

11253

2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

ALTERACIONES METABOLICAS ASOCIADAS
AL EMPLEO DE INHIBIDORES DE PROTEASA
EN UNA COHORTE DE PACIENTES
PEDIATRICOS INFECTADOS POR EL VIH

286254

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD DE:
ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A
DR. VICTOR HUGO LINARES SALAS

TUTORES.

DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ
DR. CARLOS AVILA-FIGUEROA





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



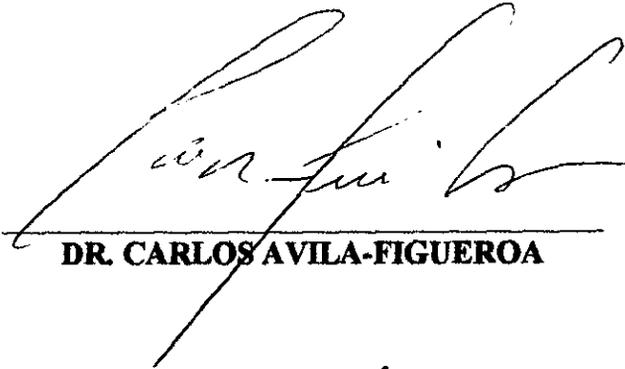
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TUTORES:



DR. CARLOS AVILA-FIGUEROA



DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ



HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

AGRADECIMIENTOS

Quiero dedicar esta obra a mi esposa Silvia y mis hijos Víctor Hugo y Emilio Augusto, ya que con su amor incondicional han dado un significado especial a cada momento de mi vida.

A mi madre, ya con su amor invaluable, y no pocas veces a costa de su sacrificio, me dio la oportunidad de alcanzar mi formación como ser humano y profesionalista.

A toda mi familia: Guille, Yola, Karina, Gerardo, David, gracias por su cariño y apoyo.

Al Dr. Luis Miguel Dorantes Alvarez,, quien sin ningún celo profesional, compartió en todo momento sus conocimientos y experiencia médica, permitiendo de esta manera mi formación como endocrinólogo pediatra.

Con especial gratitud a mi maestro, el Dr. Carlos Avila-Figueroa, quién desinteresadamente me dedicó muchas horas de su tiempo para la enseñanza de la metodología de la investigación, lo cual ha allanado mi camino como profesionalista de la salud. Esta obra, y otros proyectos de investigación, no hubieran sido posibles sin su valiosa ayuda.

Al Dr. José Juan Morales, gran amigo de toda la vida. Su participación fue fundamental para la elaboración de esta obra.

A las doctoras Ninel Coyote, Leticia García Morales y Nayely Garibay, gracias por sus enseñanzas

Finalmente le doy gracias a Dios, juez imparcial y todo poderoso. Gracias por la oportunidad de vivir y permitirme llegar a la culminación de mi formación profesional.

INDICE

Introducción	4
Antecedentes.....	5
Pregunta de Investigación.....	9
Justificación.....	9
Objetivos.....	10
Hipótesis.....	10
Material y Métodos.....	10
Resultados.....	13
Discusión.....	15
Conclusiones.....	18
Bibliografía.....	20
Cuadros y Figuras.....	22
Anexos.....	26

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fue reconocido por primera vez como un nuevo síndrome en 1981. Este constituye la más severa manifestación de un espectro clínico de enfermedades debidas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El síndrome se define por el desarrollo de serias infecciones oportunistas, neoplasias y otras manifestaciones que ponen en peligro la vida, resultantes de la inmunosupresión progresiva inducida por el VIH.¹⁻² La infección por VIH/SIDA es actualmente una pandemia global, con casos reportados en prácticamente todos los países. Se calcula que en todo el mundo hay mas de un millón de niños infectados por el VIH. Aproximadamente 600,000 niños se infectaron con el VIH en 1998 únicamente³. El número creciente de casos en todo el mundo obligó a la investigación y desarrollo de potentes y nuevas drogas antiretrovirales, entre las que se cuentan los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (NITR) y los más nuevos inhibidores de la proteasa (IP). Debido a que muchos de estos medicamentos fueron probados y aprobados tan rápidamente, no es sorprendente que ciertos efectos adversos comiencen apenas ahora a ser reconocidos. Algunos efectos colaterales de estas drogas, entre ellos su toxicidad hepática y hematológica, pueden reducir las opciones terapéuticas para un gran número de pacientes. En años recientes, algunos efectos metabólicos no esperados han sido observados en un creciente número de pacientes tratados con terapia antiretroviral. En Junio de 1997, la FDA advirtió a los médicos que tenían bajo su cuidado a pacientes infectados con VIH acerca de la posibilidad, aunque pequeña, de desarrollar diabetes mellitus asociado al empleo de IP⁴. Otros efectos reportados incluyen a ciertas alteraciones de la función mitocondrial asociadas al empleo de NITR, acidosis láctica, hiperlipidemia⁵, enfermedad isquémica coronaria prematura⁵⁻⁶ y, asociado al uso de indinavir, un cambio en el aspecto físico que asemeja al presentado por el síndrome de Cushing, con cara de luna llena, acumulación de grasa en el abdomen inferior, importante ganancia de peso y adelgazamiento de las extremidades, proceso denominado lipodistrofia⁴. Considerando el hecho de que hasta el momento no se han investigado los efectos colaterales asociadas al uso de estas drogas en niños, el objetivo de nuestro estudio es el de revisar las principales complicaciones morfológicas y metabólicas asociadas al empleo de antiretrovirales en los niños de la Clínica de Inmunodeficiencias del Hospital Infantil de México

Federico Gómez, cuyas repercusiones, en caso de encontrarlas, podrían tener importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas sobre los pacientes infectados por el VIH.

ANTECEDENTES

- La introducción de potentes antiretrovirales ha cambiado sustancialmente el curso de la epidemia de la infección por el VIH en los países industrializados, donde la incidencia de muertes asociadas a la presencia de infecciones oportunistas ha disminuido dramáticamente en los últimos años. La terapia se inicia en forma temprana y agresiva en muchos pacientes, empleando tres o cuatro drogas, incluyendo a un IP.

Los IP han demostrado beneficios clínicos, inmunológicos y virológicos, que han permitido aumentar la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH,⁷⁻⁹ por lo tanto, constituyen actualmente junto con los análogos de nucleótidos, el tratamiento estándar para la infección por VIH.⁹

Sin embargo, dado que muchos de estos fármacos fueron introducidos con premura al tratamiento de los pacientes infectados por el VIH², no es sorprendente que apenas ahora estamos observando algunos de sus efectos colaterales.^{4-6,10-12} En los últimos años se han descrito varias alteraciones metabólicas asociadas al empleo de casi todos los IP. Estas anomalías incluyen a la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, y al desarrollo de lipodistrofia.¹⁰⁻¹² Estas alteraciones constituyen actualmente un reto para los investigadores y para las personas dedicadas al cuidado de estos pacientes.

