5% hiperbilirubinemia y el 15% tenía la función renal alterada, el 17.5% presentaba lipohipertrofia, 20% lipoatrofia y el 7.5% tenía lipodistrofia mixta. (Cuadro 15)

Al comparar las alteraciones metabólicas según tipo de esquema de TARGA previo, no se observaron diferencias estadísticas para Colesterol total, Colesterol LDL, Colesterol HDL ni triglicéridos. Sin embargo fue evidente que tanto el colesterol total elevado como el colesterol LDL elevado fue más frecuentes para los esquemas de AZT/3TC+NVP, AZT/3TC+EFV, AZT/3TC+LPV/R. (Cuadro 16).

Tampoco se observaron se observaron diferencias estadísticas para presencia de hiperbilirrubinemoa, función renal alterada ni transaminasas elevadas. Sin embargo fue evidente que estos parámetros alterados fueron más frecuentes para los esquemas de AZT/3TC+NVP y AZT/3TC+EFV. Para glicemia elevada si se observó una diferencia significativa, los casos se presentaron en los esquemas ABC/3TC+LPV/R, AZT/3TC+EFV y TENOFOVIR/EMTRICITABINA/EFV. (Cuadro 17)

En cuanto a la presencia de esteatosis hepática si hubo diferencias significativas ($p=0.008$). Los pacientes con esquema AZT/3TC+NVP (25%) y AZT/3TC+EFV

(42%) presentaron la mayor proporción de casos con esteatosis hepática. (Ver cuadro 18)

Con respecto a la Lipodistrofia posterior a la administración de TARGA, en los niños y niñas investigados, los pacientes con esquema AZT/3TC+NVP y AZT/3TC+EFV presentaron la mayor frecuencia de los distintos tipos de lipodistrofia. Sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. (Ver cuadro 19)

Al evaluar la frecuencia de alteraciones metabólicas posterior a la administración de fármacos antirretrovirales según categoría clínica en los pacientes, se observó que los pacientes en categorías B y C (peor condición clínica) presentaron con mayor frecuencia alteraciones metabólicas en comparación con los pacientes en estadio A y B, principalmente con relación a la presencia de colesterol elevado, LDL elevado, triglicéridos elevados y transaminasas elevadas ($P=0.032$). (Ver cuadro 20)

Al evaluar la frecuencia de alteraciones metabólicas posterior a la administración de fármacos antirretrovirales según categoría inmunológica en los pacientes, se observó que los pacientes en categorías E3 Y E4 presentaron con mayor frecuencia alteraciones metabólicas en comparación con los pacientes en categoría E1 y E2, principalmente con relación a la presencia de colesterol elevado, LDL elevado, triglicéridos elevados y transaminasas elevadas ($P=0.002$). (Ver cuadro 21)

DISCUSIÓN

En el presente estudio con respecto a las alteraciones metabólicas entre 42% y 75% de los casos presentaron algún tipo de alteración, principalmente colesterol total elevado, triglicéridos elevados, transaminasas elevadas y hipertriglicemia, esto se observó con mayor frecuencia en pacientes que recibieron esquemas en los que se incluía inhibidores de proteasas, lo cual se asemeja con el estudio realizado en Madrid, España por Blazquez y colaboradores en el cual la proporción de pacientes con niveles anormales de lípidos fue de 27.2% colesterol total y 39.8% de triglicéridos, 4.3 % de los pacientes mostraron glicemias en ayuno mayor de 100 mg/dl y 30 % resistencia a la insulina, asociado al uso de inhibidores de proteasas. Los autores concluyeron que hubo una alta prevalencia a la insulina y anomalías lipídicas en esta cohorte de adolescentes infectados por el VIH adquiridos perinatalmente.

Al comparar los resultados de un estudio descriptivo realizado por Gutiérrez y colaboradores (2016) en el cual se determinó la prevalencia de lipodistrofia y dislipidemia, se demostró que el 21.7 % de los pacientes presentó lipodistrofia y 55 % dislipidemia, ni la dislipidemia ni la lipodistrofia se asociaron a los estadios de la enfermedad, en contraste con nuestro estudio en el cual se evidenció mayor porcentaje de pacientes con lipodistrofia 45% y dislipidemia 42% y 55% de los casos, esto se relacionó con las categorías clínicas e inmunológicas de los pacientes, se observó que los pacientes con categoría inmunológica B y C, estadio E3 Y E4 presentaron mayor porcentaje de alteraciones metabólicas.

Muñoz -Hernandez y colaboradores publicaron en el 2009 los resultados de una investigación transversal, cuyo propósito fue estudiar la redistribución de la grasa y alteraciones metabólicas en niños y adolescentes infectados por VIH, los autores reportaron lipodistrofia en 16% de los pacientes, el patrón más común fue la lipoatrofia (60%), seguido de patrón mixto (40%), el 40% de los pacientes presentaban hipertrigliceridemia y 34% hipercolesterolemia, lo cual se

corresponde con nuestro estudio en el cual el patrón más común fue lipoatrofia y las alteraciones metabólicas más frecuentes hipetrigliceridemia y hipercolesterolemia en 42% de los casos.

En un estudio publicado en el 2016 en pacientes adultos, por Matus y colaboradores sobre alteraciones metabólicas en pacientes con VIH que reciben TARGA en la consulta externa del hospital Alemán Nicaragüense , el esquema de TARGA más utilizado fue TDF/3TC/EFV, seguido de AZT/3TC/EFV en 17.5% , previo al inicio de TARGA el 90 % de los pacientes tenían colesterol menor de 200 mg/dl , luego de estar al menos en un año de TARGA se incrementó la cifra de colesterol total a más de 200 mg/dl en el 30% de los pacientes. En nuestro estudio el esquema más utilizado fue AZT/3TC/EFV , evidenciando cifras de colesterol y triglicéridos posterior a la administración de TARGA de 41 y 46%.

Al comparar los resultados de nuestro estudios con la literatura se puede decir que las alteraciones metabólicas según tipo de esquema de TARGA previo, no se observaron diferencias estadísticas para Colesterol total, Colesterol LDL, Colesterol HDL ni triglicéridos. Sin embargo fue evidente que tanto el colesterol total elevado como el colesterol LDL elevado fue más frecuentes para los esquemas de AZT/3TC+NVP, AZT/3TC+EFV, AZT/3TC+LPV/R, a diferencia a lo que se reporta en la literatura la dislipidemia no solo se presentó en los esquemas que incluían inhibidores de proteasas sino también en los otros esquemas.

CONCLUSIONES

1. En cuanto a las características de los pacientes en estudio, se observó una proporción similar de varones y mujeres. Todos los casos procedía de la zonas urbanas, la gran mayoría tenía peso bajo para la edad. La edad media al momento del diagnóstico fue de 3.4 años. Se reportó como mecanismo principal la transmisión vertical. La media de años desde el inicio de la terapia antirretroviral fue de 3.4.
2. Los esquemas de terapia antirretroviral más frecuentemente administrados en los casos en estudio fueron AZT/3TC+EFV y AZT/3TC+NVP. De forma general mitad de los casos no ha habido cambio en el esquema de terapia antirretroviral. El cambio se debió principalmente a falla virológica y falla inmunológica. Todos los casos han recibido terapia con al menos un ARV de la familia ITIAN, ITINN e IP.
3. Con respecto a las alteraciones metabólicas a los 12 meses de terapia antirretroviral, más de la mitad de los casos presentaron algún tipo de alteración metabólica, principalmente colesterol total elevado, colesterol LDL elevado, triglicéridos elevados y transaminasas elevadas. Hasta un 25% de los casos presentó esteatosis hepática.
4. Al comparar las alteraciones metabólicas según tipo de esquema de TARGA previo, no se observaron diferencias estadísticas para Colesterol total, Colesterol LDL, Colesterol HDL ni triglicéridos. Sin embargo fue evidente que tanto el colesterol total elevado como el colesterol LDL elevado fue más frecuentes para los esquemas de AZT/3TC+NVP, AZT/3TC+EFV, AZT/3TC+LPV/R. Tampoco se observaron diferencias estadísticas para presencia de hiperbilirrubinemia, función renal alterada ni transaminasas elevadas y lipodistrofia. Sin embargo fue evidente que estos parámetros alterados fueron más frecuentes para los esquemas de AZT/3TC+NVP y AZT/3TC+EFV. En cuanto a la presencia de esteatosis

hepática si hubo diferencias significativas. Los pacientes con esquema AZT/3TC+NVP y AZT/3TC+EFV presentaron la mayor proporción de casos con esteatosis hepática.

Antes del TARGA ningún paciente presentaba alteración del colesterol, triglicéridos y LDL, luego de 12 meses de tratamiento la mitad de los pacientes presentó alteración del colesterol total y LDL.

Posterior a 12 meses de TARGA la mayoría de los pacientes presentó hipertrigliceridemia en 100% de los casos.

La hiperglicemia, esteatosis hepática, hiperbilirrubinemia, se observó en muy pocos casos.

La mitad de los pacientes presentó aumento de TGO, TGP posterior a los 12 meses de TARGA.

5. Al evaluar la frecuencia de alteraciones metabólicas según categoría clínica e inmunológica en los pacientes, se observó que los pacientes en categorías B y C (peor condición clínica) y los pacientes en categorías E3 y E4 presentaron con mayor frecuencia alteraciones metabólicas.

