

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

“PREVALENCIA DE ALTERACIONES METABÓLICAS EN NIÑOS
INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA CON
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
“FEDERICO GÓMEZ”.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. IRENE GUADALUPE SOTO OCHOA.

DIRECTOR DE TESIS: DR. JOSE JUAN MORALES AGUIRRE.
ASESOR DE TESIS: DRA. CLAUDIA PATRICIA VILLALOBOS ACOSTA.
ASESOR DE TESIS: DR. MIGUEL CASHAT CRUZ.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



**“PREVALENCIA DE ALTERACIONES METABÓLICAS EN NIÑOS
INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA CON
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
“FEDERICO GÓMEZ”.**

T E S I S

2004

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN

PEDIATRIA MÉDICA

PRESENTA

DRA. IRENE GUADALUPE SOTO OCHOA.

DIRECTOR DE TESIS:
DR. JOSE JUAN MORALES.

ASESOR DE TESIS:
DRA. PATRICIA VILLALOBOS

ASESOR DE TESIS:
DR. MIGUEL CASHAT CRUZ.

DEDICATORIA

A Dios por permitirme concluir esta nueva meta y sobreponerme a las adversidades

A mi familia por que gracias a su apoyo incondicional he logrado llegar hasta este punto

A mis amigos por alentarme a seguir, por hacerme ver el lado brillante de las cosas

A mi hermana Isabel porque aunque no esté ya aquí, el pensar en ella en los momentos difíciles me daba fuerza para cumplir mi promesa

A los niños del Hospital Infantil y su familia, por darnos cada día un ejemplo de vida y fe, por impulsarnos a seguir trabajando por ellos, nuestra recompensa su amor a la vida.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Irene Guadalupe

Soto Ochoa

FECHA: 5 abril 2004

FIRMA: 

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	5
INTRODUCCIÓN.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	9
OBJETIVOS.....	9
POBLACIÓN.....	10
LUGAR.....	10
METODOLOGÍA.....	10
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	10
TIPO DE ESTUDIO.....	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	11
DEFINICIONES OPERACIONALES.....	11
ASPECTOS ÉTICOS.....	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	22
ANEXOS.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	30-32

ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

El pronóstico a corto y moderado plazo para los niños infectados con VIH ha mejorado notablemente desde la introducción de terapia antirretroviral altamente activa, los niños viven con un mejor control viral, mayor cuenta de CD4 y pocas infecciones oportunistas, sin embargo los efectos secundarios observados en adultos también se han reportado en niños, quienes tendrán una exposición más prolongada al tratamiento (1). Es importante determinar la prevalencia de alteraciones metabólicas en los niños con VIH con terapia antirretroviral porque la mayoría de los estudios al respecto se han realizado en adultos y pocos en niños y es importante por las diferencias evidentes entre ambos grupos étnicos.

Los efectos secundarios de la terapia antirretroviral a largo plazo, descritos en niños incluyen el síndrome de lipodistrofia, toxicidad mitocondrial y osteopenia.

La prevención y el tratamiento de los efectos adversos farmacológicos han pasado a constituir objetivos principales del manejo clínico de los pacientes infectados por el VIH. Limitar la toxicidad del tratamiento antirretroviral es un aspecto fundamental para conseguir una supresión viral mantenida.

Tratamiento antirretroviral

Los medicamentos antirretrovirales que se utilizan para el manejo de la infección por VIH, pertenecen a tres grupos principales (2):

1. Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos a nucleósidos (ITRAN)
Incluyen: Zidovudina (AZT), Didanosina (DDI), Lamivudina (3TC), Estavudina (D4T), Zalcitabina (ddC) y abacavir (ABC).
2. Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos a nucleósidos (ITRNN)
Son: Nevirapina (NVP), Efavirenz (EFV) y delavirdina (DLV).
3. Inhibidores de la proteasa (IP)
Incluyen Nelfinavir (NFV), Ritonavir (RTV), Amprenavir (AMP), Lopinavir/ritonavir (Kaletra), Indinavir (INV), Saquinavir (SQV).

La recomendación actual en cuanto al tratamiento antirretroviral en niños es la combinación de 2 ITRAN más 1 IP para el manejo inicial de la infección VIH (3-4).

A continuación describimos las principales alteraciones metabólicas observadas en pacientes infectados por VIH expuestos a tratamiento antirretroviral.

Síndrome de lipodistrofia

Desde 1996 se reconoció el síndrome de lipodistrofia asociado a VIH su definición es controversial y su etiología aun desconocida, incluye redistribución grasa, alteraciones metabólicas de hiperlipidemia y resistencia a la insulina. Recientemente el síndrome de lipodistrofia se ha reportado en niños (5,6). Una estimación de su prevalencia en adultos va de un rango de 2 a 84% en adultos (7) y de 1-43% (8) en niños con VIH, como reflejo de la carencia de definiciones estandarizadas para caracterizar dicho síndrome. El incremento de la grasa visceral se ha asociado claramente con el incremento de riesgo de enfermedades de las arterias coronarias así como a resistencia a la insulina (9-10). Esos cambios predisponen a futuras enfermedades cardiovasculares y a diabetes mellitus tipo 2.