Hiperlipidemia asociada al uso de anti-retrovirales

Varios estudios han demostrado el desarrollo de hiperlipidemia, especialmente hipertrigliceridemia, en los pacientes tratados con IP^{7,10-12} Carr y colaboradores encontraron diferencias significativas entre los niveles de colesterol ($p = 0.003$) y triglicéridos ($p = 0.002$) entre los pacientes que recibían IP en comparación con los que no los recibían. En otro estudio Markowitz ha demostrado recientemente que, cerca de un 65% de los pacientes que habían estado

recibiendo ritonavir, experimentaban un incremento en sus niveles de triglicéridos de hasta un 200% sobre los niveles iniciales. Las alteraciones se presentaron desde la primera semana y parecieron estar relacionados con la dosis administrada del IP.¹¹

La patogénesis de la hiperlipidemia hasta el momento permanece poco clara, los trabajos que se han publicado acerca de los efectos metabólicos de los IP son muy escasos. Se considera que la pérdida periférica de grasa corporal puede estar asociada a una liberación anormal de lípidos hacia el torrente sanguíneo. Se ha mencionado además la presencia de alteraciones mitocondriales a nivel hepático que llevan a un almacenamiento incrementado de lípidos que posteriormente son liberados vía la apoptosis de los adipocitos.¹² El mecanismo que lleva a hiperlipidemia con el uso de ritonavir tampoco está claro. Se ha mencionado que la inhibición de la isoforma CYP3A4 del citocromo P450 puede ser la causa de la hiperlipidemia, sin embargo, hasta el momento esto no ha sido plenamente demostrado.¹⁶

La hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia están asociadas con un incremento en el riesgo para desarrollar coronariopatía isquémica (CI).^{13,14} En pacientes con infección por el VIH, el incremento de esta enfermedad puede estar relacionada a la presencia concomitante de altas tasas de infecciones por clamidia y citomegalovirus, las cuales están asociadas con desarrollo de CI e infarto del miocardio.¹⁵ Se han reportado también casos aislados de pancreatitis en pacientes tratados con el IP Ritonavir, ya sea en forma secundaria al desarrollo de hipertrigliceridemia, o bien, por efecto directo del uso del inhibidor de proteasa.¹⁶⁻¹⁸

Hiperglucemia asociada al empleo de anti-retrovirales

Los IP pueden causar también hiperglucemia como resultado de un mecanismo de resistencia a la insulina,^{7,19} aunque la evolución hacia diabetes tipo 2 en general es muy rara. La resistencia a la insulina se correlaciona en forma estrecha con la obesidad abdominal y el nivel de hipertrigliceridemia. Como explicación de esta resistencia se ha señalado que los niveles elevados de lípidos circulantes (secundario al uso de IP) pueden interferir con el mecanismo de acción de la insulina y su receptor¹⁹, o bien, pueden proveer una competencia de sustratos oxidativos entre la glucosa y los ácidos grasos.²¹⁻²²

Algunos reportes han señalado que la alta afinidad de los IP por el sitio catalítico Asp-Thr-Gly de la proteasa del VIH, puede ocasionar que éstos se enlacen y alteren la función de una proteína humana análoga que expresa esta misma secuencia, y que esta involucrada en el metabolismo de los lípidos y la acción de la insulina. Otros estudios mencionan que el metabolismo alterado de la actividad citocromo P450 de una sustancia involucrada en la regulación de los lípidos pudiera también estar involucrada en el desarrollo de la hiperglucemia y la hiperlipidemia. Se ha descrito también que los IP pueden alterar la función del factor de transcripción receptor activado proliferador de peroxisomas- γ (PPAR- γ), lo cual podría explicar el desarrollo de la resistencia a la insulina en los pacientes infectados por el VIH que son tratados con estos agentes.²²

Lipodistrofia secundaria al empleo de inhibidores de proteasa

Las lipodistrofias son un grupo raro de trastornos heterogéneos que están caracterizados por una pérdida selectiva de tejido adiposo en varias partes del cuerpo.²³ Esta pérdida de grasa puede ser localizada, y ocasionar solo problemas cosméticos, o bien, puede ser extensa y ocasionar serias complicaciones metabólicas.

Las lipodistrofias suelen clasificarse en congénitas y adquiridas. Dentro de las lipodistrofias congénitas se encuentran los tipos genéticos o familiares que incluyen a la lipodistrofia congénita generalizada (Síndrome de Berardinelli-Seip) y a las lipodistrofias parciales familiares (variedad Dunnigan, Köbberling y displasia mandíbuloacral).

La lipodistrofia congénita generalizada es un trastorno recesivo caracterizado por una carencia casi completa de tejido adiposo metabólicamente activo. Esta anomalía suele estar presente desde el nacimiento.²³ La lipodistrofia parcial tipo Dunnigan se caracteriza por una pérdida de tejido adiposo en las extremidades que comienza en la adolescencia. Esta variedad presenta además un característico acúmulo de grasa en la cara y cuello. Su forma de herencia tiene un patrón autosómico dominante²³

La lipodistrofia parcial variedad Köbberling se caracteriza por una pérdida de grasa restringida a

las extremidades con cantidades normales de tejido adiposo en cara, aunque pueden desarrollar un exceso de grasa en el tejido subcutáneo troncal²³ El modo de herencia hasta el momento es desconocido.

La lipodistrofia mandibulo-acral se caracteriza por talla baja, hipoplasia mandibular y clavicular, anomalías dentales, Acro-osteolisis, además de la pérdida de tejido adiposo de las extremidades superiores e inferiores. Este trastorno puede acompañarse además de piel atrófica, alopecia y displasia ungueal y resistencia a la insulina.^{23,24} El patrón de herencia es autosómico recesivo.²³

Las lipodistrofias adquiridas pueden deberse al uso de drogas, excesiva presión sobre un determinado segmento corporal o bien pueden tener un mecanismo etiológico desconocido. Dentro de este grupo se incluye la lipodistrofia adquirida generalizada o Síndrome de Lawrence, a la lipodistrofia secundaria al uso de drogas, particularmente inhibidores de proteasa, a las lipodistrofias localizadas inducidas por mecanismos de presión y a la lipodistrofia idiopática.²³

La lipodistrofia asociada al empleo de inhibidores de proteasa se ha reportado con frecuencia en los pacientes infectados por VIH tratados con estas drogas.^{22,23,25} Se caracteriza por una marcada disminución en la grasa subcutánea de la cara, regiones glúteas y de las extremidades, lo cual da como resultado una prominencia notable de las venas y músculos de las extremidades. Se puede encontrar además un acúmulo notable de grasa alrededor del cuello (que puede dar el aspecto de una giba de búfalo) y del tronco.

El mecanismo por el cual se produce la lipodistrofia asociada al empleo de inhibidores de proteasa permanece hasta el momento desconocida. Se cree que los inhibidores de proteasa podrían ocasionar un trastorno en la función metabólica citocromo P450 de una sustancia involucrada en la regulación de los lípidos y de esta manera favorecer el desarrollo de la lipodistrofia, sin embargo esto hasta el momento no ha sido aclarado.²²

Otras alteraciones relacionadas al empleo de inhibidores de proteasa

Como parte de las alteraciones metabólicas asociadas al empleo de inhibidores de proteasa se ha reportado el desarrollo de pancreatitis, miopatía y acidosis láctica. Sin embargo, hasta el momento estas complicaciones no han sido exhaustivamente estudiadas en los niños infectados por VIH y tratados con IP, por lo es necesario el desarrollo de proyectos de investigación que se enfoquen en la búsqueda de estas alteraciones, tomando en cuenta el impacto que éstas pudieran tener a corto plazo sobre la calidad de vida de este tipo de pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuales son las alteraciones morfológicas y metabólicas ocasionadas por los inhibidores de proteasa en los pacientes infectados por el VIH?