RECOMENDACIONES

1. En el seguimiento y manejo de los pacientes se deben impulsar intervenciones costo efectivas que modifiquen no solo la presencia de las alteraciones metabólicas sino el riesgo cardiovascular a mediano y largo plazo, en los pacientes, tales como asesoría nutricional y ejercicio físico.
2. Integrar en el manejo interdisciplinario del paciente con VIH a las especialidades de endocrinología y ortopedia, ya que las alteraciones metabólicas afectan dichos sistemas, y por lo general no se identifican dichas afectaciones de forma oportuna, tal es el casos de los trastornos relacionados con la mineralización ósea.
3. Implementar estrategias para la disminución de la tasa de transmisión vertical de manera temprana y de esta forma mejorar el seguimiento de los pacientes.
4. Establecer un sistema de seguimiento de los pacientes a largo plazo ya que las alteraciones metabólicas incrementan el riesgo cardiovascular de dichos pacientes y hasta la fecha no hay información sobre este aspecto en Nicaragua.
5. Realizar nuevos estudios que permitan valorar prospectivamente las alteraciones metabólicas y el riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Organization, W. H. *World Health Statistics 2016: Monitoring Health for the Sustainable Development Goals (SDGs)*. (World Health Organization, 2016).
- 2 WHO. Number of people (all ages) living with HIV. Estimates by WHO region Global Health Observatory data repository., (World Health Organization, Geneva, Zwizertland, 2017).
- 3 WHO. Nicaragua - Number of people (all ages) living with HIV. Estimates by WHO region Global Health Observatory data repository., (World Health Organization, Geneva, Zwizertland, 2017).
- 4 CONISIDA. Situación de ITS, VIH y Sida en Nicaragua Monitoreo y evaluación de avances para contener la epidemia año 2012. 39 (Comisión Nicaraguense del Sida (CONISIDA), Managua, 2013).
- 5 WHO. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach*. Second edn, (2016).
- 6 Tseng, A., Seet, J. & Phillips, E. J. The evolution of three decades of antiretroviral therapy: challenges, triumphs and the promise of the future. *British journal of clinical pharmacology***79**, 182-194 (2015).
- 7 Fortuny, C. *et al.* Metabolic and renal adverse effects of antiretroviral therapy in HIV-infected children and adolescents. *The Pediatric infectious disease journal***34**, S36-S43 (2015).
- 8 Hawkins, T. Understanding and managing the adverse effects of antiretroviral therapy. *Antiviral research***85**, 201-209 (2010).
- 9 Deeks, S. G., Lewin, S. R. & Havlir, D. V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *The Lancet***382**, 1525-1533 (2013).
- 10 Lake, J. E. & Currier, J. S. Metabolic disease in HIV infection. *The Lancet infectious diseases***13**, 964-975 (2013).
- 11 Blázquez, D. *et al.* Lipid and glucose alterations in perinatally-acquired HIV-infected adolescents and young adults. *BMC infectious diseases***15**, 119 (2015).
- 12 Bwakura-Dangarembizi, M. *et al.* Prevalence of lipodystrophy and metabolic abnormalities in HIV-infected African children after 3 years on first-line antiretroviral therapy. *The Pediatric infectious disease journal***34**, e23-e31 (2015).
- 13 Gutiérrez, S. *et al.* Dislipemia y lipodistrofia en niños uruguayos VIH positivos en tratamiento antirretroviral. *Revista Médica del Uruguay***22**, 197-202 (2006).
- 14 López, P. *et al.* Alteraciones metabólicas con terapia antirretroviral altamente efectiva en niños positivos para VIH, Cali, Colombia. *Infectio***13**, 283-292 (2009).
- 15 Muñoz-Hernández, M. R., Santos-Preciado, J. I. & Pavía-Ruz, 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***66**, 343-349 (2009).
- 16 Ayerdis Zamora, M. J., López, U. & Cuadra, S. *Alteraciones clínico – metabólicas sugestivas de síndrome metabólico en pacientes vih/sida que reciben terapia antirretroviral (tar), atendidos en el Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderon Gutierrez”, en el periodo enero 2009 - diciembre* Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, (UNAN Managua), (2011).
- 17 CDC. Centers for Disease Control and Prevention Guidelines for national human immunodeficiency virus case surveillance, including monitoring for human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Recomm Rep***10**, 1-27, 29-31 (1999).
- 18 Coffey, S. *HIV Classification: CDC and WHO Staging Systems. Guide for HIV/AIDS Clinical Care.* (AETC National Resource Center, University of California, San Francisco. U.S. Department of Health and Human Services, 2014).
- 19 WHO. WHO Case Definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-Related Disease in Adults and Children. (2007).
- 20 Agwu, A. L. & Fairlie, L. Antiretroviral treatment, management challenges and outcomes in perinatally HIV-infected adolescents. *Journal of the International AIDS Society***16** (2013).
- 21 AIDSinfo, A. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. (2013).
- 22 Broder, S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral research***85**, 1-18 (2010).
- 23 Volberding, P. A. & Deeks, S. G. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *The Lancet***376**, 49-62 (2010).
- 24 Weiler, G. Global update on HIV treatment 2013: results, impact and opportunities. (2013).
- 25 Organization, W. H. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: Recommendations for a public health approach. *Geneva, Switzerland: World Health Organization* (2010).
- 26 Shah, I. Adverse effects of antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Journal of tropical pediatrics***52**, 244-248 (2006).
- 27 Kamin, D. & Hadigan, C. Hyperlipidemia in children with HIV infection: an emerging problem. *Expert review of cardiovascular therapy***1**, 143-150 (2003).
- 28 Sarni, R. O. S. *et al.* Lipodystrophy in children and adolescents with acquired immunodeficiency syndrome and its relationship with the antiretroviral therapy employed. *Jornal de pediatria***85**, 329-334 (2009).
- 29 Guzman, J. R. *et al.* Guía ALAD “Diagnóstico, control, prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico en Pediatría”. *Revista de la Asociación Americana de Diabetes***17**, 16-31 (2009).
- 30 Matus, C. & Alberto, C. *Alteraciones metabólicas en pacientes con HIV, que reciben TAR de alta calidad en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense, Enero a Diciembre 2014*, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua, (2016).

ANEXOS

Alteraciones metabólicas en pacientes con VIH/SIDA que reciben terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, entre el 2005 y 2016.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Número de ficha: _____

#

Expediente:

A. ASPECTOS GENERALES DEL NIÑO O NIÑA

1. Edad: _____ (años)

2. Peso: _____ (Kg)

3. Talla: _____ (Cm)

4. Estado nutricional de los pacientes

Peso para la Edad (2 a 5 años) - Puntuación Z Muy bajo peso _____

Alerta de bajo peso _____

Peso adecuado _____

Riesgo de sobrepeso _____

Alto peso _____

IMC para edad (5-19 años) - Puntuación de Z Severamente delgado _____

Delgado _____

Peso adecuado _____

Sobrepeso _____

Obeso _____

5. Sexo: M _____ F: _____

6. Procedencia: Urbano: _____ Rural: _____

7. Departamento:

• Managua _____

• Masaya _____

• Granada _____

- Chinandega _____
- Matagalpa _____
- Nueva Segovia _____
- Chontales _____

8. Mecanismo de transmisión: _____

9. Edad al momento del diagnóstico: _____

10. Categoría clínica

Categoría clínica	N	_____
	A	_____
	B	_____
	C	_____
Grado - categoría clínica	Leve	_____
	Moderado	_____
	Severo	_____

11. Categoría inmunológica

CATEGORIA INMUNOLÓGICA	E1	_____
	E2	_____
	E3	_____
	E4	_____

12. Edad de inicio del TARGA: _____

13. Tiempo de estar en TARGA: 1-5 años _____ 5 a 10 _____ > 10 _____

B. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA ACTIVIDAD

14. Esquema de Tratamiento antirretroviral previo:

- | | | |
|---|---------------|-------|
| 1 | ABC/3TC+EFV | _____ |
| 2 | ABC/3TC+LPV/R | _____ |
| 3 | ABC/3TC+NVP | _____ |
| 4 | AZT/3TC+NVP | _____ |
| 5 | AZT/3TC+EFV | _____ |
| 6 | AZT/3TC+LPV/R | _____ |

- 7 TENOFOVIR/EMTRICITABINA/EFV _____
- 8 3TC/ TENOFOVIR+LPV/R _____
- 9 ABC/3TC+DARUNAVIR/R _____
- 10 3TC/ddI+EFV _____
- 11 OTRO _____

15. Esquema de tratamiento actual

- 1 ABC/3TC+EFV _____
- 2 ABC/3TC+LPV/R _____
- 3 ABC/3TC+NVP _____
- 4 AZT/3TC+NVP _____
- 5 AZT/3TC+EFV _____
- 6 AZT/3TC+LPV/R _____
- 7 TENOFOVIR/EMTRICITABINA/EFV _____
- 8 3TC/ TENOFOVIR+LPV/R _____
- 9 ABC/3TC+DARUNAVIR/R _____
- 10 3TC/ddI+EFV _____
- 11 OTRO _____

16. Familia de TARGA : ITIAN _____ ITINN: _____ IP _____

17. Hubo cambio de TARGA: SI ___ NO _____

18. Motivo del cambio de TARGA

- No hubo cambio _____
- Falla virológica _____
- Falla inmunológica _____
- Mala evolución clínica _____
- Genotipaje _____
- Comorbilidades _____
- Otro _____

3. ALTERACIONES METABOLICAS

		Antes o al momento de inicio de TARGA	A los 12 meses de TARGA
COLESTEROL	< 170	_____	_____
	170-199	_____	_____
	> 200	_____	_____
	Total	_____	_____
TRIGLICÉRIDOS	< 75 mg/dl	_____	_____
	Entre 75-99 mg/dl	_____	_____
	>100 mg/dl (<9 años) >130 (10-18 años)	_____	_____
	Total	_____	_____
COLESTEROL LDL	< 110 mg/dl	_____	_____
	Entre 110-129 mg/dl	_____	_____
	>130 mg/del	_____	_____
	Total	_____	_____
COLESTEROL HDL	< 15 mg/dl	_____	_____
	Entre 15-19 mg/dl	_____	_____
	> 20 mg/dl	_____	_____
	Total	_____	_____
GLUCEMIA	< 100 mg/dl	_____	_____
	> 100 mg/dl & < 126 mg/dl	_____	_____
	> 126 mg/dl	_____	_____
	Total	_____	_____
TGO ¹	DE 0A 40		
	MAYOR 41		
TGP ¹	DE 0A 40		
	MAYOR 41		
Esteatosis hepática ²	SI		_____
	NO		_____
Bilirrubinemia ³	SI		_____
	NO		_____
Función renal alterada ⁴	SI		_____
	NO		_____
Lipodistrofia ⁵	LIPOHIPERTROFIA		_____
	LIPOATROFIA		_____
	MIXTA		_____
	NINGUNA		_____

¹Intervalo de referencia reportado por el Laboratorio del Hospital Manuel de Jesús Rivera La Mascota.²Diagnóstico establecido por US³Establecido de acuerdo a los valores de BT y BD para edad (Según el Laboratorio del Hospital Manuel de Jesús Rivera La Mascota)⁴Elevación de los valores estimados de TFG para la edad y la talla según fórmula⁵Determinada por evaluación clínica con énfasis en la exploración física, con diagnóstico reportado en el expediente clínico.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

No.	VARIABLES	Definición	Dimensión (sub-variable)	Indicador	Valor / Escala
1	Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento de evaluación	Ninguna	Registro – expediente clínico	Variable cuantitativa - continua
2	Sexo	Características fenotípicas y genotípica que definen el sexo biológicos	Ninguna	Registro – expediente clínico	Femenino Masculino
3	Estado nutricional	Condición nutricional que refleja la relación peso, talla y edad del paciente	Ninguna	Peso para la Edad (2 a 5 años) - Puntuación Z - Talla - Peso	Muy bajo peso Alerta de bajo peso Peso adecuado Riesgo de sobrepeso Alto peso
				IMC para edad (5-19 años) - Puntuación de Z - Talla - Peso	Severamente delgado Delgado Peso adecuado Sobrepeso Obeso
4	Procedencia	Condición de urbanidad del Lugar de residencia habitual de donde procede el niño o niña	Ninguna	Registro – expediente clínico	Rural Urbano
5	Municipio	Municipio de residencia habitual	Ninguna	Registro – expediente clínico	Managua Masaya Granada Chinandega Nueva Segovia Chontales Otro
6	Mecanismo de	Vía o ruta de adquisición de		Registro – expediente	Vertical Transfusión

	transmisión	la infección del virus del VIH		clínico	Otro No precisada
6	Edad al momento del diagnóstico	Años vida o tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de la infección por el virus del VIH		Registro – expediente clínico	Variable cuantitativa - continua
7	Condición clínica e inmunológica	Condición de deterioro o preservación del estado de salud del paciente	Categoría clínica	Registro – expediente clínico	N A B C
			Grado de categoría clínica	Registro – expediente clínico	Leve Moderado Severo
			Categoría inmunológica	Registro – expediente clínico	E1 E2 E3 E4
8	Tiempo de estar en TARGA	Tiempo transcurrido del inicio del tratamiento de la terapia antirretroviral de gran actividad		Registro – expediente clínico	1-5 años 5 A 10 años >10 años
9	Esquema de TARGA	Combinación de fármacos antirretrovirales de gran actividad que ha recibido el paciente	Esquema de TARGA PREVIO	Registro – expediente clínico	ABC/3TC+EFV ABC/3TC+LPV/R ABC/3TC+NVP AZT/3TC+NVP AZT/3TC+EFV AZT/3TC+LPV/R TENOFVIR/EMTRICITABINA/EFV 3TC/ TENOFVIR+LPV/R ABC/3TC+DARUNAVIR/R 3TC/ddI+EFV OTRO
			Esquema de TARGA actual	Registro – expediente clínico	ABC/3TC+EFV ABC/3TC+LPV/R ABC/3TC+NVP AZT/3TC+NVP