El estadio de la infección por VIH puede tener un impacto en los efectos metabólicos de la terapia antirretroviral. Antes de la disponibilidad de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA), la elevación de triglicéridos se observó frecuentemente en la enfermedad avanzada por VIH. Los cambios en los niveles séricos de los lípidos y la glucosa ocurren tempranamente después del inicio de la terapia y antes de desarrollar cambios morfológicos. Los agentes antirretrovirales se usan en combinación y es posible que los efectos metabólicos de las drogas pueden cambiar en presencia de otras.

Las dislipidemias reportadas incluyen aumento del colesterol total, LDL (lipoproteínas de baja densidad), triglicéridos y disminución de la HDL (colesterol, lipoproteínas de alta densidad). Aunque antes de la disponibilidad de los antirretrovirales se asoció la disminución de HDL y el incremento de triglicéridos, a la infección por VIH (11). Con el advenimiento de los inhibidores de proteasa incremento la prevalencia de dislipidemia y se hizo más pronunciada con incremento de LDL y triglicéridos (12). Se han reportado trastornos en el metabolismo de lípidos en niños y adolescentes infectados por VIH, pero la literatura es escasa y referente a dislipidemia en adultos. En un estudio pediátrico 39 pacientes se evaluaron para anomalías metabólicas y cambios morfológicos (13), se encontró hipercolesterolemia en 18% de esa cohorte e hipertrigliceridemia en 13%. La frecuencia de dislipidemia fue mayor si además existía redistribución grasa. La terapia con inhibidores de proteasas se ha asociado frecuentemente con dislipidemias en niños y adultos con VIH (14,15). Las guías para iniciar tratamiento con agentes reductores de lípidos en pacientes pediátricos esta poco claro.

Hiperglucemia y resistencia a la insulina se han reportado en niños infectados por VIH. En una cohorte de 39 pacientes pediátricos todos tuvieron una curva de tolerancia a la glucosa y prueba rápida de glucosa sanguínea normales. Aunque se observó que en pacientes con cambios morfológicos en el habitus corporal los

valores encontrados fueron el doble (13). Y se encontró que 3 adolescentes con cambios morfológicos manifestaron resistencia a la insulina.

HIPERLACTATEMIA

La hiperlactatemia o toxicidad mitocondrial también ha ocurrido en la población pediátrica. Hay varios reportes preocupantes acerca de los niños expuestos pero no infectados que desarrollaron hiperlactatemia desde la exposición in útero a NRTIS. Un estudio prospectivo examinó el lactato seriado en 25 niños hijos de madre en tratamiento con NRTIS, 92% tuvo lactato elevado (16) y 35% tuvo lactato mayor de 5 mmol. La mayoría fueron asintomáticos y la hiperlactatemia se resolvió en todos los casos dentro de los primeros 6 meses de vida. Un aspecto importante de la academia láctica en los niños es su potencial efecto sobre el crecimiento lineal. Se necesitan estudios prospectivos para determinar efectos de la acidemia asintomática crónica.

OSTEOPENIA

También se ha reportado disminución de la densidad ósea y desacople en la reabsorción y resorción ósea en niños infectados por VIH, pero aún son limitados los datos.

Efectos de los agentes antirretrovirales en los lípidos (Estudios en adultos)

Inhibidores de la proteasa (IP) Han sido los medicamentos más frecuentemente asociados a las alteraciones lipídicas tales como elevación de triglicéridos, colesterol y redistribución grasa (17-20). En un estudio donde se utilizó lopinavir/ritonavir como tratamiento antirretroviral en pacientes vírgenes a terapia se observó un incremento promedio en el colesterol total de 49mg/dL y en triglicéridos de 111mg/dL a las 48 semanas de seguimiento; es de hacer notar que hasta el 27% de los sujetos con triglicéridos basales <250mg/dL experimentaron un incremento a >400mg/dL, y hasta el 32% de sujetos con colesterol basal <200mg/dL incrementaron a >240mg/dL (21).

En la misma línea, datos preliminares de un estudio de fase 3 que compara lopinavir/ritonavir con nelfinavir (Abbott M98-863) se demostró un incremento en los triglicéridos (97 vs 60 mg/dL) en el brazo de lopinavir/ritonavir, con menos impacto en el colesterol total (59 vs 53 mg/dL) (22). En otro estudio fase 2, que comparó Atazanavir vs Nelfinavir, se observó un mayor incremento de los lípidos a la semana 24 en el brazo de Nelfinavir (23), estos resultados sugieren que los efectos en los lípidos pueden ser variables y no extenderse a todos los miembros de inhibidores de la proteasa. Kumar y cols (24) reportan los resultados de un estudio prospectivo comparando los efectos lipídicos de 3 regímenes de tratamiento en 258 pacientes vírgenes. Los brazos del estudio fueron Zidovudina/Lamivudina/Abacavir vs Zidovudina/Lamivudina/Nelfinavir vs Estavudina/Lamivudina/Nelfinavir; después de 48 semanas de seguimiento, se observó un incremento mayor en colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos en los brazos que contenían nelfinavir en comparación con el grupo de triple ITRAN.

Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN)

En un reporte publicado por Doser y cols (25) donde reemplazaron ritonavir (pero no otros IP) por efavirenz se observó una reducción importante en los niveles de triglicéridos a valores previos al inicio de la terapia. En contraste, niveles plasmáticos de colesterol total permanecieron elevados aún cuando el ritonavir u otro IP se reemplazó con efavirenz.

El impacto de Nevirapina en lípidos fue comparado con Indinavir y Lamivudina (3TC) en un ensayo clínico controlado, The Atlantic Study (26). Todos los sujetos recibieron Estavudina (D4T) y Didanosina (DDI) y se aleatorizó el uso de Indinavir, Lamivudina o Nevirapina. Se obtuvieron pruebas basales y a la semana 24 de colesterol total, colesterol de baja densidad (LDL), triglicéridos y colesterol de alta densidad (HDL) en un grupo de 31 pacientes. El colesterol de alta densidad (HDL) incrementó en un 49% en el grupo de nevirapina, comparado con el 16% en los grupos de indinavir y lamivudina.

Gatell y cols, reportaron resultados de un estudio de recambio en los que pacientes con un régimen que incluía IP se aleatorizaron para reemplazar éste por abacavir, nevirapina o efavirenz. A las 48 semanas después del cambio, la proporción de pacientes con triglicéridos >400mg/dL fue mayor en los grupos de efavirenz y nevirapina. Los resultados de este estudio sugieren que abacavir tiene menor impacto en el colesterol total y triglicéridos al compararlo con nevirapina o efavirenz, pero que la elevación del colesterol total que se observa con los ITRNN es una respuesta al incremento del colesterol HDL que no se observa con abacavir.

Mecanismo de los efectos de los antirretrovirales en triglicéridos y colesterol.

Los mecanismos por los cuales los agentes antirretrovirales, y específicamente los IP, causan incrementos en los triglicéridos y colesterol, aún permanecen bajo investigación. Existe una variabilidad inter-paciente en los efectos lipídicos lo cual sugiere que también pueden intervenir otros factores, como predisposición genética. La apolipoproteína E2 está involucrada en el aclaramiento de los triglicéridos. Algunas personas que son homocigotas para el genotipo E2 están predispuestas a desarrollar una forma de hiperlipidemia similar a la observada con los IP. Los pacientes infectados por el VIH quienes son heterocigotos u homocigotos para el genotipo de la apolipoproteína E2 han presentado dramáticos incrementos en niveles de colesterol y triglicéridos cuando reciben terapia con IP (27); sin embargo, la prevalencia del genotipo E2 solo explica una proporción pequeña de casos de hiperlipidemia en la terapia con IP (28).

La apolipoproteína C-III (Apo C-III) es otra lipoproteína involucrada en el metabolismo lipídico que puede tener un papel en la hiperlipidemia de la terapia con IP. Apo C-III es una lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) del colesterol hepático, y un polimorfismo específico en el gen de la Apo C-III está asociado con ciertos tipos de hipertrigliceridemia en la población en general. Fauvel y cols (24), examinaron la distribución de los genotipos de Apo C-III en pacientes infectados

por el VIH que recibían terapia antirretroviral que incluía IP; los portadores de un polimorfismo específico (variante -445C) presentaron niveles bajos de colesterol HDL. El incremento en los niveles plasmáticos de triglicéridos se correlaciona con el número de alelos.

Algunos grupos han investigado los efectos directos de los IP en el metabolismo lipídico *in vitro*. Liang y cols (29) demostraron que el tratamiento con IP en células Hep G2 dirigen una acumulación de Apo B intracelular. Este incremento parece ser debido a la inhibición de la degradación del proteosoma de la nascente Apo B intracelular. La acumulación intracelular de Apo B puede explicar las elevaciones en plasma de los lípidos observada durante la terapia con IP.

La importancia a largo plazo de la hiperlipidemia es que los pacientes afectados, tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares (30) y diabetes mellitus tipo II; además, al relacionarse con alteraciones morfológicas (Síndrome lipodistrófico o redistribución grasa) el impacto psicosocial es muy importante (31) y eventualmente esta situación puede afectar la adherencia a los regímenes antirretrovirales.

El estándar de oro en el tratamiento para infección por VIH serían drogas con pocos efectos secundarios o para un mejor manejo de los efectos indeseables.

JUSTIFICACIÓN

Además de los beneficios que se reportan con el uso de la terapia antirretroviral altamente activa en la disminución de la morbi-mortalidad y mejoría en la calidad de vida, también se describen algunos efectos adversos del tipo metabólico, relacionado con el tipo de medicamentos, especialmente esquemas que incluyen inhibidores de proteasa, y el tiempo de utilización (32-33) sin embargo, estos hallazgos no están bien definidos en niños y desconocemos su impacto a largo plazo; además, hay que considerar que existen pocos reportes en la literatura que hayan evaluado esta relación en la población infantil.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- ❖ Determinar la prevalencia de alteraciones metabólicas en los niños infectados por el VIH con terapia antirretroviral en el hospital Infantil de México.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ❖ Describir la prevalencia de alteraciones metabólicas con diversas terapias antirretrovirales en niños con infección por virus de inmunodeficiencia humana, en el hospital Infantil de México.