JUSTIFICACIÓN

Los nuevos y potentes agentes anti-retrovirales, particularmente los inhibidores de proteasa, han permitido aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes infectados por el VIH. Actualmente los inhibidores de proteasa representan la piedra angular en el tratamiento de esta infección. Sin embargo, dada la premura con que fueron introducidos al mercado, es apenas ahora evidente la aparición de algunos de sus efectos colaterales, algunos de ellos potencialmente fatales a corto plazo. Debido a que en este momento no se han llevado a cabo estudios en niños expuestos a inhibidores de proteasa en nuestro país, es necesario determinar que tipo de alteraciones metabólicas se están desarrollando en los niños bajo tratamiento anti-retroviral, y su relación con el empleo de los inhibidores de proteasa. Debemos tomar en cuenta que dada la letalidad de la enfermedad, estos niños deberán seguir expuestos en forma crónica a estos medicamentos, por lo que los resultados obtenidos por este estudio tienen una gran relevancia con relación a sus posibles implicaciones preventivas y terapéuticas. El objetivo final de este proyecto es el de permitir a estos niños tener una mejor calidad de vida, evitando que desarrollen complicaciones metabólicas que pudieran acortar sensiblemente su sobrevivencia.

Otras alteraciones relacionadas al empleo de inhibidores de proteasa

Como parte de las alteraciones metabólicas asociadas al empleo de inhibidores de proteasa se ha reportado el desarrollo de pancreatitis, miopatía y acidosis láctica. Sin embargo, hasta el momento estas complicaciones no han sido exhaustivamente estudiadas en los niños infectados por VIH y tratados con IP, por lo es necesario el desarrollo de proyectos de investigación que se enfoquen en la búsqueda de estas alteraciones, tomando en cuenta el impacto que éstas pudieran tener a corto plazo sobre la calidad de vida de este tipo de pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuales son las alteraciones morfológicas y metabólicas ocasionadas por los inhibidores de proteasa en los pacientes infectados por el VIH?

JUSTIFICACIÓN

Los nuevos y potentes agentes anti-retrovirales, particularmente los inhibidores de proteasa, han permitido aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes infectados por el VIH. Actualmente los inhibidores de proteasa representan la piedra angular en el tratamiento de esta infección. Sin embargo, dada la premura con que fueron introducidos al mercado, es apenas ahora evidente la aparición de algunos de sus efectos colaterales, algunos de ellos potencialmente fatales a corto plazo. Debido a que en este momento no se han llevado a cabo estudios en niños expuestos a inhibidores de proteasa en nuestro país, es necesario determinar que tipo de alteraciones metabólicas se están desarrollando en los niños bajo tratamiento anti-retroviral, y su relación con el empleo de los inhibidores de proteasa. Debemos tomar en cuenta que dada la letalidad de la enfermedad, estos niños deberán seguir expuestos en forma crónica a estos medicamentos, por lo que los resultados obtenidos por este estudio tienen una gran relevancia con relación a sus posibles implicaciones preventivas y terapéuticas. El objetivo final de este proyecto es el de permitir a estos niños tener una mejor calidad de vida, evitando que desarrollen complicaciones metabólicas que pudieran acortar sensiblemente su sobrevida.

OBJETIVO

Determinar que alteraciones metabólicas están asociadas al empleo de inhibidores de proteasa en los niños infectados por el VIH, que son atendidos en la Clínica de Inmunodeficiencias del Hospital Infantil de México.

HIPÓTESIS

Ho: El uso de inhibidores de proteasa no esta asociado al desarrollo de complicaciones metabólicas en los niños infectados por el VIH/SIDA

H1: El uso de inhibidores de proteasa esta asociado en forma significativa al desarrollo de complicaciones metabólicas en los pacientes infectados por el VIH/SIDA.

MATERIAL Y METODOS

Diseño: Estudio de Cohorte

Composición de la cohorte: niños infectados por el VIH/SIDA que son atendidos en la Clínica de Inmunodeficiencias (CLINDI) del Hospital Infantil de México Federico Gómez. La entrada a la cohorte se producirá en el momento en que los pacientes inicien tratamiento anti-retroviral, ya sea con inhibidores de proteasa más análogos de nucleótidos, o bien, solo con nucleótidos.

Criterios de inclusión: pacientes de 0 a 17 años 11 meses infectados por el VIH según la definición de caso y que se encontraban por recibir tratamiento anti-retroviral bajo supervisión del CLINDI del Hospital Infantil de México.

Criterios de exclusión: pacientes infectados por el VIH que ya se encontraban recibiendo esquemas de tratamiento que incluían inhibidores de proteasa, previo al inicio del estudio.

Pacientes que se encontraban recibiendo esteroides en los últimos seis meses o con tumoraciones malignas

Criterios de eliminación: pacientes que cumplieran con los requisitos de los criterios de inclusión pero que por algún motivo fue imposible continuar su seguimiento, ya sea por abandono de tratamiento o por tener un expediente incompleto..

Pacientes que debieron recibir tratamiento a base de esteroides en algún momento del seguimiento.

Métodos:

Los pacientes fueron captados de la consulta regular de la Clínica de Inmunodeficiencias del Hospital Infantil de México, toda vez que cumplieran con los criterios de inclusión. Los pacientes debían contar con el diagnóstico reciente y definitivo de infección por VIH/SIDA. Previo al inicio de tratamiento, los pacientes fueron evaluados en búsqueda de alteraciones morfológicas, especialmente en búsqueda de alteraciones en la distribución de grasa corporal. Fueron registrados el peso, la talla y el índice de masa corporal, posterior a lo cual, los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a uno de dos grupos, uno de ellos incluía análogos de nucleótidos más un IP y el otro solamente nucleótidos. Se registró cuidadosamente la fecha de inicio y el tipo de tratamiento asignado a cada paciente. En forma concomitante con los estudios de laboratorio necesarios para el seguimiento de su patología de base (indicados por el CLINDI), se les tomaron muestras sanguíneas para la determinación de colesterol, triglicéridos, glucemia en ayunas, amilasa, y además, con el propósito de descartar la presencia de miopatía relacionada al empleo de IP, se les hicieron determinaciones de creatinfosfokinasa (CPK). Las muestras fueron tomadas al inicio del tratamiento y a los 3,6,9 y 12 meses posteriores al inicio de la terapia. Todos estos estudios fueron realizados en el laboratorio clínico del Hospital Infantil de México. Para todas las determinaciones se emplearon reactivos de la marca IL Test (Lexington, MA. USA). Las determinaciones de colesterol, triglicéridos y CPK, se llevaron a cabo mediante métodos enzimáticos de rutina. Para la determinación de la glucemia se empleó un método colorimétrico enzimático. Para la amilasa se empleó el método de multiheptaóxido-PNP bloqueada (también de

IL Test).