					AZT/3TC+EFV AZT/3TC+LPV/R TENOFVIR/EMTRICITABINA/EFV 3TC/ TENOFVIR+LPV/R ABC/3TC+DARUNAVIR/R 3TC/ddI+EFV OTRO
10	Familia	Grupo de fármacos antirretrovirales que comparten un mecanismo de acción común		Registro – expediente clínico	ITIAN ITINN
11	Cambio de TARGA	Cambio en la combinación de fármacos antirretrovirales	Necesidad de cambio de TARGA	Registro – expediente clínico	Si No
			Razón de cambio de TARGA	Registro – expediente clínico	No hubo cambio Falla virológica Falla inmunológica Mala evolución clínica Genotipaje Comorbilidades Otro
12	Alteraciones metabólicas previo o al momento de iniciado de la TRAGA	Presencia de valores anormales de marcadores de laboratorio y signos clínicos que indican alteraciones metabólicas al momento de iniciar la TARGA	COLESTEROL TOTAL	Registro expediente clínico –	< 170 170-199 > 200
			TRIGLICÉRIDOS	Registro expediente clínico –	< 75 mg/dl Entre 75-99 mg/dl >100 mg/dl (<9 años) >130 (10-18 años)
			COLESTEROL LDL	Registro expediente clínico –	< 110 mg/dl Entre 110-129 mg/dl >130 mg/del
			COLESTEROL HDL	Registro expediente clínico –	< 15 mg/dl Entre 15-19 mg/dl > 20 mg/dl
			GLUCEMIA	Registro expediente clínico –	< 100 mg/dl > 100 mg/dl&<126 mg/dl >126 mg/dl
			TGO ¹	Registro expediente clínico –	DE 0A 40 MAYOR 41
			TGP ¹	Registro expediente clínico –	DE 0A 40 MAYOR 41
13	Alteraciones	Presencia de	COLESTEROL	Registro –	< 170 170-199

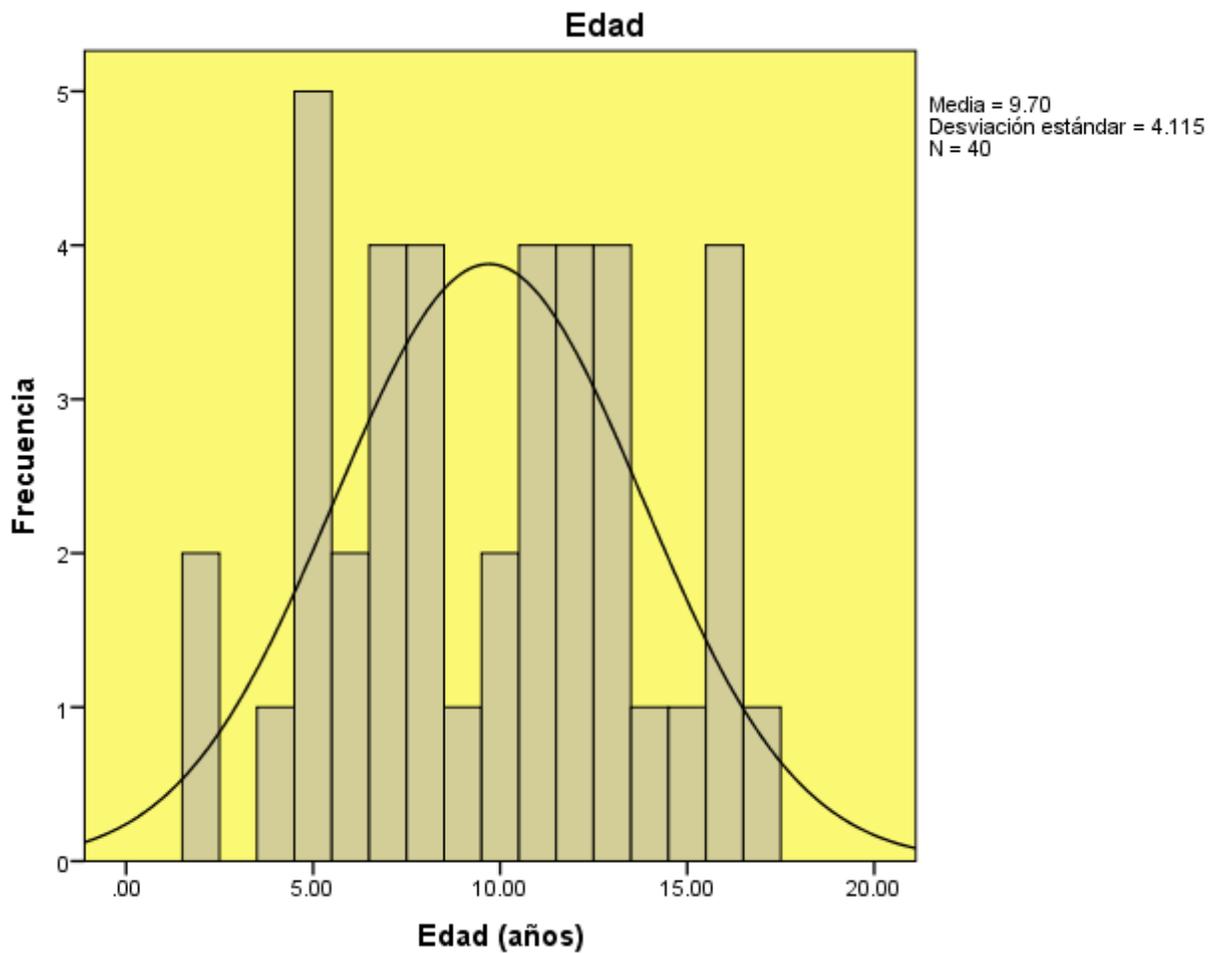
metabólicas después de 12 meses de TARGA	valores anormales de marcadores de laboratorio y signos clínicos que indican alteraciones metabólicas al momento de iniciar la TARGA	TOTAL	expediente clínico	> 200
		TRIGLICÉRIDOS	Registro expediente clínico	– < 75 mg/dl Entre 75-99 mg/dl >100 mg/dl (<9 años) >130 (10-18 años)
		COLESTEROL LDL	Registro expediente clínico	– < 110 mg/dl Entre 110-129 mg/dl >130 mg/del
		COLESTEROL HDL	Registro expediente clínico	– < 15 mg/dl Entre 15-19 mg/dl > 20 mg/dl
		GLUCEMIA	Registro expediente clínico	– < 100 mg/dl > 100 mg/dl&<126 mg/dl >126 mg/dl
		TGO ¹	Registro expediente clínico	– DE 0A 40 MAYOR 41
		TGP ¹	Registro expediente clínico	– DE 0A 40 MAYOR 41
		Esteatosis hepática ²	Registro expediente clínico	– SI / NO
		Bilirrubinemia ³	Registro expediente clínico	– SI / NO
		Función renal alterada ⁴	Registro expediente clínico	– SI / NO
		Lipodistrofia ⁵	Registro expediente clínico	– LIPOHIPERTROFIA LIPOATROFIA MIXTA NINGUNA

Cuadro #1: Edad de los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

Edad	
n	40
Media	9.7
Mediana	10
Desviación estándar	4.1
Mínimo	2
Máximo	17

Fuente: expediente clínico

Gráfico #1: Edad de los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.



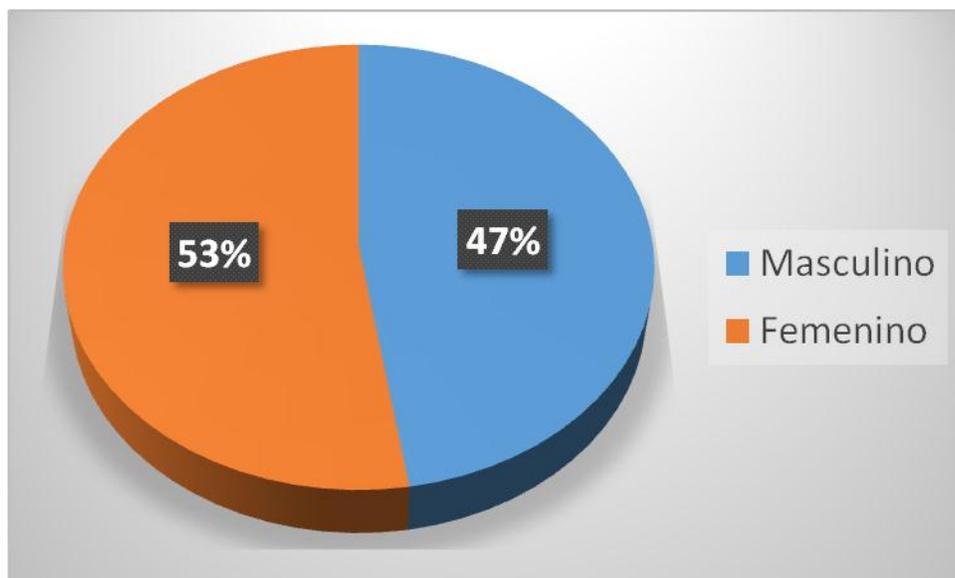
Fuente: cuadro 1

Cuadro #2: Sexo de los pacientes pediátricos investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

		n	%
Sexo	Masculino	19	47.5
	Femenino	21	52.5
	Total	40	100.0

Fuente: expediente clínico

Gráfico #2: Sexo de los pacientes pediátricos investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.