POBLACIÓN

- ❖ Niños con infección por VIH/SIDA manejados con terapia antirretroviral por lo menos 6 meses con el esquema indicado.

LUGAR

- ❖ Clínica de Inmunodeficiencias VIH/SIDA, del Hospital Infantil de México, "Federico Gómez".

METODOLOGÍA

Se realizará una revisión de expedientes de los pacientes con infección por VIH/SIDA bajo tratamiento antirretroviral. Se incluirán aquellos pacientes que hayan estado bajo un esquema de terapia antirretroviral altamente activa por al menos 6 meses. Se registrará en la hoja de captura, información correspondiente al esquema antirretroviral altamente activo correspondiente a una evaluación actual. Se obtendrán datos demográficos como edad, género, edad de diagnóstico de la infección por VIH, inicio de tratamiento antirretroviral, duración de la terapia antirretroviral, y la última determinación de laboratorio con una antigüedad menor a 6 meses, que incluya glucemia, colesterol y triglicéridos, electrolitos séricos y pruebas de función hepáticas, y renal .

❖ CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Niños con infección por VIH/SIDA que hayan recibido un esquema de terapia antirretroviral altamente activa por lo menos 6 meses.
2. Edad: 2 a 18 años.
3. Ambos géneros.
4. Expediente completo (deberá incluir: estadio clínico e inmunológico de la enfermedad, tipo de terapia antirretroviral utilizada y tiempo de uso, y determinaciones de glucemia, colesterol, triglicéridos, pruebas de función hepática, renal y electrolitos séricos).

TIPO DE ESTUDIO

- ❖ Transversal, descriptivo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- ❖ Para analizar la diferencia entre los 5 tratamientos para cada una de las variables de laboratorio se realizó un análisis de varianza. Previamente se evaluaron los supuestos del ANOVA, se realizaron 2 test de normalidad de los datos: Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk..

DEFINICIONES OPERACIONALES

- ❖ **Edad:** período de tiempo entre la fecha de nacimiento a la fecha del estudio, determinada en años y meses.
- ❖ **Género:** condición orgánica que distingue a los hombres y a las mujeres, determinado como femenino o masculino.
- ❖ **Estadio de la enfermedad:** Clasificación del estado clínico e inmunológico del paciente con infección por VIH/SIDA, tomando en cuenta la categoría clínica (asintomático, síntomas leves, moderados o graves) y categoría inmunológica (sin supresión, con supresión moderada o severa), de acuerdo a los criterios del CDC (Apéndice 1).
- ❖ **Tratamiento antirretroviral:** uso de cualquier medicamento antirretroviral aprobado para su uso en niños, independientemente del número de fármacos o combinaciones, por más de 6 meses.
- ❖ **Tiempo de exposición a terapia antirretroviral:** cantidad en meses de la exposición a un esquema de medicamentos antirretrovirales.
- ❖ **Alteraciones metabólicas:** Alteraciones en los valores de triglicéridos y/o colesterol a nivel sérico.

Los valores de referencia para determinar hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia se basan en la escala de grados de toxicidad a medicamentos antirretrovirales desarrollado en consenso por el Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocolo 377 (34) y para el resto de las variables se utilizaron los valores de referencia(35); siendo las siguientes:

Tabla1.-

Nivel	Colesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
Grado 0	0-170	0-135
Grado I	171-499	136-749
Grado II	500-749	750-1199
Grado III	>750	>1200

- **Hipercolesterolemia:** el valor sérico de colesterol por arriba de 170 mg/dl.
- **Hipertrigliceridemia:** el valor sérico de triglicéridos por arriba de 135 mg/dl.
- **Hiperglucemia:** el valor sérico de glucosa por arriba de 115mg/dl.
- **Hiperbilirrubinemia:** valor sérico de bilirrubinas totales arriba de 1.8 mg/dl.
- **Albúmina:** se considera valores normales de 3 a 5 gr/dl
- **Proteínas totales:** rango de normalidad de 5 a 8 gr/dl.
- **Deshidrogenasa láctica (DHL):** rango de normalidad en neonatos de 160 – 1500 U/L, en infantes de 150 – 360 U/L, en niños de 150 – 300 U/L y adultos 0 –220 U/L.
- **Fosfatasa Alcalina (FA):** rangos normales de 70 a 280 U/L.
- **Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO):** rangos normales de 20 -65 U/L.
- **Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP):** rangos normales de 0 - 40 U/L.
- **Amilasa:** rango normal de 20 a 120 U/L.
- **Creatin Fosfoquinasa (CPK):** rango de normalidad de 0 – 70 U/L.
- **Sodio (Na):** rango normal de 135-145 mEq/l.
- **Cloro (Cl):** rango normal de 96 – 108 mEq/L.
- **Fósforo (P):** rangos normales de 3.2 a 6.4 mg/dl en niños y 2.7 – 4.5 en adultos.
- **Magnesio (Mg):** valores normales de 1.3 a 2.6 mEq/L.
- **Potasio (K):** valores normales de 3.5 a 5 mEq/L.
- **Acido Úrico:** niños de 2.4 a 6.4, adultos de 3.5 a 7.2 mg/dl.
- **Creatinina (Cr):** valores normales hasta 1.5 mg/dl.
- **Urea:** rango normal de 8 - 23 mg/dl

ASPECTOS ÉTICOS

Es un estudio que no implicó ningún riesgo para los pacientes ya que es de tipo descriptivo por lo que no se realizó ninguna intervención por parte del investigador.