Cada una de las variables fue registrada en el formato de captación diseñado ex profeso para este propósito. El seguimiento de la cohorte continuó de esta manera hasta completar 12 meses posteriores al inicio de la terapia. Toda la información fue incluida en una base de datos de Microsoft Excel 2000 y posteriormente fue analizada mediante el programa estadístico SPSS versión 10.0

Análisis estadístico:

Los resultados fueron colectados en una base de datos en Excel de Microsoft Office 2000. Para llevar a cabo el análisis, se usó el paquete estadístico SPSS versión 10.0. Se efectuó un análisis descriptivo de todas las variables mediante las medidas de tendencia central y de dispersión adecuadas a la distribución de la muestra. Para probar nuestra hipótesis, se empleó una prueba no paramétrica, dado que se tenían menos de 30 pacientes en cada grupo de tratamiento y las variables no observaron una distribución normal. En este caso, se utilizó la suma de rangos de Wilcoxon.

Definición operacional de variables

Edad. Se define como la extensión de tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de cada paciente hasta el momento actual. Se mide en meses o años. Variable cuantitativa, continua y de razón.

Peso. Se define como la magnitud con que un cuerpo es atraído por la fuerza de gravedad de la tierra. Se mide en Kilogramos. Variable de tipo cuantitativo, continua y de razón.

Índice de masa corporal. se define como la relación entre el peso y talla del paciente por unidad de superficie. No tiene unidades. Se expresa como un porcentaje. Es una variable cuantitativa, continua y de razón.

Dislipidemia. Se denomina a cualquier alteración en los valores normales de los lípidos presentes

en el suero. Variable cualitativa o nominal

Hipertrigliceridemia: se considera como hipertrigliceridemia a la presencia de un nivel de triglicéridos mayor a 120 mg/dl.²⁶ Es una variable de tipo cuantitativo, continua y de razón.

Hipercolesterolemia: se le denomina a la presencia de un nivel de colesterol mayor a 200 mg/dl en el suero.²⁶ Es una variable de tipo cuantitativo, continua y de razón.

CPK: enzima presente en las células musculares cuya elevación es indicativa de daño del músculo esquelético. Sus valores normales van de 0 a 130 U/L (SI).²⁶ Es una variable cuantitativa, continua y de razón.

Hiperamilasemia: La amilasa es una enzima pancreática que se usa en forma generalizada como prueba de detección selectiva en el diagnóstico de pancreatitis aguda. Se considera que existe hiperamilasemia cuando sus niveles rebasan los rangos normales que van de 0 a 130 U/L (SI).²⁶ Es una variable de tipo cuantitativo, continua y de razón.

Hiperglucemia: se considera cuando los niveles de glucosa sérica en ayunas son iguales o mayores a 126 mg/dl. Es una variable de tipo cuantitativo, continua y de razón.

RESULTADOS

Se estudiaron 44 pacientes con una edad promedio de 44.2 meses (rango 4 – 130 meses). El peso al momento del ingreso tuvo una media de 15 Kg \pm 6.3 Kg (IC 95%, 13.1 – 16.9 Kg). La talla tuvo un valor medio de 95.7 cm \pm 18.7 cm (IC 95%, 90.0 – 101.5). Se midió el índice de masa corporal cuyo valor al ingreso tuvo una media de 15.64 \pm 1.49 (IC 95%, 15.1-16.1). (Cuadro 1) Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos de tratamiento. El primer grupo recibió solamente análogos de nucleótidos más un inhibidor de proteasa (Ritonavir). El segundo grupo recibió solamente nucleótidos. No encontramos diferencias en los niveles de colesterol entre ambos grupos previo al inicio del tratamiento (Wilcoxon, $p > 0.05$). La media para el grupo tratado con IP fue de 154.9 mg/dl (IC 95%, 135 – 173 mg/dl) vs. mg/dl (IC 95%, 134 – 171) en el

en el suero. Variable cualitativa o nominal

Hipertrigliceridemia: se considera como hipertrigliceridemia a la presencia de un nivel de triglicéridos mayor a 120 mg/dl.²⁶ Es una variable de tipo cuantitativo, continua y de razón.

Hipercolesterolemia: se le denomina a la presencia de un nivel de colesterol mayor a 200 mg/dl en el suero.²⁶ Es una variable de tipo cuantitativo, continua y de razón.

CPK: enzima presente en las células musculares cuya elevación es indicativa de daño del músculo esquelético. Sus valores normales van de 0 a 130 U/L (SI).²⁶ Es una variable cuantitativa, continua y de razón.

Hiperamilasemia: La amilasa es una enzima pancreática que se usa en forma generalizada como prueba de detección selectiva en el diagnóstico de pancreatitis aguda. Se considera que existe hiperamilasemia cuando sus niveles rebasan los rangos normales que van de 0 a 130 U/L (SI).²⁶ Es una variable de tipo cuantitativo, continua y de razón.

Hiperglucemia: se considera cuando los niveles de glucosa sérica en ayunas son iguales o mayores a 126 mg/dl. Es una variable de tipo cuantitativo, continua y de razón.

RESULTADOS

Se estudiaron 44 pacientes con una edad promedio de 44.2 meses (rango 4 – 130 meses). El peso al momento del ingreso tuvo una media de 15 Kg \pm 6.3 Kg (IC 95%, 13.1 – 16.9 Kg). La talla tuvo un valor medio de 95.7 cm \pm 18.7 cm (IC 95%, 90.0 – 101.5). Se midió el índice de masa corporal cuyo valor al ingreso tuvo una media de 15.64 \pm 1.49 (IC 95%, 15.1-16.1). (Cuadro 1) Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos de tratamiento. El primer grupo recibió solamente análogos de nucleótidos más un inhibidor de proteasa (Ritonavir). El segundo grupo recibió solamente nucleótidos. No encontramos diferencias en los niveles de colesterol entre ambos grupos previo al inicio del tratamiento (Wilcoxon, $p > 0.05$). La media para el grupo tratado con IP fue de 154.9 mg/dl (IC 95%, 135 – 173 mg/dl) vs. mg/dl (IC 95%, 134 – 171) en el

grupo de nucleótidos. (Cuadro 2)

Se excluyeron cuatro casos debido a que tenían cifras de colesterol elevadas previo al inicio de la terapia. Tres casos más fueron excluidos, debido que no se contaba con determinaciones de colesterol sérico previo al inicio del tratamiento, por lo tanto, no podíamos establecer una asociación con los IP. De los 37 casos incluidos en el análisis, 19 recibieron triple esquema, incluyendo un IP (AZT, RTC y Ritonavir), y 18 recibieron doble esquema con nucleótidos. La distribución por sexo se muestra en la Figura 1. Se encontró un incremento altamente significativo en los valores de colesterol en el grupo que recibió el IP, en comparación con el que no lo recibió (Cuadro 3 y Figura 2), observándose una media de colesterol a los 12 meses de seguimiento de 191.7 mg/dl en el grupo de IP contra 136.3 mg/dl en el grupo de nucleótidos ($p < 0.001$). La comparación de medias y el valor de p se obtuvieron empleando la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Se empleo esta prueba no paramétrica debido a que se tenía menos de 30 observaciones en cada uno de los grupos (19 pacientes en el grupo de IP y 18 en el de nucleótidos), además de que los datos obtenidos no tenían una distribución normal (se tenía la presencia de un sesgo hacia la derecha dado por los casos de hipercolesterolemia).