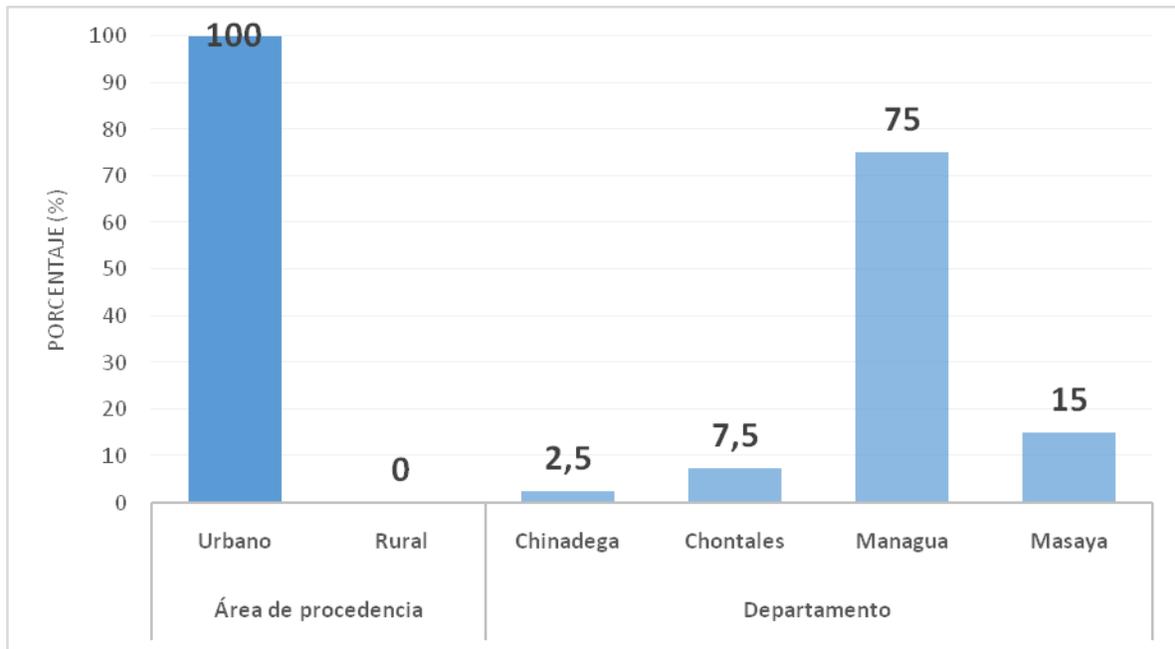
Fuente: Cuadro 2

Cuadro #3: Procedencia de los pacientes pediátricos investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

		n	%
Área de procedencia	Urbano	40	100
	Rural	0	0
	Total	40	100
Departamento	Chinandega	1	2.5
	Chontales	3	7.5
	Managua	30	75
	Masaya	6	15
	Total	40	100

Fuente: expediente clínico

Gráfico #3: Procedencia de los pacientes pediátricos investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.



Fuente: cuadro 3

Cuadro #4: Estado nutricional de los pacientes pediátricos investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

		n	%
Peso para la Edad (2 a 5 años) - Puntuación Z	Muy bajo peso	2	25
	Alerta de bajo peso	5	62.5
	Peso adecuado	1	12.5
	Riesgo de sobrepeso	0	0
	Alto peso	0	0
	Total	8	100
IMC para edad (5-19 años) - Puntuación de Z	Severamente delgado	5	15.6
	Delgado	19	59.4
	Peso adecuado	7	21.9
	Sobrepeso	1	3.1
	Obeso	0	0.0
	Total	32	100.0

Fuente: expediente clínico

Valores de referencia de la OMS

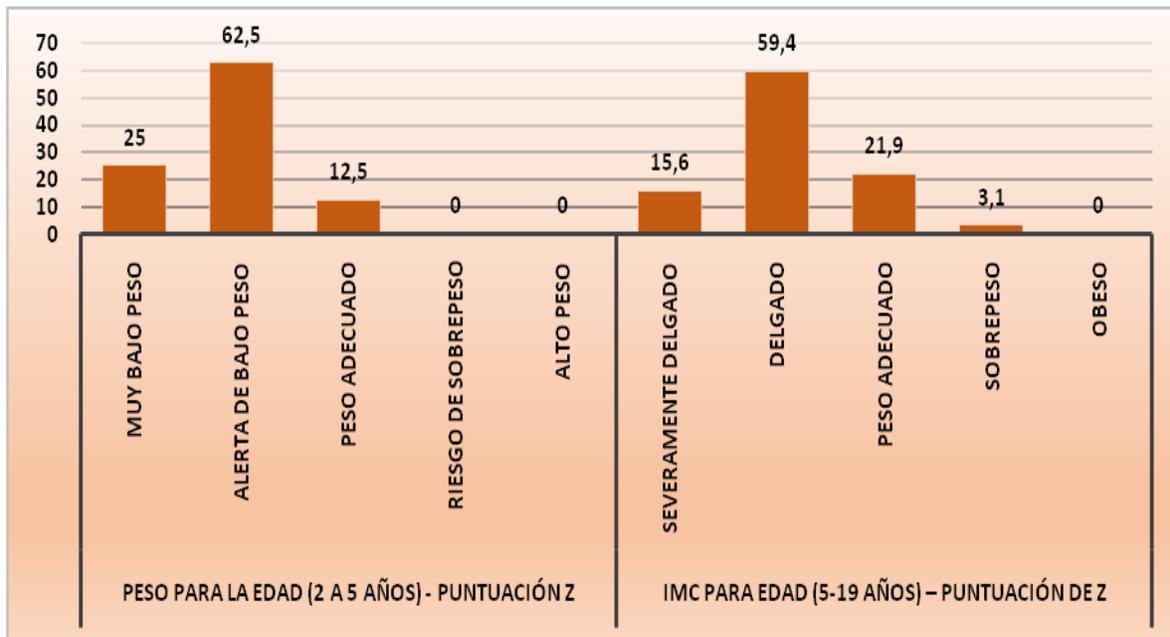
Peso para la Edad (2 a 5 años) - Puntuación Z

- Muy bajo peso: $\leq -3DE$
- Bajo peso: $\leq -2DE$ y $> -3DE$
- Alerta de bajo peso: $\leq -1.5DE$ y $> -2DE$
- Peso adecuado: $> -1.5DE$ y $< +1DE$
- Riesgo de sobrepeso: $\geq +1DE$ y $< +2DE$
- Alto peso: $\geq +2DE$

IMC para edad (5-19 años) - Puntuación de Z

- Severamente delgado: $< -3DE$
- Delgado: $< -2DE$
- Sobrepeso: $> +1DE$
- Obeso: $> +2DE$

Gráfico #4: Estado nutricional de los pacientes pediátricos investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.



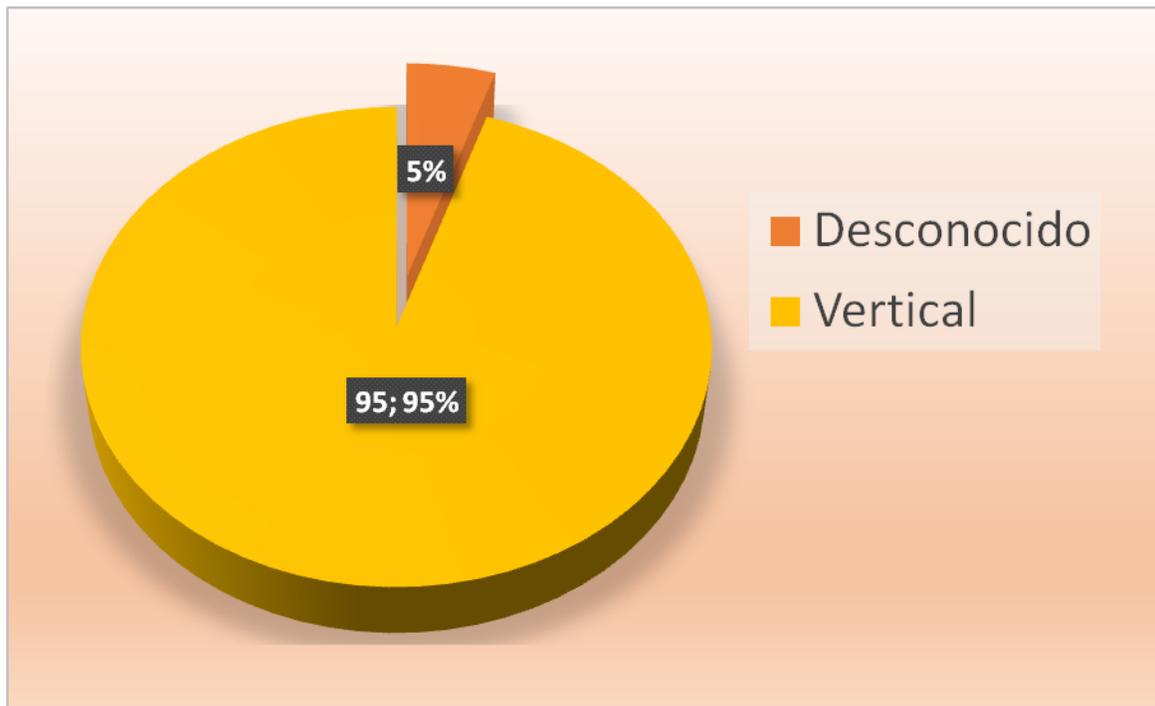
Fuente: Cuadro 4

Cuadro #5: Mecanismo de transmisión del VIH en los pacientes pediátricos investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

		Frecuencia	Porcentaje
Mecanismo de transmisión	Desconocido	2	5.0
	Vertical	38	95.0
	Total	40	100.0

Fuente: expediente clínico

Gráfico #5: Mecanismo de transmisión del VIH en los pacientes pediátricos investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.