RESULTADOS

Se analizaron **113** niños de 1 a 18 años, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana bajo tratamiento antirretroviral por más de 6 meses, **femeninos 65** y **masculinos 48** y (31.9%) son **menores de 6 años** y (68.1%) son **mayores de 6 años**. En cuanto a los **mecanismos de transmisión** se observó que en el 93% (105 niños) fue vertical, transmisión sexual y transfusional ambos en 2.6% (3 pacientes), y en 2 casos se desconoce el mecanismo de transmisión. Y la edad promedio al diagnóstico fue de 46 meses.

Tabla 2.- En la siguiente tabla se muestran las características generales del estudio:

	GRUPO 1 n=19	GRUPO 2 n=32	GRUPO 3 n=16	GRUPO 4 n=21	GRUPO 5 n=25	GLOBAL n=113
<u>GRUPOS DE EDAD</u>						
LACTANTES	8	0	1	0	3	12
PREESCOLARES	3	8	2	7	4	24
ESCOLARES	6	17	6	13	11	53
ADOLESCENTES	2	7	7	1	7	24
<u>SEXO</u>						
REL (H:M)	(11:8)	(14:18)	(4:12)	(13:8)	(7:18)	(48:65)
<u>TRASMISION VERTICAL</u>	17	28	15	20	25	105
<u>CATEGORIA CLINICA</u>						
N Y A	10	6	8	1	2	27
B	8	20	2	11	15	56
C	1	6	6	9	8	30
<u>CATEGORIA INMUNOLOGICA</u>						
1	7	3	1	3	3	17
2	5	11	6	4	6	32
3	7	18	9	14	16	64
<u>EDAD AL DIAGNOSTICO PROMEDIO (MESES)</u>	21	36	49	39	88	46
<u>RANGO</u>	(1 - 56)	(5 -100)	(10-117)	(4 -105)	(9 -195)	(1 - 195)

Tabla 3.-Las principales alteraciones metabólicas observadas de acuerdo al género se muestran en la siguiente tabla.

	DHL %	CPK %	TRIG %	COLEST %	FA %	AMILASA %	TGO %	TGP %
MASC	85.5	62.5	52.1	52	33. 4	10.5	12. 5	4.2
FEM	81.5	78.5	63	49.2	29. 3	9.2	9.2	7.7

No se observó diferencia entre las alteraciones metabólicas encontradas en los niños estudiados distribuidos de acuerdo a su género.

Tabla 4.-Al agrupar a los pacientes por su clasificación al ingreso se encontraron las siguientes alteraciones metabólicas:

	DHL %ANORMAL	COLEST %	TRIG %	CPK %	FA %	AMILASA %
CLASIF. N y A	66.6%	58.3	58.3	54.1	33.3	20.8
CLASIF. B	83	66	49.2	79.7	37.3	6.7
CLASIF. C	90	36.7	36.7	33.4	23.4	6.7

Al agrupar a los niños con VIH de acuerdo a la clasificación encontrada a su ingreso tampoco hubo diferencias en los hallazgos de laboratorio.

Tabla 5: Al agrupar a los niños infectados por VIH de acuerdo a su edad en lactantes y preescolares (menores de 6 años) y en escolares y adolescentes (mayores de 6 años), se observaron las siguientes alteraciones metabólicas en orden decreciente de frecuencia.

	DHL %	CPK %	AMILASA %	COLEST %	TRIG %	FA %
<6años	80.6	58.3	13.9	55.6	55.6	38.8
>6años	88.3	79.2	8	49.3	44.1	29.8

No se observó diferencia significativa de los resultados de laboratorio alterados al agrupar a los niños de acuerdo a su edad.

Tabla 6: La siguiente tabla muestra los 5 grupos de tratamiento que recibieron los niños estudiados, incluyendo todos al menos un IP (inhibidor de proteasa) y dos ITRAN, sólo el grupo 2 contenía un ITRNN; su frecuencia y la duración del último tratamiento antirretroviral recibido.

<i>Grupos de tratamiento</i>	Frecuencia (núm. de pacientes)	%	Duración de Tx. Promedio en meses (rango)
1. nelfinavir +2 ITRAN	19	16.8	10 (6-20)
2. nelfinavir+efavirenz +2 ITRAN	32	28.3	28 (7-42)
3. ritonavir +2 ITRAN	16	14.2	18 (6-26)
4. ritonavir+saquinavir + 2 ITRAN	21	18.6	31 (7 -47)
5. Kaletra +2 ITRAN	25	22.1	14 (6-36)
total	113	100	20 (6 -47)

Tabla 7: En la siguiente tabla se muestran los hallazgos de laboratorio con respecto a electrolitos séricos, de acuerdo al tipo de tratamiento recibido.