Se encontraron seis casos de hipercolesterolemia (definida por la presencia de dos o más determinaciones de colesterol sérico ≥ 200 mg/dl)²⁶ en el grupo que recibió al IP en comparación con ningún caso observado en el grupo de nucleótidos (30% vs. 0 %, $p < 0.05$ con corrección de Yates). Cuadro 4

No encontramos alteraciones en los niveles de triglicéridos (valores normales menores a 120 mg/dl)²⁶. La media observada para éstos al inicio del tratamiento fue de 96.3 mg/dl vs. 106.1 a los 12 meses de seguimiento (Wilcoxon, $p > 0.05$). Tampoco se encontraron alteraciones al inicio ni a los 12 meses de tratamiento en los niveles de glucemia (85.1 mg dl vs. 89.3 mg/dl, $p > 0.05$), ni en los niveles de amilasa (59.4 U/L vs. 63.2 U/L, $p > 0.05$). (Cuadro 2).

Con respecto a CPK, la media de los valores séricos al inicio del tratamiento fue de 24.1 U/L y después de 12 meses de tratamiento se incrementó a 69.1 U/L, lo cual dio un valor de p altamente

significativo (Wilcoxon, $p < 0.001$). No se demostraron diferencias significativas entre los niveles de CPK de los pacientes que recibieron IP en comparación con los que recibieron nucleótidos ($p > 0.05$). Se encontraron 2 casos de elevación en las cifras de CPK (2 determinaciones o más mayores a 180 U/L)²⁶ en el grupo tratado con IP (a partir de valores iniciales en rangos normales), contra ningún caso en el grupo tratado con nucleótidos. Sin embargo, al hacer el análisis utilizando un método exacto (distribución binomial), el valor de p no fue significativo ($p > 0.05$), por lo que no puede atribuirse al IP la elevación en las cifras de CPK de estos dos pacientes.

No se encontraron alteraciones sugestivas de lipodistrofia como son acúmulo de grasa en cara, cuello y tronco..

DISCUSIÓN

Los pacientes tratados con anti-retrovirales frecuentemente desarrollan alteraciones metabólicas durante el transcurso de la terapia. Dichas alteraciones son más frecuentes en aquellos que reciben inhibidores de proteasa dentro de sus esquemas de tratamiento. Las anomalías más frecuentemente asociadas a los IP incluyen: hiperlipidemia, hiperglucemia secundaria a resistencia a la insulina y una redistribución de la grasa corporal denominada lipodistrofia.^{6,10-20} Se han reportado además miopatía, acidosis láctica y en raras ocasiones pancreatitis.^{15,16}

Los resultados obtenidos por nuestro estudio demuestran un incremento significativo en los niveles de colesterol a partir de las cifras basales. Estos resultados concuerdan con los datos reportados en adultos por Keith⁶ y Carr²². Este último, por su parte, demuestra un incremento altamente significativo en los niveles de colesterol en los pacientes adultos que recibían IP, en comparación con los que no los recibían ($p = 0.0001$). En la revisión llevada a cabo por Keith y colaboradores, se encontraron 41 casos (33%) de hiperlipidemia de 124 pacientes tratados con IP. De éstos, 15 tenían una media de colesterol de 245 mg/dl y los restantes 26 tuvieron una media de 347 mg/dl.⁶

La patogénesis de la hipercolesterolemia asociada al empleo de inhibidores de proteasa no ha

significativo (Wilcoxon, $p < 0.001$). No se demostraron diferencias significativas entre los niveles de CPK de los pacientes que recibieron IP en comparación con los que recibieron nucleótidos ($p > 0.05$). Se encontraron 2 casos de elevación en las cifras de CPK (2 determinaciones o más mayores a 180 U/L)²⁶ en el grupo tratado con IP (a partir de valores iniciales en rangos normales). contra ningún caso en el grupo tratado con nucleótidos. Sin embargo, al hacer el análisis utilizando un método exacto (distribución binomial), el valor de p no fue significativo ($p > 0.05$), por lo que no puede atribuirse al IP la elevación en las cifras de CPK de estos dos pacientes.

No se encontraron alteraciones sugestivas de lipodistrofia como son acúmulo de grasa en cara, cuello y tronco..

DISCUSIÓN

Los pacientes tratados con anti-retrovirales frecuentemente desarrollan alteraciones metabólicas durante el transcurso de la terapia. Dichas alteraciones son más frecuentes en aquellos que reciben inhibidores de proteasa dentro de sus esquemas de tratamiento. Las anomalías más frecuentemente asociadas a los IP incluyen: hiperlipidemia, hiperglucemia secundaria a resistencia a la insulina y una redistribución de la grasa corporal denominada lipodistrofia.^{6,10-20} Se han reportado además miopatía, acidosis láctica y en raras ocasiones pancreatitis.^{15,16}

Los resultados obtenidos por nuestro estudio demuestran un incremento significativo en los niveles de colesterol a partir de las cifras basales. Estos resultados concuerdan con los datos reportados en adultos por Keith⁶ y Carr²². Este último, por su parte, demuestra un incremento altamente significativo en los niveles de colesterol en los pacientes adultos que recibían IP, en comparación con los que no los recibían ($p = 0.0001$). En la revisión llevada a cabo por Keith y colaboradores, se encontraron 41 casos (33%) de hiperlipidemia de 124 pacientes tratados con IP. De éstos, 15 tenían una media de colesterol de 245 mg/dl y los restantes 26 tuvieron una media de 347 mg/dl.⁶

La patogénesis de la hipercolesterolemia asociada al empleo de inhibidores de proteasa no ha

sido completamente aclarada hasta el momento actual. Aunque el Ritonavir inhibe a la isoforma CYP3A4 del citocromo P450, crucial en el metabolismo de los lípidos, no existe aún evidencia definitiva de que la inhibición de esta enzima sea la causante del incremento en los niveles de colesterol.¹⁶ Recientemente se ha citado también que los IP pueden alterar la estructura o función del factor de transcripción denominado receptor activado proliferador de peroxisomas (PPAR- γ), el cual interviene directamente en el metabolismo de los lípidos, favoreciendo la lipogénesis y la maduración de los adipocitos. Las alteraciones en este factor podrían llevar a una elevación anormal de las cifras de colesterol y triglicéridos, al disminuir la captación celular de estos últimos a partir de las lipoproteínas, sin embargo, hasta el momento esto no ha sido completamente estudiado, y por lo tanto, el mecanismo involucrado en la hiperlipidemia permanece sin dilucidar.^{6,22}

En el trabajo de Markowitz, se observó un incremento de hasta un 200 % en los niveles de triglicéridos, en dos tercios de los pacientes que habían recibido Ritonavir en sus esquemas de tratamiento. Keith⁶ y Carr²² encontraron también un incremento sustancial en el nivel de triglicéridos en los pacientes tratados con IP. El mecanismo involucrado en el desarrollo de la hipertrigliceridemia no está aún claro, aunque se citan, al igual que en la génesis de la hipercolesterolemia, alteraciones en la función citocromo P450 y en el PPAR- γ .⁶ A diferencia de lo citado por Markowitz, Keith y Carr, nosotros no encontramos alteraciones en los triglicéridos de los pacientes tratados con IP. Tampoco se encontraron alteraciones en los niños tratados solo con nucleótidos. La razón por la cual no encontramos anomalías en las cifras de triglicéridos podría radicar en el hecho de que el tiempo necesario para la inducción de hipertrigliceridemia es mayor que el requerido para el desarrollo de hipercolesterolemia. Por lo tanto, se deberá seguir monitorizando periódicamente los niveles de triglicéridos, ante el riesgo de una eventual elevación de sus niveles.