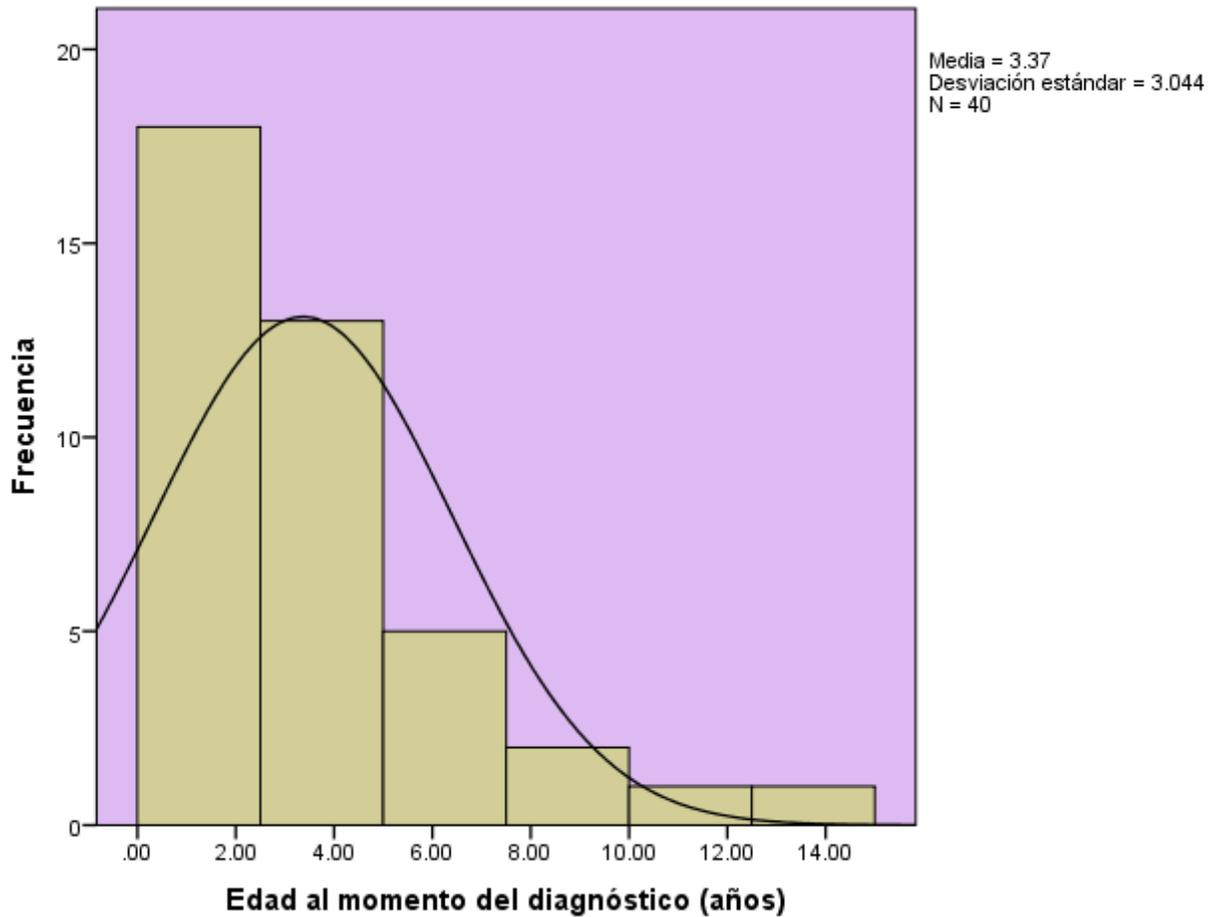
Fuente: Cuadro 5

Cuadro #6: Edad al momento del diagnóstico de los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

Edad al momento del diagnóstico (años)	
n	40
Media	3.4
Mediana	3
Desviación estándar	3.0
Mínimo	0.2
Máximo	14

Fuente: expediente clínico

Gráfico #6: Edad al momento del diagnóstico de los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.



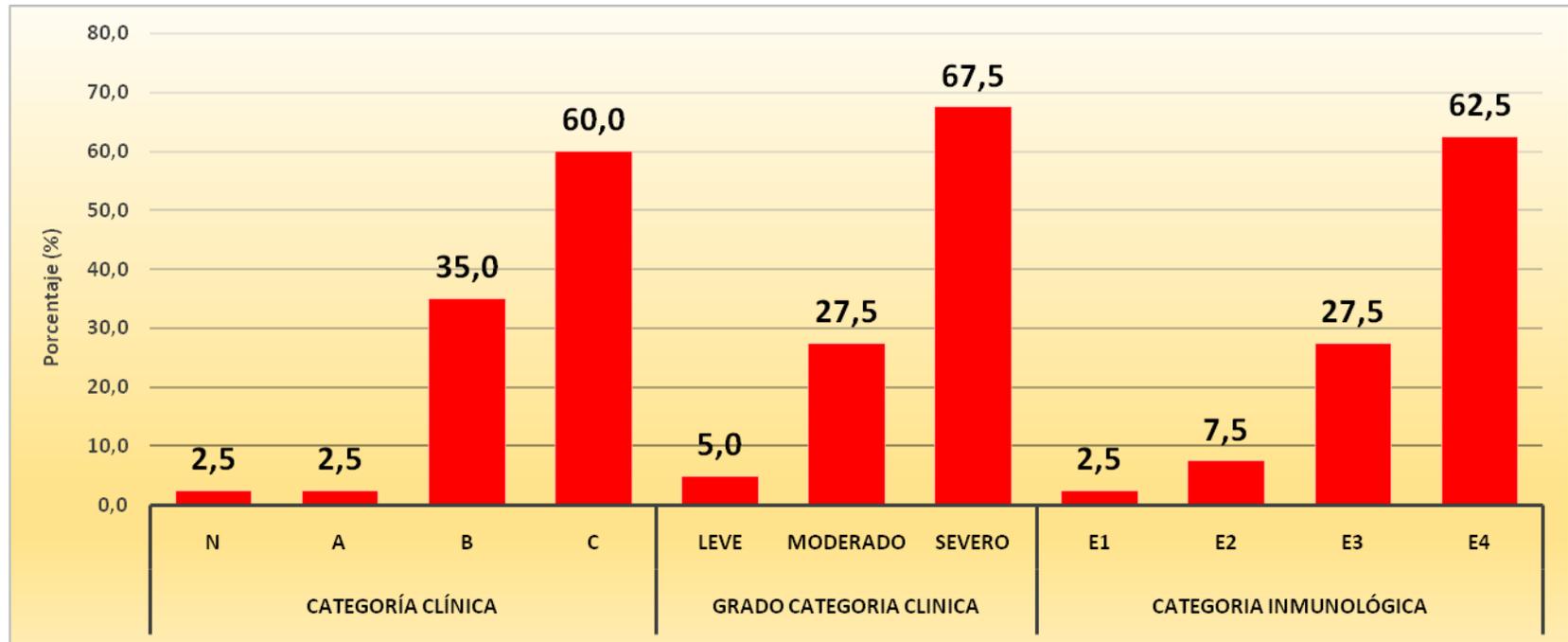
Fuente: Cuadro 6

Cuadro #7: Categoría clínica e inmunológica de los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

		n	%
CATEGORÍA CLÍNICA	N	1	2.5
	A	1	2.5
	B	14	35.0
	C	24	60.0
	Total	40	100.0
GRADO - CATEGORIA CLINICA	LEVE	2	5.0
	MODERADO	11	27.5
	SEVERO	27	67.5
	Total	40	100.0
CATEGORIA INMUNOLÓGICA	E1	1	2.5
	E2	3	7.5
	E3	11	27.5
	E4	25	62.5
	Total	40	100.0

Fuente: expediente clínico

Gráfico 7: Categoría clínica e inmunológica de los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.



Fuente:

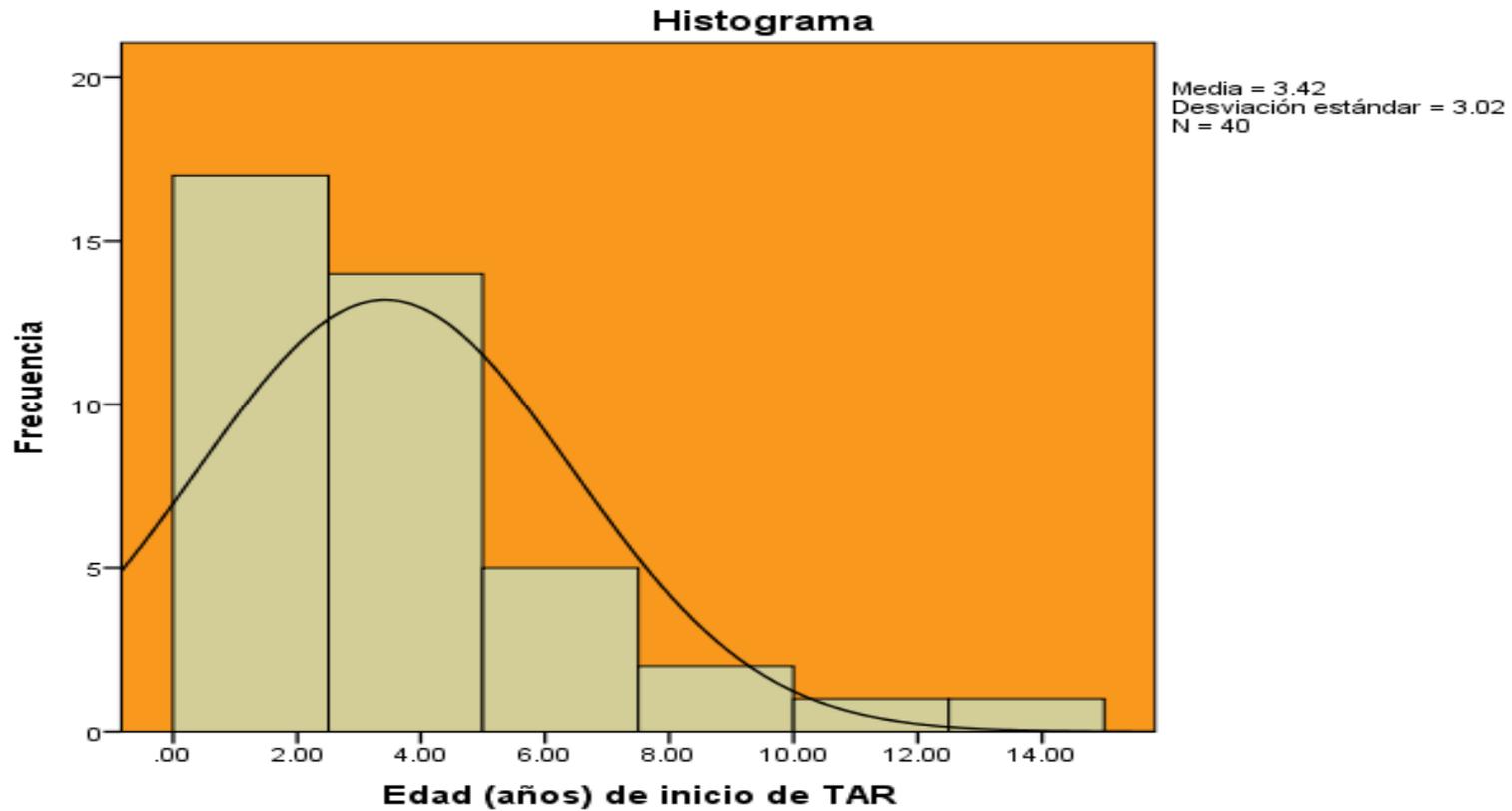
Cuadro

Cuadro 8: Edad al inicio de la TARGA de los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

n	40
Media	3.4
Mediana	3.0
Desviación estándar	3.0
Mínimo	0.2
Máximo	14.0

Fuente: expediente clínico

Gráfico 8: Edad al inicio de la TARGA de los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.