	NA	K	CL	CA	MG	P
GRUPO 1	136.7 (130-141)	4.2 (3.7-5)	101.6 (95-108)	9.2 (8.4-10.5)	2.1 (1.8-2.5)	4.7 (3.7-8.2)
GRUPO 2	137.9 (133-144)	4.2 (3.6-5)	102 (95-108)	9.2 (7.9-11)	2.3 (1.6-4.4)	4.7 (3.6-6.2)
GRUPO 3	138.5 (135-147)	4.2 (3.9-4.8)	102.7 (97-105)	9.1 (8.6-9.5)	2.2 (1.9-3.2)	4.6 (1.3-5.7)
GRUPO 4	138.3 (135-148)	4.3 (3.5-5.5)	102.6 (97-109)	8.9 (5.7-11)	2.3 (1.8-4.6)	4.7 (2.9-6)
GRUPO 5	137.6 (135-144)	4.1 (3.6-5.5)	102.8 (98-107)	9.1 (8.4-11)	2.3 (1.4-4.9)	4.6 (1.8-6.4)
GLOBAL	137.8 (130-148)	4.2 (3.5-5.5)	102.3 (95-109)	9.13 (5.7-11)	2.3 (1.4-4.9)	4.7 (1.3-8.2)

Los resultados de todos los electrolitos muestran valores promedio normales, solamente se observan resultados fuera del rango normal para el **Sodio** en tres pacientes en el grupo 1 y 2 se observa un paciente con valor por abajo del límite normal respectivamente y en el grupo 4 un paciente con valor arriba del percentil 97. El **potasio** se encontró con valores promedio normales en todos los casos. Para el **Cloro** se encontraron en dos pacientes valores abajo del límite normal en el grupo 1 y 2 respectivamente y en otro paciente un valor mayor al límite normal en el grupo 4. Para el **Calcio** se encontraron 2 valores bajos en los grupos 2 y 4. Para el **magnesio** se encontraron 10 resultados anormales todos superiores al límite normal, en los grupos 2, 3, 4 y 5. Para el **fósforo** se encontraron 4 resultados anormales, uno arriba del límite normal en el grupo 1, y por debajo de límite en los grupos 3 y 5.

Tabla 8: En la siguiente tabla se muestran los rangos y valor promedio de los resultados de las pruebas de función renal, de acuerdo al grupo de tratamiento:

FUNCIÓN RENAL	<u>Creatinina</u>	<u>Urea</u>	<u>Acido úrico</u>
GRUPO1	0.6 (0.3-0.9)	12.5 (7-25)	3.8 (1.8-5.7)
GRUPO 2	0.69 (0.5-1.04)	12.5 (7-27)	4 (1.9-6.9)
GRUPO3	0.68 (0.3-1.1)	13.1(6-27)	4.4 (1.6-6.7)
GRUPO4	0.65 (0.3-1.1)	11 (7-24)	3.8 (1.9-5.6)
GRUPO5	0.63 (0.4-0.8)	12 (4-25)	4.3 (1.8-8.3)
GLOBAL	0.66 (0.3-1.1)	12.2 (4-27)	4.1 (1.8-8.3)

Los hallazgos en las pruebas de función renal fueron valores promedio y rangos normales tanto para creatinina como para urea, en todos los grupos. Para el ácido úrico se encontraron valores promedio normales en todos los grupos y 3 resultados alterados por arriba de percentiles normales en los grupos 2, 3 y 5.

Tabla 9: En las siguientes tablas se muestran los resultados de las pruebas de función hepática en promedio y en rangos de acuerdo al grupo de tratamiento recibido:

FUNCIÓN HEPÁTICA	BI	BD	PT	TGO	TGP	AMILASA	GLUC
Grupo 1	0.2 (0.1-0.6)	0.1 (.06-0.2)	7.6 (6.7-9.5)	33 (10-70)	21 (10-39)	58.5 (12-129)	87.8 (63-120)
Grupo 2	0.2 (0-0.6)	0.1 (0-0.8)	7.5 (5.8-8.5)	32.5 (12-109)	22.3 (8-98)	64.2 (20-178)	85.5 (68-139)
Grupo 3	0.3 (0.1-0.8)	0.5 (0.4-0.8)	7.5 (5.2-8.9)	32(9-62)	23.8 (6-76)	83.5 (33-223)	84 (53-118)
Grupo 4	0.3 (0.1-0.8)	0.1 (0.6-0.5)	7.5 (4.3-9.6)	32.9 (14-53)	20.8 (6-42)	73.6 (33-160)	81.7 (50-97)
Grupo 5	0.2 (0.1-0.7)	0.1 (0-0.8)	7.4 (4.3-9.5)	34.2 (20-80)	24.8 (7-64)	60.4 (18-115)	80 (55-120)
Global	0.2 (0-0.8)	0.1 (0-0.8)	7.5 (4.3-9.6)	33 (9-109)	22.5 (6-98)	66.9 (12-223)	83.8 (50-139)