Varios trabajos publicados recientemente reportan la presencia de hiperglucemia asociada al empleo de inhibidores de proteasa.^{4,19,22} El mecanismo involucrado es la presencia de una resistencia a la acción de la insulina. En nuestra cohorte no tuvimos ningún caso de hiperglucemia durante el periodo de seguimiento (12 meses), ni en el grupo de niños tratados con

IP, ni tampoco en el grupo tratado con nucleótidos. El mecanismo sugerido para el desarrollo de esta resistencia tampoco ha sido completamente aclarado. Se cree que debido a la alta afinidad de los IP por el sitio catalítico Asp-Thr-Gly de la proteasa de VIH, pudiera desarrollarse un proceso de mimetismo molecular y esto llevar al enlace de los IP a cierta proteína humana análoga, cuya alteración llevaría a un mecanismo de transducción defectuoso para la insulina.²² De esta forma se vería afectada la expresión hacia la superficie celular de los transportadores de glucosa GLUT-4, dando lugar al desarrollo de la resistencia a la acción de la insulina. No obstante, hasta el momento esto no ha sido extensamente estudiado y se requerirá del desarrollo de ensayos clínicos para establecer la patogénesis detallada de esta alteración.

No encontramos alteraciones en los niveles de amilasa (ni tampoco datos clínicos en relación al desarrollo de pancreatitis). Perry y colaboradores han descrito la presencia de pancreatitis en un paciente tratado con el IP Ritonavir.¹⁶ La patogénesis parece estar relacionada al desarrollo de hipertrigliceridemia severa, más que a un efecto tóxico directo del IP sobre el tejido pancreático. De hecho el cuadro del paciente reportado mejoró notablemente al disminuir los niveles de triglicéridos. Hasta el momento actual, son muy pocos los casos documentados en la literatura y se asume que la pancreatitis es una rara complicación de los pacientes tratados con IP.

Con respecto a la CPK, se observó una elevación sustancial en la media de sus valores tras doce meses de tratamiento, en comparación con la media encontrada previo al inicio de los anti-retrovirales. Sin embargo aunque la diferencia fue altamente significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0.001$), los valores a los doce meses post-tratamiento estuvieron aún dentro de rangos normales y, por el momento clínicamente no tienen la misma relevancia. Probablemente, al igual que lo que sucede con los triglicéridos, el tiempo necesario para la inducción de miopatía sea mayor al periodo de seguimiento de nuestro estudio, por lo que se deberá continuar la determinación periódica de los niveles de CPK y, en caso de encontrar niveles por encima de rangos normales, recurrir a estudios más específicos como la electromiografía y eventualmente la toma de biopsia de músculo.

No encontramos alteraciones en relación al desarrollo de lipodistrofia, es necesario sin embargo

continuar la evaluación periódica de la distribución de la grasa corporal en estos niños, mediante una exploración física acuciosa con medición de pliegues cutáneos a intervalos regulares. Hasta el momento no conocemos el tiempo requerido para la aparición de la lipodistrofia en los pacientes tratados con IP, ya que no hay datos publicados en la literatura médica acerca de esta complicación en población pediátrica.

Considerando que actualmente la mayoría de pacientes infectados por el VIH están recibiendo ya IP, enfrentamos ahora nuevos retos de tratamiento, sobre todo, tomando en cuenta que debido a la letalidad de la infección, deberán seguir expuestos crónicamente a estos agentes. Debemos establecer un seguimiento muy estrecho de estos niños, con vigilancia especial en el consumo de colesterol y ácidos grasos saturados en la dieta. Eventualmente, se podría recurrir al empleo de fármacos del tipo de los fibratos, ácido nicotínico y, probablemente en casos severos, al uso de inhibidores de la hidroximetilglutaril CoA reductasa, para frenar la producción endógena de colesterol. Sin embargo, debemos recordar que la experiencia para el tratamiento de las hiperlipidemias es aún limitada en niños y, los efectos de la mayoría de los medicamentos empleados para su tratamiento, no han sido extensamente estudiados en población infantil, por lo que se deberán tomar las reservas necesarias y establecer un plan de consenso para el manejo de los casos detectados, particularmente, los casos más severos con cifras de colesterol mayores a 300 mg/dl. Finalmente se debe enfatizar que es necesario realizar el perfil completo de lípidos para determinar que tipo de colesterol se encuentra más elevado (HDL, VLDL, LDL, Quilomicrones), y la relación que guardan los niveles de LDL con el colesterol-HDL, con el objetivo de establecer el riesgo cardiovascular de estos niños y normar la terapéutica apropiada en cada caso.

CONCLUSIONES

- Existe una asociación estadísticamente significativa entre el empleo de IP y el desarrollo de hipercolesterolemia en los niños infectados por el VIH, atendidos en el CLINDI del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- No se encontraron alteraciones en los niveles de triglicéridos de estos pacientes durante el

continuar la evaluación periódica de la distribución de la grasa corporal en estos niños, mediante una exploración física acuciosa con medición de pliegues cutáneos a intervalos regulares. Hasta el momento no conocemos el tiempo requerido para la aparición de la lipodistrofia en los pacientes tratados con IP, ya que no hay datos publicados en la literatura médica acerca de esta complicación en población pediátrica.

Considerando que actualmente la mayoría de pacientes infectados por el VIH están recibiendo ya IP, enfrentamos ahora nuevos retos de tratamiento, sobre todo, tomando en cuenta que debido a la letalidad de la infección, deberán seguir expuestos crónicamente a estos agentes. Debemos establecer un seguimiento muy estrecho de estos niños, con vigilancia especial en el consumo de colesterol y ácidos grasos saturados en la dieta. Eventualmente, se podría recurrir al empleo de fármacos del tipo de los fibratos, ácido nicotínico y, probablemente en casos severos, al uso de inhibidores de la hidroximetil glutaril CoA reductasa, para frenar la producción endógena de colesterol. Sin embargo, debemos recordar que la experiencia para el tratamiento de las hiperlipidemias es aún limitada en niños y, los efectos de la mayoría de los medicamentos empleados para su tratamiento, no han sido extensamente estudiados en población infantil, por lo que se deberán tomar las reservas necesarias y establecer un plan de consenso para el manejo de los casos detectados, particularmente, los casos más severos con cifras de colesterol mayores a 300 mg/dl. Finalmente se debe enfatizar que es necesario realizar el perfil completo de lípidos para determinar que tipo de colesterol se encuentra más elevado (HDL, VLDL, LDL, Quilomicrones), y la relación que guardan los niveles de LDL con el colesterol-HDL, con el objetivo de establecer el riesgo cardiovascular de estos niños y normar la terapéutica apropiada en cada caso.