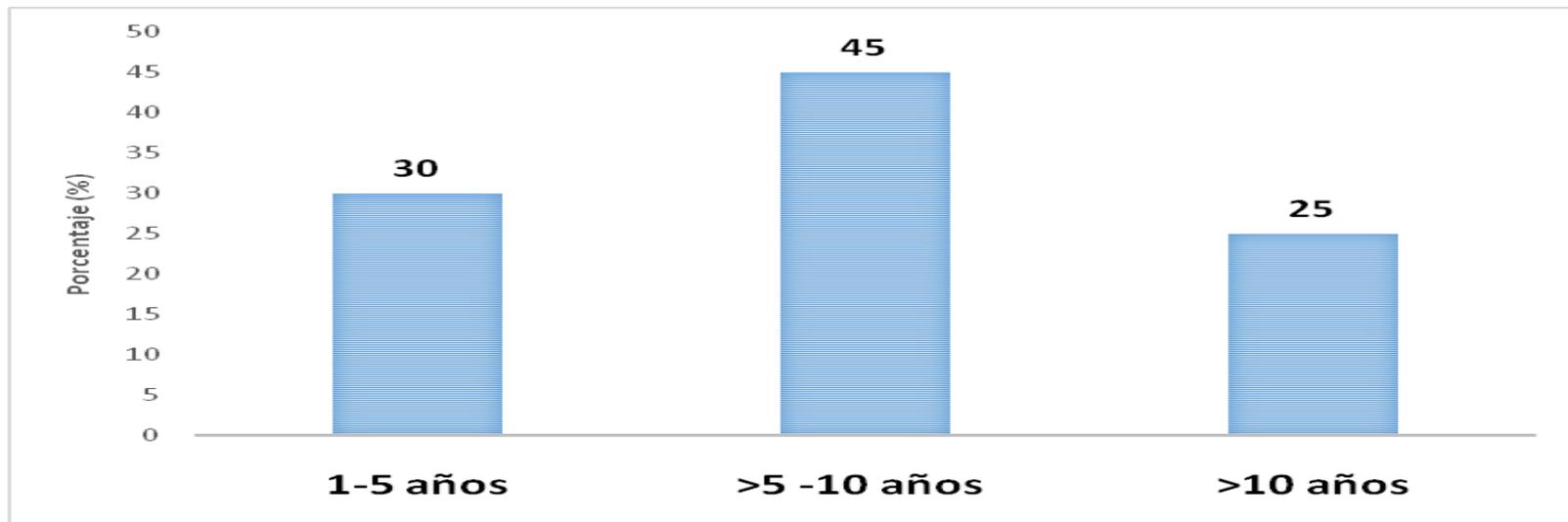
Fuente: Cuadro 8

Cuadro 9: Tiempo de estar en TARGA de los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

	Frecuencia	Porcentaje
Tiempo de estar en TARGA	1-5 años	30
	>5 -10 años	45
	>10 años	25
	Total	100.0

Fuente: expediente clínico

Gráfico 9: Tiempo de estar en TARGA de los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.



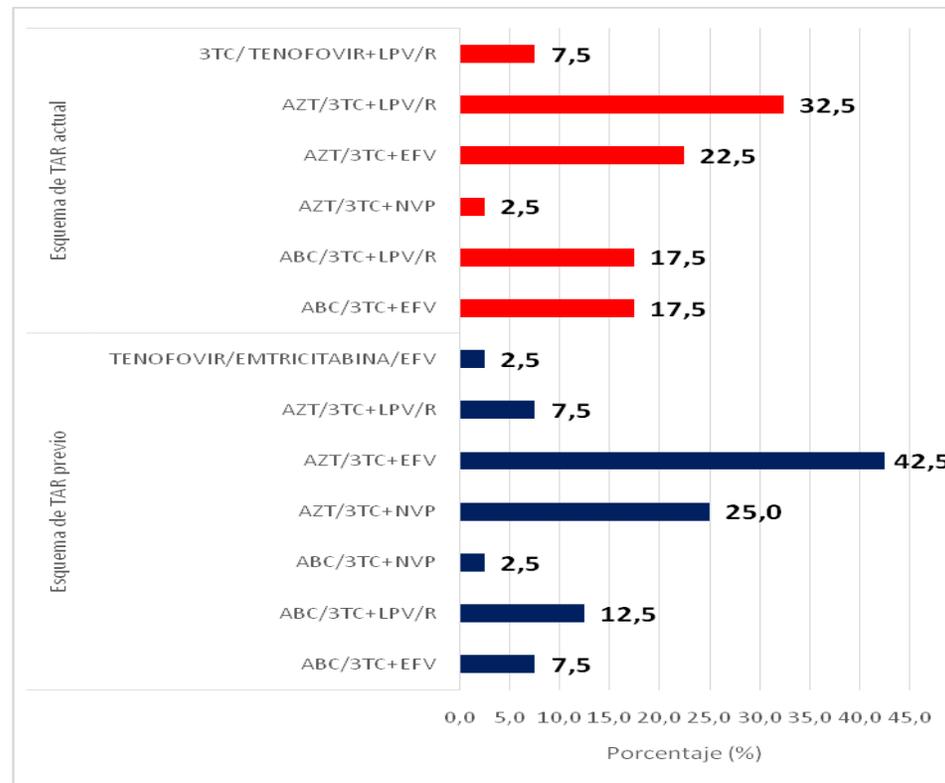
Fuente: Cuadro 9

Cuadro 10: Esquema actual y previo de TARGA de los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

		Frecuencia	Porcentaje
Esquema de TARGA previo	ABC/3TC+EFV	3	7.5
	ABC/3TC+LPV/R	5	12.5
	ABC/3TC+NVP	1	2.5
	AZT/3TC+NVP	10	25.0
	AZT/3TC+EFV	17	42.5
	AZT/3TC+LPV/R	3	7.5
	TENOFOVIR/EMTRICITABINA/EFV	1	2.5
	Total	40	100.0
Esquema de TARGA actual	ABC/3TC+EFV	7	17.5
	ABC/3TC+LPV/R	7	17.5
	AZT/3TC+NVP	1	2.5
	AZT/3TC+EFV	9	22.5
	AZT/3TC+LPV/R	13	32.5
	3TC/ TENOFOVIR+LPV/R	3	7.5
	Total	40	100.0

Fuente: Expediente clínico

Gráfico 10: Esquema actual y previo de TARGA de los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.



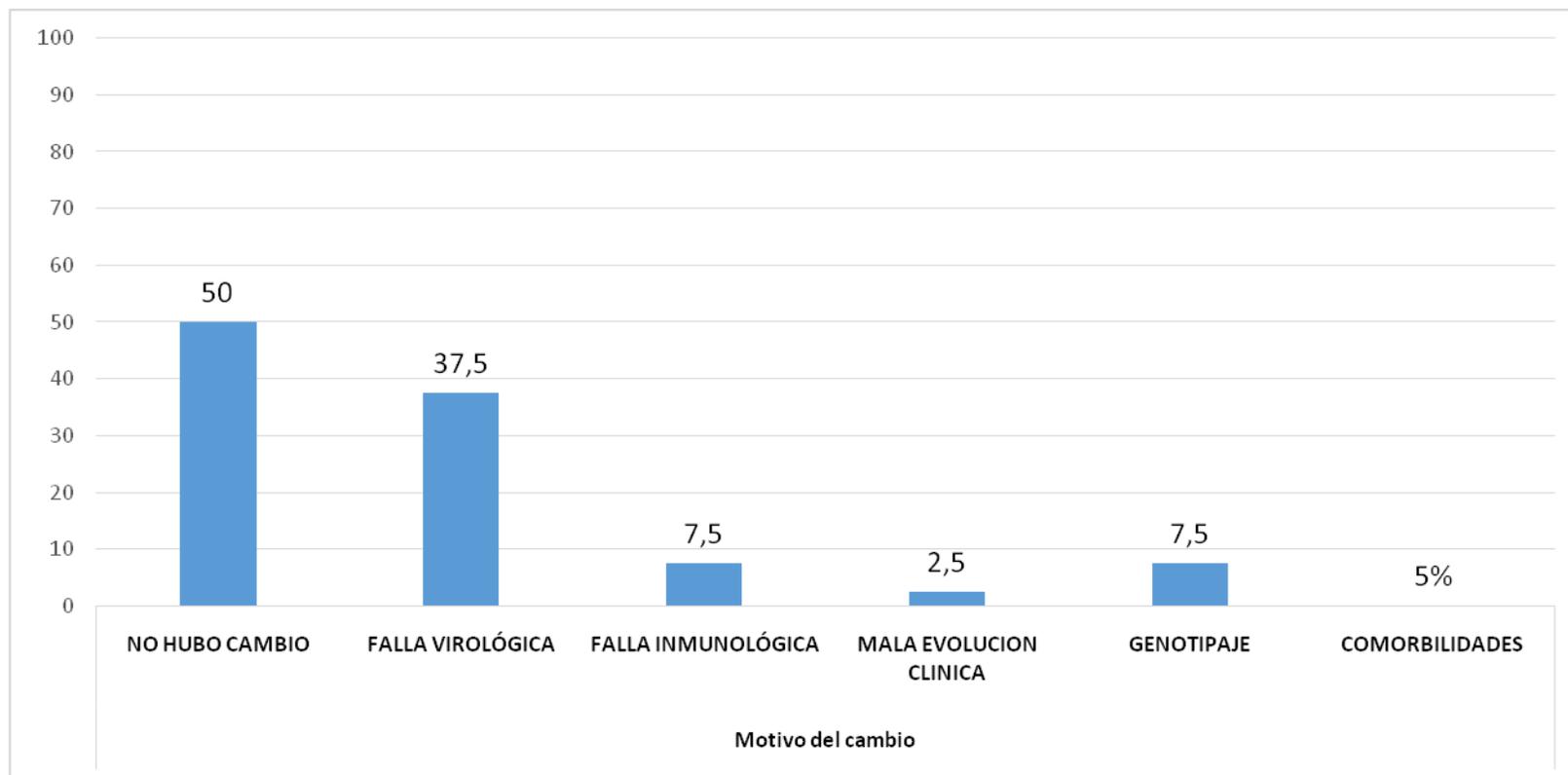
Fuente: Cuadro 10

Cuadro 11: Motivo de cambio de esquema de TARGA en los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

		Frecuencia	Porcentaje
Motivo del cambio	NO HUBO CAMBIO	20	50.0
	FALLA VIROLÓGICA	15	37.5
	FALLA INMUNOLÓGICA	3	7.5
	MALA EVOLUCION CLINICA	1	2.5
	GENOTIPAJE	3	7.5
	COMORBILIDADES	2	5%
	Total	40	100.0

Fuente: expediente clínico

Gráfico 11: Motivo de cambio de esquema de TARGA en los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.