Los hallazgos en las pruebas de función hepática fueron valores promedio normales para todas las pruebas. Para bilirrubinas valores promedio y rangos normales en todos los grupos, para las Proteínas totales se encontraron 2 valores por debajo de límite normal en los grupos 4 y 5. Para la TGO 3 valores por arriba de percentilas normales en los grupos 1, 2 y 5. Para TGP se observaron 7 valores arriba de límite normal en los grupos 2, 3, 4, y 5. Para amilasa el valor promedio fue normal pero se encontraron 10 resultados por arriba de límite normal de los grupos 1 a 4. Para la glucosa se encontraron 4 valores por arriba de límite normal en los grupos 1, 2, 3, y 5.

Tabla 10: Los siguientes hallazgos de laboratorio se agruparon por separado ya que fueron los que observaron mayor alteración en todos los grupos:

	DHL	FA	COLEST	TRIG	CPK
GRUPO 1	404.8 (212-782)	265.5 (104-434)	170 (95-238)	170.3 (57-350)	90.4 (24-171)
GRUPO 2	388.2 (134-539)	258 (57-554)	175 (98-274)	155.5 (48-335)	80 (10-140)
GRUPO 3	402.6 (200-600)	237.4 (61-426)	195.7 (95-316)	156.2 (41-288)	98.2 (11-183)
GRUPO 4	433.4 (214-610)	265 (102-626)	154.5 (86-214)	149.5 (29-508)	98.6 (34-238)
GRUPO 5	380.4 (188-539)	256.7 (92-528)	177.4 (51-264)	131.9 (43-394)	113.4 (33-339)
global	399.7 (134-782)	257.4 (61-626)	173.9 (51-316)	151.7 (29-508)	95.2 (10-339)

Tabla 11: En esta tabla se muestran los porcentajes de las alteraciones metabólicas de acuerdo al grupo de tratamiento, observadas con mayor frecuencia:

LABS. ANORMALES	GRUPO 1 %	GRUPO 2 %	GRUPO 3 %	GRUPO 4 %	GRUPO 5 %	Global %
DHL	73.7	87.5	87.5	81	88	84
CPK	52.6	71.9	81.3	76	84	73.4
COLESTEROL	57.9	48.4	68.8	42.9	48	51.3
TRIGLICERIDOS	57.9	51.6	62.5	38.1	36	47.8
FA	36.9	34.4	18.7	38.1	24	30.9

Se observó para los resultados de DHL que todos los valores promedio fueron mayores del límite normal, y se encontró alterado en todos los grupos desde 73.7% en el grupo 1 hasta 88% en el grupo 5. Para la fosfatasa alcalina todos los valores promedio fueron normales, y se encontró fuera de parámetros en 18.7% hasta 38.1% en los distintos grupos de tratamiento. Para el colesterol se encontraron valores promedio alterados en 4 grupos, y el porcentaje alterado fue de 42.9% para el grupo 4, hasta 68.8% en el grupo 3. Los valores promedio de triglicéridos estuvieron alterados en todos los

grupos de tratamiento, siendo mayor la alteración en el grupo 3 en 62.5% y menor en el grupo 5 en 36%. Para CPK todos los valores promedio fueron superiores al límite normal y el porcentaje de resultados anormales fue mayor para el grupo 5 con 84% y menor para el grupo 1 con 52.6%.

Para analizar la diferencia entre los 5 tratamientos para cada una de las variables de laboratorio se realizó un análisis de varianza. Previamente se evaluaron los supuestos del ANOVA, se realizaron 2 test de normalidad de los datos: Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. En la tabla sig. Vemos los resultados de dichas pruebas para cada variable y los 5 tratamientos.

❖ PRUEBA DE NORMALIDAD

(Tabla12:)