CONCLUSIONES

- Existe una asociación estadísticamente significativa entre el empleo de IP y el desarrollo de hipercolesterolemia en los niños infectados por el VIH, atendidos en el CLINDI del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- No se encontraron alteraciones en los niveles de triglicéridos de estos pacientes durante el

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

periodo de seguimiento (12 meses), probablemente secundario a que el tiempo para la inducción de hipertrigliceridemia sea mayor al periodo de seguimiento.

- No se encontraron alteraciones en los niveles de glucemia y amilasa en los pacientes tratados con anti retrovirales (tanto IP como nucleótidos).
- Se deberá continuar el seguimiento de estos pacientes, ya que debido a la letalidad de esta infección, seguirán expuestos en forma crónica a los IP.
- Los hallazgos de este estudio plantean nuevos retos para el tratamiento de estos pacientes, dada la limitada experiencia que existe en el tratamiento de la hipercolesterolemia en los niños, y sobre todo, tomando en cuenta que deberán seguir recibiendo a los IP por mucho tiempo debido a la letalidad de la infección por el VIH.
- Se deberán establecer las medidas preventivas y/o terapéuticas para evitar el desarrollo de complicaciones macrovasculares, que afectarían notablemente la calidad y expectativa de vida de estos niños en el corto plazo.
- Este trabajo representa el primer estudio llevado a cabo en México, que estudia las alteraciones metabólicas asociadas al empleo de inhibidores de proteasa en pacientes pediátricos infectados por el VIH.

BIBLIOGRAFIA

1. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Eng J Med* 1981;305:1425-31.
2. Watkins BA, Klotman ME, Gallo RC. Human Immunodeficiency Viruses En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R Ed. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone. New York NY. USA 1995; Vol 2:1590-1606.
3. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Infants, Children and Adolescents with HIV infection. Antiretroviral therapy and medical management of pediatric HIV infection. *Pediatrics* 1998;102(suppl):1005-62.
4. Bernasconi E. Metabolic Effects of Protease Inhibitor Therapy. *AIDS reader* 1999;9(4):254-269.
5. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and Saquinavir Combination Therapy for the Treatment of HIV Infection. *AIDS* 1999; 13:213-24.
6. Keith H, Melroe H, Huebsch J, et al. Severe Premature Coronary Artery Disease with Protease Inhibitors. *Lancet* 1998;351:1328
7. Danner SA, Carr A, Leonard J, et al. Safety, pharmacokinetics and preliminary efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 1995;333:1528-1533
8. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997;337:725-733
9. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000;283:381-390.
10. Viraben R, Aquilina C. Indinavir- associated lipodystrophy. *AIDS* 1998;12:F37-39
11. Markowitz M, Saag M, Powderly WG, et al. A preliminary study of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995;333:1534-1539.
12. Thomas JC, Lopez-Virella MF, Del Bene VE, Cervený JD, Taylor KB. Use of fenofibrate in the management of protease inhibitor-associated lipid abnormalities. *Pharmacotherapy* 2000;20(6):727-34
13. Miller M. The epidemiology of triglyceride as a coronary artery disease risk factor. *Clin*

Cardiol 1999;22(suppl II):II-1-6

14. National Cholesterol Education Panel. Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). *Circulation* 1994;90:1329-1445
15. Danesh J, Collins R. Chronic infections and coronary artery disease: is there a link? *Lancet* 1997;350:430-36.
16. Perry RC, Cushing HE, Deeg MA, Prince MJ. Ritonavir, Triglycerides, and pancreatitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:161-62.
17. Di Perri G, Del Bravo P, Concia E. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998;339(11):773-74.
18. Henry K, Melroe H, Huebsch J, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors (letter). *Lancet* 1998;351:1328.
19. Lumpkin MM. Reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for the treatment of Human Immunodeficiency Virus infection. SFDA Public Health Advisory; 11 June 1997.
20. Schmitz Pfeiffer C, Browne CL, Oakes ND, et al. Alterations the expression and cellular localization of protein kinase isozymes ϵ and θ are associated with insuline resistance skeletal muscle of the high-fat-fed rat. *Diabetes* 1999;46:169-178.
21. Jenkins AB, Storlien LH, Chisholm DJ, Kraegen EW. Effects of nonesterified fatty acid availability on tissue-specific glucose utilization in rats in vivo. *J Clin Invest* 1988;82:293-99.
22. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-F58.
23. Abhimanyu Garg. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000;108:143-152
24. Cutler DL, Kaufmann S, Freidenberg GR. Insulin-resistance diabetes mellitus and hypermetabolism in mandibuloacral dysplasia: a newly recognized form of partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1056-1061.
25. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. "búfalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351:867-870.
26. Lundberg GD. SI Unit implementation – The Next sep. *JAMA* 1988;260:73-76.

Distribución por género

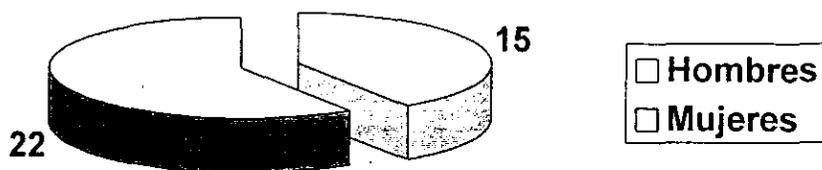


FIGURA 1. Distribución por género del total de la cohorte

VARIABLE	MEDIA	IC 95%
EDAD (MESES)	44.2 ± 9.2	41.4 – 46.9
PESO (Kg)	15.0 ± 6.3	13.1 – 16.9
TALLA (cm)	95.7±18.7	90.0 – 101.5
INDICE MASA CORPORAL	15.6±1.5	15.1 – 16.1

Cuadro 1. Características de la cohorte al inicio del tratamiento

VARIABLE	INICIO TX	3 M	6 M	9 M	12 M
Triglicéridos (mg/dl)	130.2 ±20.1	147.2 ± 21.1	101.3 ±16.4	105.3 ±17.2	106.1 18.3
Glucemia (mg/dl)	85.1 ±12.3	85. ±13.24	88.2 ±15.2	89.4 ±17.3	89.3 ±17.5
Amilasa (U/L)	59.4 ±18.4	58.1 23.2	51.6 24.1	53.6 20.3	63.2 26.2
CPK (U/L)	24.0 ±10.2	78.8 ±29.3	51.5 ±20.7	79.1 ±27.6	69.1 ±23.8

Cuadro 2. Medias (\pm DE) para triglicéridos, Glucemia, CPK y amilasa durante el seguimiento. Las medias son las de ambos grupos en conjunto (IP y nucleótidos).