Fuente:

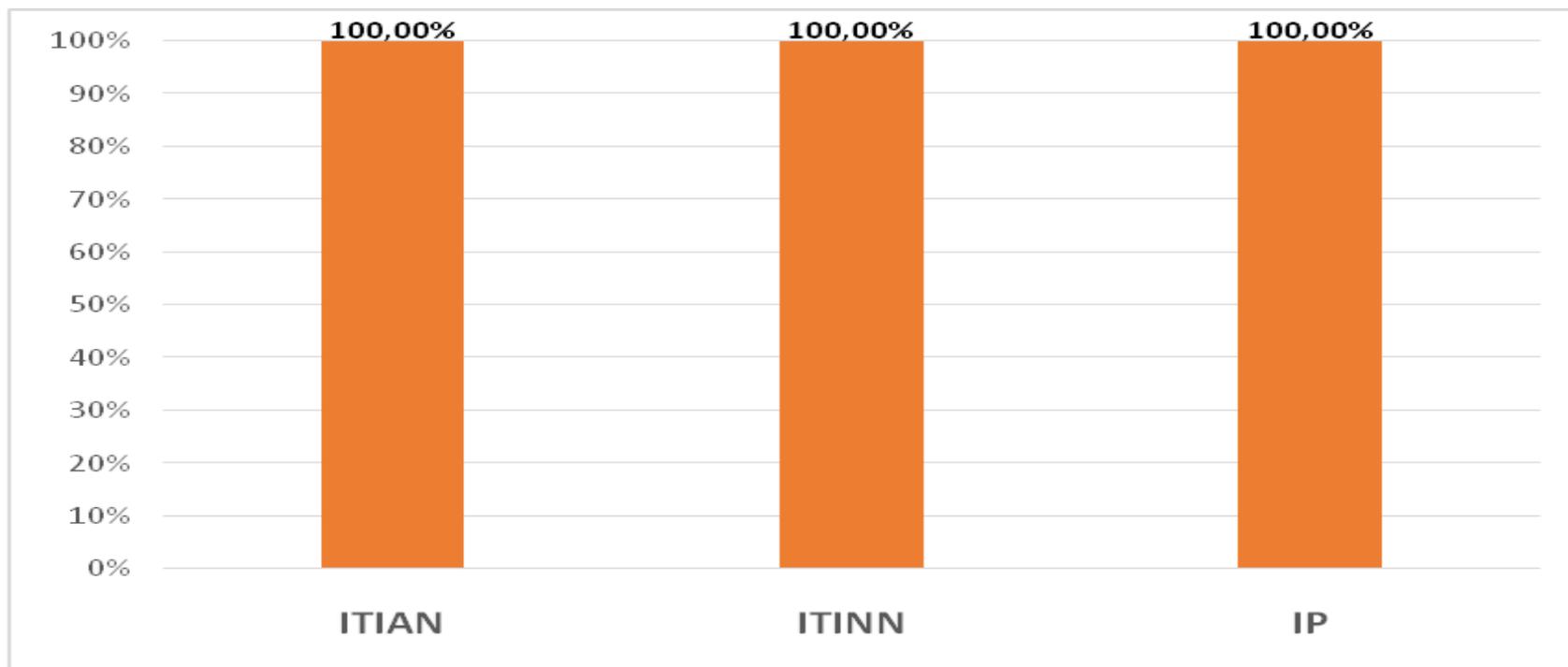
Cuadro

Cuadro 12: Familia de antirretrovirales usados en los distintos esquemas de TARGA en los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

		n	%
Familia TAR	ITIAN	40	100.0%
	ITINN	40	100.0%
	IP	40	100.0%
Total		40	

Fuente: expediente clínico

Gráfico 12: Familia de antirretrovirales usados en los distintos esquemas de TARGA en los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.



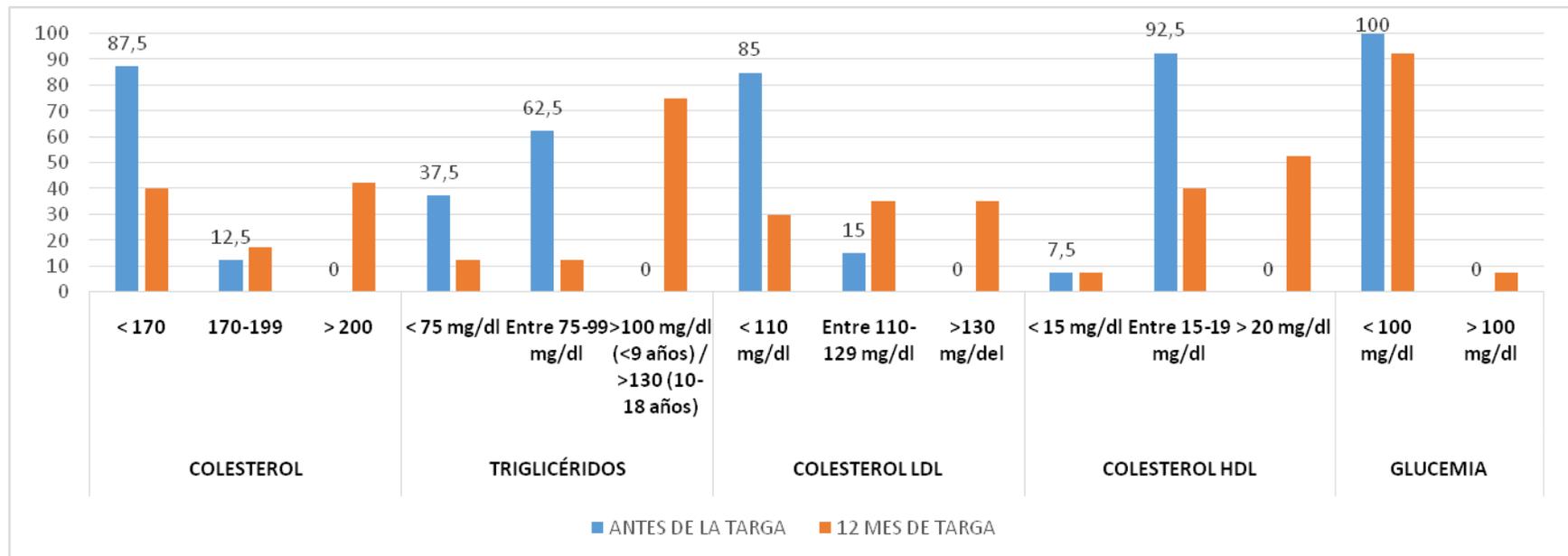
Fuente: Cuadro 12

Cuadro 13: Comparación de triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL, previo al inicio de la TARGA y a los 12 meses de control, en los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

		ANTES DE LA TARGA		12 MES DE TARGA	
		n	%	n	%
COLESTEROL	< 170	35	87.5	16	40.0
	170-199	5	12.5	7	17.5
	> 200	0	0	17	42.5
	Total	40	100.0	40	100.0
TRIGLICÉRIDOS	< 75 mg/dl	15	37.5	5	12.5
	Entre 75-99 mg/dl	25	62.5	5	12.5
	>100 mg/dl (<9 años) >130 (10-18 años)	0	0	30	75.0
	Total	40	100.0	40	100.0
COLESTEROL LDL	< 110 mg/dl	34	85.0	12	30.0
	Entre 110-129 mg/dl	6	15.0	14	35.0
	>130 mg/del	0	0	14	35.0
	Total	40	100.0	40	100.0
COLESTEROL HDL	< 15 mg/dl	3	7.5	3	7.5
	Entre 15-19 mg/dl	37	92.5	16	40.0
	> 20 mg/dl	0	0	21	52.5
	Total	40	100.0	40	100.0
GLUCEMIA	< 100 mg/dl	40	100.0	37	92.5
	> 100 mg/dl	0	0.0	3	7.5
	Total	40	100.0	40	100.0

Fuente: expediente clínico

Cuadro 13: Comparación de triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL, previo al inicio de la TARGA y a los 12 meses de control, en los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.



Fuente: Cuadro 13

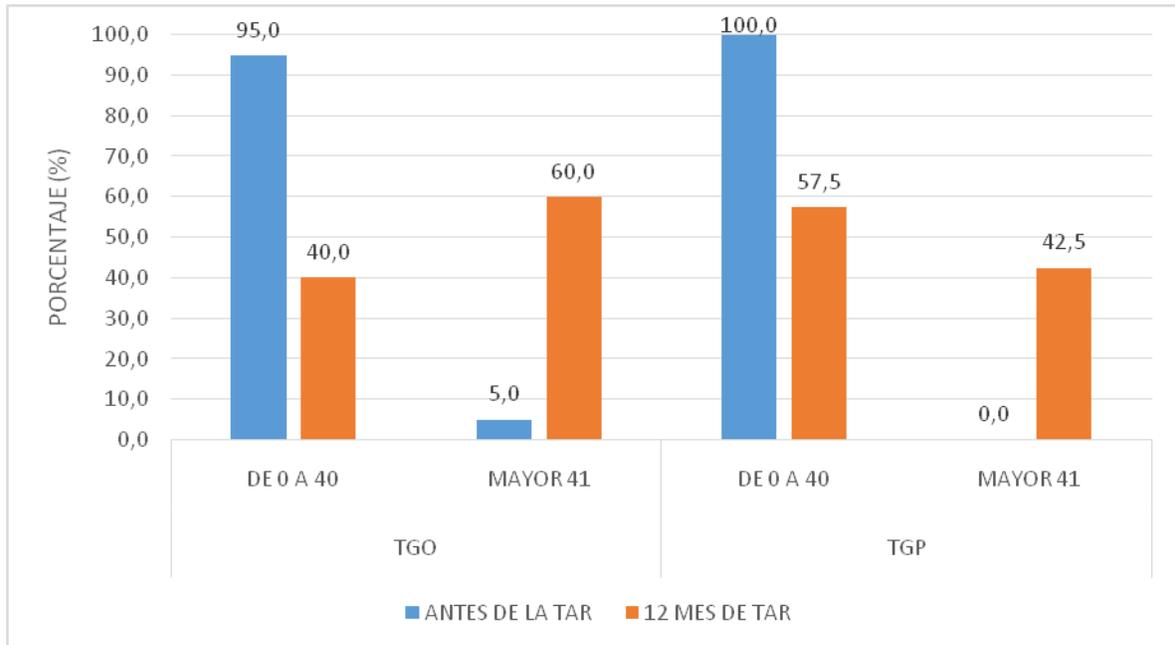
Cuadro 14: Comparación de los niveles de TGO y TGP, previo al inicio de la TARGA y a los 12 meses de control, en los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

		ANTES DE LA TAR		12 MES DE TAR	
		n	%	n	%
TGO	DE 0A 40*	38	95.0	16	40.0
	MAYOR 41	2	5.0	24	60.0
	Total	40	100.0	40	100.0
TGP	DE 0A 40	40	100.0	23	57.5
	MAYOR 41	0	0.0	17	42.5
	Total	40	100.0	40	100.0

*Intervalo de referencia reportado por el Laboratorio del Hospital Manuel de Jesús Rivera La Mascota.

Fuente: expediente clínico

Gráfico 14: Comparación de los niveles de TGO y TGP, previo al inicio de la TARGA y a los 12 meses de control, en los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.



Fuente: Cuadro 14

Cuadro 15: Alteraciones metabólicas posterior a la administración de TARGA, en los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

		n	%
ESTEATOSIS HEPATICA**	NO	30	75.0
	SI	10	25.0
	Total	40	100.0
HIPERBILIRRUBINEMIA**	NO	33	82.5
	SI	7	17.5
	Total	40	100.0
FUNCION RENAL ALTERADA***	NO	34	85.0
	SI	6	15.0
	Total	40	100.0
LIPODISTROFIA****	LIPOHIPERTROFIA	7	17.5
	LIPOATROFIA	8	20.0
	MIXTA	3	7.5
	NINGUNA	22	55.0
	Total	40	100.0

*Diagnóstico establecido por US

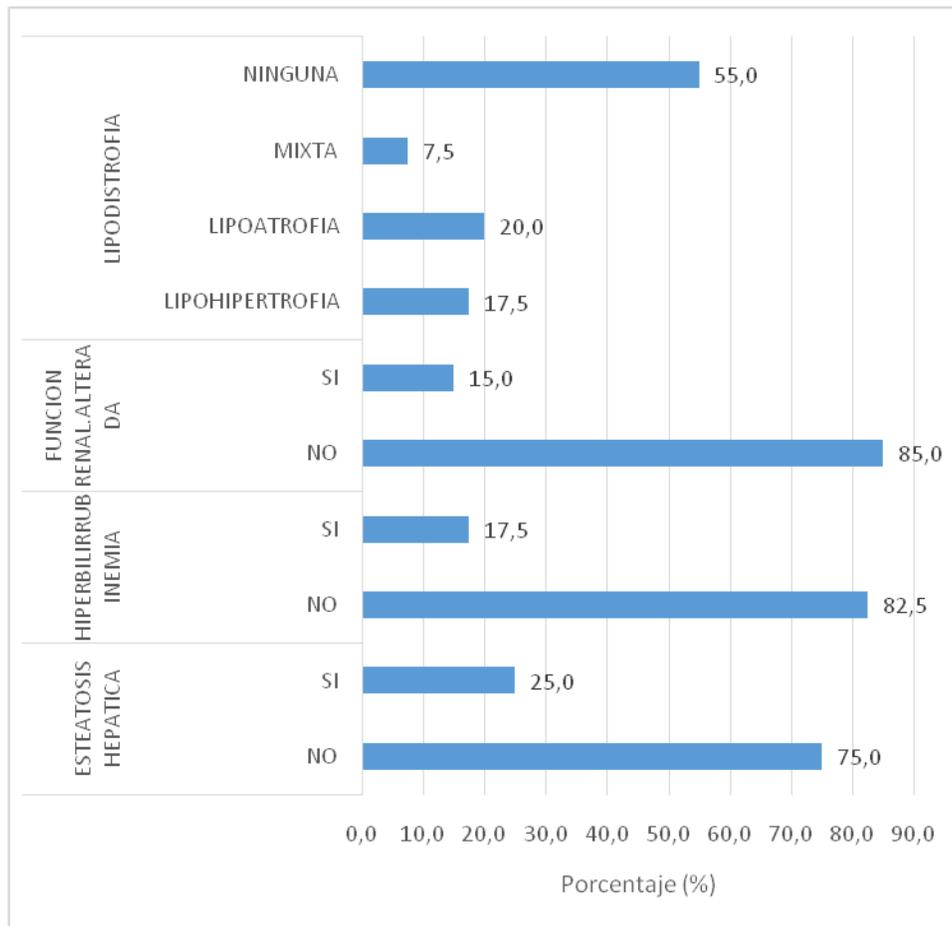
**Establecido de acuerdo a los valores de BT y BD para edad (Según el Laboratorio del Hospital Manuel de Jesús Rivera La Mascota)

***Elevación de los valores estimados de TFG para la edad y la talla según fórmula

****Determinada por evaluación clínica con énfasis en la exploración física, con diagnóstico reportado en el expediente clínico.

Fuente: expediente clínico

Gráfico 15: Alteraciones metabólicas posterior a la administración de TARGA, en los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.



Fuente: Cuadro 15

Cuadro 16: Niveles alterados del perfil lipídico posterior a la administración de TARGA, en los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

	n	COLESTEROL ELEVADO		C-LDL ELEVADO		C-HDL DISINUIDO		TRIGLICÉRIDOS ELEVADOS		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Esquema de TARGA previo	ABC/3TC+EFV	3	1	5.9%	2	14.3%	1	33.3%	2	6.7%
	ABC/3TC+LPV/R	5	2	11.8%	1	7.1%	0	0.0%	3	10.0%
	ABC/3TC+NVP	1	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	3.3%
	AZT/3TC+NVP	10	4	23.5%	3	21.4%	2	66.7%	8	26.7%
	AZT/3TC+EFV	17	7	41.2%	7	50.0%	0	0.0%	14	46.7%
	AZT/3TC+LPV/R	3	3	17.6%	1	7.1%	0	0.0%	2	6.7%
	TENOFOVIR/EMTRICITABINA/EFV	1	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Total	40	17	100.0%	14	100.0%	3	100.0%	30	100.0%	
Prueba de Chi-Cuadrado	p	0.459		0.771		0.292		0.572		

Fuente: expediente clínico

Cuadro 17: Niveles elevados glicemia, bilirrubinas, transaminasas y alteraciones de la función renal posterior a la administración de TAR, en los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

		n	Glicemia elevada posterior a TARGA		HIPERBILIRRUBINEMIA posterior a TARGA		FUNCION RENAL ALTERADA posterior a TARGA		TGO elevado posterior a TARGA		TGP elevado posterior a TARGA	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Esquema de TARGA previo	ABC/3TC+EFV	3	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	8.3%	0	0.0%
	ABC/3TC+LPV/R	5	1	33.3%	0	0.0%	0	0.0%	2	8.3%	3	17.6%
	ABC/3TC+NVP	1	0	0.0%	1	14.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	AZT/3TC+NVP	10	0	0.0%	2	28.6%	4	66.7%	7	29.2%	5	29.4%
	AZT/3TC+EFV	17	1	33.3%	4	57.1%	2	33.3%	12	50.0%	8	47.1%
	AZT/3TC+LPV/R	3	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	4.2%	1	5.9%
	TENOFOVIR/EMTRICITABINA/EFV	1	1	33.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Total		40	3	100.0%	7	100.0%	6	100.0%	24	100.0%	17	100.0%
Prueba de Chi-Cuadrado		p	0.021		0.258		0.291		0.424		0.570	

Fuente: expediente clínico

Cuadro 18: Esteatosis hepática posterior a la administración de TARGA, en los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

			ESTEATOSIS.HEPATICA				Total		p
			NO		SI		n	%	
			n	%	n	%			n
Esquema de TAR previo	ABC/3TC+EFV		3	10.0%	0	0.0%	3	7.5%	0.008
	ABC/3TC+LPV/R		2	6.7%	3	30.0%	5	12.5%	
	ABC/3TC+NVP		1	3.3%	0	0.0%	1	2.5%	
	AZT/3TC+NVP		6	20.0%	4	40.0%	10	25.0%	
	AZT/3TC+EFV		17	56.7%	0	0.0%	17	42.5%	
	AZT/3TC+LPV/R		1	3.3%	2	20.0%	3	7.5%	
	TENOFOVIR/EMTRICITABINA/EFV		0	0.0%	1	10.0%	1	2.5%	
Total		30	100.0%	10	100.0%	40	100.0%		

Fuente: expediente clínico

Cuadro 19: Lipodistrofia posterior a la administración de TARGA, en los niños y niñas investigados en el estudio sobre Alteraciones metabólicas secundarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

		LIPODISTROFIA								Total		p
		lipohipertrofia		lipoatrofia		mixta		ninguna		n	%	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	0.347
Esquema de TARGA previo	ABC/3TC+EFV	1	14.3%	0	0.0%	0	0.0%	2	9.1%	3	7.5%	
	ABC/3TC+LPV/R	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	5	22.7%	5	12.5%	
	ABC/3TC+NVP	0	0.0%	1	12.5%	0	0.0%	0	0.0%	1	2.5%	
	AZT/3TC+NVP	2	28.6%	3	37.5%	2	66.7%	3	13.6%	10	25.0%	
	AZT/3TC+EFV	2	28.6%	4	50.0%	1	33.3%	10	45.5%	17	42.5%	
	AZT/3TC+LPV/R	1	14.3%	0	0.0%	0	0.0%	2	9.1%	3	7.5%	
	TENOFOVIR/EMTRICITABINA/EFV	1	14.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	2.5%	
Total		7	100.0%	8	100.0%	3	100.0%	22	100.0%	40	100.0%	

Fuente: expediente clínico

Cuadro 20: Alteraciones metabólicas posterior a la administración de fármacos antirretrovirales según categoría clínica en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

		CATEGORÍA CLÍNICA								Total
		N		A		B		C		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n
Alteraciones Metabólicas	Colesterol elevado posterior a TARGA	1	100.0%	0	0.0%	5	35.7%	11	45.8%	17
	LDL elevado posterior a TARGA	0	0.0%	0	0.0%	8	57.1%	6	25.0%	14
	HDL disminuido posterior a TARGA	0	0.0%	0	0.0%	2	14.3%	1	4.2%	3
	Triglicéridos elevados posterior a TARGA	1	100.0%	0	0.0%	11	78.6%	18	75.0%	30
	Glicemia elevada posterior a TARGA	0	0.0%	1	100.0%	1	7.1%	1	4.2%	3
	ESTEATOSIS.HEPATICA	0	0.0%	1	100.0%	3	21.4%	6	25.0%	10
	HIPERBILIRRUBINEMIA	0	0.0%	0	0.0%	3	21.4%	4	16.7%	7
	FUNCION.RENAL.ALTERADA	0	0.0%	0	0.0%	1	7.1%	5	20.8%	6
	TGO elevado posterior a TARGA	0	0.0%	1	100.0%	8	57.1%	15	62.5%	24
	TGP elevado posterior a TARGA	0	0.0%	1	100.0%	6	42.9%	10	41.7%	17
Total		1		1		14		24		40

Fuente: expediente clínico

Cuadro 21: Alteraciones metabólicas posterior a la administración de fármacos antirretrovirales según categoría inmunológica en los pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo 2005-2016.

		CATEGORIA INMUNOLÓGICA								Total
		E1		E2		E3		E4		n
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Alteraciones Metabólicas	Colesterol elevado posterior a TARGA	1	100.0%	1	33.3%	3	27.3%	12	48.0%	17
	LDL elevado posterior a TARGA	0	0.0%	1	33.3%	6	54.5%	7	28.0%	14
	HDL disminuido posterior a TARGA	0	0.0%	0	0.0%	1	9.1%	2	8.0%	3
	Triglicéridos elevados posterior a TARGA	1	100.0%	3	100.0%	7	63.6%	19	76.0%	30
	Glicemia elevada posterior a TARGA	0	0.0%	0	0.0%	2	18.2%	1	4.0%	3
	Esteatosis hepática	0	0.0%	1	33.3%	3	27.3%	6	24.0%	10
	Hiperbilirrubinemia	0	0.0%	0	0.0%	2	18.2%	5	20.0%	7
	Función renal alterada	0	0.0%	1	33.3%	0	0.0%	5	20.0%	6
	TGO elevado posterior a TARGA	0	0.0%	1	33.3%	7	63.6%	16	64.0%	24
	TGP elevado posterior a TARGA	0	0.0%	1	33.3%	5	45.5%	11	44.0%	17
Total	1		3		11		25		40	

Fuente: expediente clínico