Tratamiento	Inicio	3 m	6 m	9 m	12 m
IP	154.9 ± 54.9	176.9 ± 57.7	184.0 ± 62.9	172.1 ± 67.4	191.7 ± 60.8
Nucleótidos	153.1 ± 39.3	163.6 ± 40.4	170.7 ± 56.6	152.8 ± 30.9	136.3 ± 24.7
p	> 0.05 (NS)	> 0.05 (NS)	< 0.05 (S)	< 0.01 (S)	< 0.001 (AS)

Cuadro 3. Se muestra un claro incremento a través del tiempo, en la media de colesterol (\pm DE) medido en mg/dl, en los pacientes tratados con IP con respecto los que recibieron solo nucleótidos. Se puede observar una diferencia altamente significativa entre los grupos a los 12 meses posteriores a la terapia. NS: no significativa; S: significativo; AS: altamente Significativa

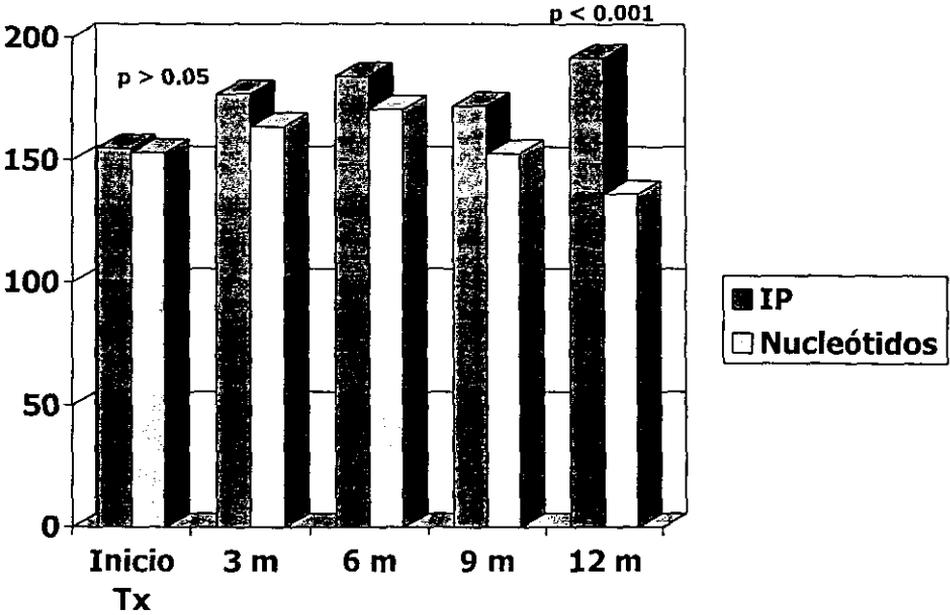


FIGURA 2 Evolución del colesterol a través del tiempo de seguimiento. Se observa que al inicio del tratamiento no hay diferencia estadística entre ambos grupos de tratamiento. Al final de los 12 meses existe una notoria diferencia con una p altamente significativa.

VARIABLE	IP	Nucleótidos	p
COLESTEROL ≥ 200 mg/dl	6 (31.5%)	0	< 0.05
COLESTEROL < 200 mg/dl	13 (68.5%)	18 (100%)	--
TOTAL	19	18	

Cuadro 4. Se encontraron 6 casos de hipercolesterolemia en el grupo de IP vs. 0 en el grupo de nucleótidos ($p < 0.05$, estadísticamente significativa).

VARIABLE	INICIO TX	12 M	p
Triglicéridos (mg/dl)	130.2 ± 20.1	106.1 ± 18.3	> 0.05 (NS)
Glucemia (mg/dl)	85.1 ± 12.3	89.3 ± 17.3	> 0.05 (NS)
Amilasa (U/L)	59.4 ± 18.4	63.6 ± 26.2	> 0.05 (NS)
CPK (U/L)	24.0 ± 10.2	69.1 ± 23.8	< 0.001 (AS)

Tabla 3. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de triglicéridos, amilasa, y glucemia. Con respecto a CPK la diferencia encontrada fue altamente significativa, desde el punto de vista estadístico, más no desde el punto de vista clínico.

ANEXO I
FORMATO DE CAPTACIÓN:

Datos generales:

Nombre: _____ Registro: _____

Fecha de nacimiento: _____ Fecha del Dx de infección por VIH: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Forma de contagio: _____

Peso: _____ Kg. Talla: _____ cm Índice Masa Corporal: _____

¿Ha recibido previamente anti-retrovirales? Sí: _____ No: _____

¿Cuenta en este momento con enfermedades sistémicas graves como infecciones por agentes oportunistas o bien tiene alguna tumoración maligna secundaria a la infección por el VIH?

Sí: _____ No: _____ En caso afirmativo describa: _____

Grupo de tratamiento al que fue aleatorizado:

Nucleótidos más Inhibidor de Proteasa () Solo Nucleótidos ()

Describe medicamentos y dosis: _____

Fecha de Inicio de tratamiento: _____

Variable	Inicio del Tx	3 m	6 m	9 m	12 m
Colesterol (mg/dl)					
Triglicéridos (mg/dl)					
Glucemia en ayunas (mg/dl)					
Amilasa (U/L)					
CPK (U/L)					

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto de investigación:

Alteraciones Metabólicas Asociadas al Empleo de Inhibidores de Proteasa en una Cohorte de Pacientes Pediátricos Infeccionados por el VIH

Introducción:

Se le ha pedido que su paciente participe en un estudio de investigación que pretende demostrar el desarrollo de ciertas alteraciones secundarias al tratamiento con los medicamentos llamados inhibidores de proteasa. Estas alteraciones incluyen el aumento de los niveles de colesterol y otros tipos de lípidos (grasas presente en la sangre) llamados triglicéridos, además de la elevación de otras sustancias como la amilasa, cuya elevación es indicativa de una probable pancreatitis (proceso grave caracterizado por una inflamación del páncreas); y la CPK, que indica daño de los músculos. Los resultados de este estudio son muy importantes ya que permitirán detectar estas alteraciones a tiempo y establecer un tratamiento oportuno en su paciente, así como prevenir el desarrollo de las mismas en otros niños en situación similar.

Propósito del estudio:

Determinar las principales alteraciones, relacionadas al uso de inhibidores de proteasa, que se presentan en los niños infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) que son atendidos en la Clínica de Inmunodeficiencias (CLINDI) del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Beneficios:

Los resultados pueden beneficiar a su paciente y a muchos otros niños, ya que de demostrarse dichas alteraciones podríamos tratarlas en forma oportuna, evitando que éstas pudieran llegar a progresar tanto que ocasionaran una alteración seria en la calidad de vida de su niño.

Confidencialidad.

Ningún paciente será identificado en publicación o reporte que resulte de este estudio.

Riesgos:

Los riesgos que pueden derivarse de la toma de muestras sanguíneas son mínimos, y no representan ningún riesgo o peligro para la vida de su paciente.

Participación:

Su participación es voluntaria. Puede rehusarse a participar o suspender su participación en cualquier momento durante la duración de este estudio, sin penalización o pérdida de los beneficios a los que es Usted acreedor en este centro hospitalario.

En caso de que Usted tenga más preguntas durante el curso de este estudio sobre la investigación, puede dirigirse al Departamento de Epidemiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez o al teléfono 5228-9917 Ext. 1140 con el Dr. Víctor Hugo Linares o con el Dr. José Juan Morales Aguirre en la Clínica de Inmunodeficiencias (CLINDI) al tel. 5228-9917 Ext. 1446.

Confirmando que he sido informado sobre los aspectos del estudio por los médicos responsables Dres. Carlos Avila, Victor Hugo Linares y José Juan Morales. Entiendo sus explicaciones y mis preguntas han sido contestadas por lo que decido participar en forma voluntaria.

Nombre del paciente _____

Nombre y firma del responsable _____ Fecha _____

Nombre del testigo _____

Firma del testigo _____ Fecha _____

Nombre del testigo _____

Firma del testigo _____ Fecha _____