Tests of Normality

ULTIMO TRATAMIENTO		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
DHL	Nelfi mas 2ITRAN	.139	19	.200*	.915	19	.093
	NELFI MAS EFAVI MAS 2ITRAN	.074	30	.200*	.969	30	.541
	RITONAVIR MAS 2ITRAN	.128	16	.200*	.972	16	.834
	RITONAVIR MAS SAQUI MAS 2ITRAN	.162	20	.181	.954	20	.446
	KALETRA MAS 2ITRAN	.084	25	.200*	.971	25	.676
AMILASA	Nelfi mas 2ITRAN	.163	19	.199	.939	19	.316
	NELFI MAS EFAVI MAS 2ITRAN	.168	30	.031	.885	30	.010**
	RITONAVIR MAS 2ITRAN	.196	16	.101	.805	16	.010**
	RITONAVIR MAS SAQUI MAS 2ITRAN	.162	20	.179	.890	20	.029
	KALETRA MAS 2ITRAN	.141	25	.200*	.967	25	.579
COLESTEROL	Nelfi mas 2ITRAN	.175	19	.127	.941	19	.338
	NELFI MAS EFAVI MAS 2ITRAN	.059	30	.200*	.983	30	.900
	RITONAVIR MAS 2ITRAN	.144	16	.200*	.975	16	.887
	RITONAVIR MAS SAQUI MAS 2ITRAN	.152	20	.200*	.927	20	.172
	KALETRA MAS 2ITRAN	.099	25	.200*	.969	25	.619
TRIGLICERIDOS	Nelfi mas 2ITRAN	.158	19	.200*	.908	19	.071
	NELFI MAS EFAVI MAS 2ITRAN	.184	30	.011	.921	30	.038
	RITONAVIR MAS 2ITRAN	.109	16	.200*	.969	16	.784
	RITONAVIR MAS SAQUI MAS 2ITRAN	.180	20	.090	.840	20	.010**
	KALETRA MAS 2ITRAN	.151	25	.144	.843	25	.010**
CPK	Nelfi mas 2ITRAN	.187	19	.080	.912	19	.084
	NELFI MAS EFAVI MAS 2ITRAN	.138	30	.152	.959	30	.386
	RITONAVIR MAS 2ITRAN	.152	16	.200*	.971	16	.824
	RITONAVIR MAS SAQUI MAS 2ITRAN	.203	20	.030	.860	20	.010**
	KALETRA MAS 2ITRAN	.218	25	.004	.800	25	.010**

*. This is a lower bound of the true significance.

**.. This is an upper bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Se observó que en la prueba para DHL y colesterol con los 5 grupos de tratamiento hubo normalidad ya que los valores de P en las 2 pruebas y para todos los tratamientos fueron mayores de 0.05. Para amilasa, triglicéridos y CPK se observó que en las 2 pruebas la mayoría de los valores de P fueron

mayores de 0.05, sólo para 2 tipos de tratamiento en cada variable el valor de P fue de 0.1 pero esto se presentó solo en la prueba de Shapiro – Wilk, por lo que fue posible realizar el análisis de varianza para cada una de estas cinco variables estudiadas.

❖ **PRUEBA DE HOMOGENEIDAD DE VARIABLES**
(tabla 13:)

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
DHL	.880	4	108	.479
AMILASA	.937	4	106	.445
COLESTEROL	.324	4	107	.861
TRIGLICERIDOS	.858	4	107	.492
CPK	1.562	4	108	.190

Se cumplen los 2 supuestos más importantes del ANOVA: distribución normal de los datos y homogeneidad de varianzas.

❖ **ANÁLISIS DE VARIANZA**
(tabla 15:)

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
DHL	Between Groups	38042.764	4	9510.691	.857	.493
	Within Groups	1199027	108	11102.099		
	Total	1237069	112			
AMILASA	Between Groups	7877.290	4	1969.323	1.785	.137
	Within Groups	116937.8	106	1103.187		
	Total	124815.1	110			
COLESTEROL	Between Groups	16192.242	4	4048.060	1.822	.130
	Within Groups	237680.9	107	2221.316		
	Total	253873.1	111			
TRIGLICERIDOS	Between Groups	17255.139	4	4313.785	.587	.673
	Within Groups	786001.9	107	7345.812		
	Total	803257.0	111			
CPK	Between Groups	16535.571	4	4133.893	1.948	.108
	Within Groups	229215.9	108	2122.369		
	Total	245751.5	112			

Existen diferencias entre los valores promedio encontrados para DHL, fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos y CPK en cada uno de los grupos de tratamiento estudiados, como se puede observar en las gráficas de medias (ver gráfico 1), pero tales diferencias mínimas. Se realizaron 5 análisis de varianza, los valores de P no fueron significativos para ninguno de los ANOVA. Si hay diferencias que se pueden observar en las gráficas de varianza (ver gráfico 2), pero como los valores de P fueron mayores de 0.05 se concluye que las diferencias de medias para cada una de las variables no son estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio analizó la prevalencia de alteraciones metabólicas en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, que recibieron terapia antirretroviral, distribuidos en cinco grupos de tratamiento, donde todos los grupos incluían al menos un inhibidor de proteasas y dos ITRAN, y un grupo incluía además un ITRNN.

No encontramos alteraciones significativas en los resultados de laboratorio de pruebas de función renal, electrolitos, bilirrubinas y glucosa en los niños estudiados, para ninguno de los grupos de tratamiento.

Nosotros encontramos en nuestro estudio que el mayor porcentaje de laboratorio alterado fue para deshidrogenasa láctica en 73.7 a 88%, seguido por la creatinfosfoquinasa alterada en 52.6 a 84%, de acuerdo al grupo de tratamiento recibido y no encontramos referencias de alteraciones en estas pruebas en la literatura.

Encontramos alteraciones en el colesterol desde 42.9 hasta 68.8%, con valor promedio y rango de 173 (51-316), y en triglicéridos de 36 a 62.5% con valor promedio y rango de 151.7 (29-508); similar en porcentaje de alteración, a lo que se muestra por otros autores (Amaya, Kozinetz, M. W. Kline (6) estudiaron 40 niños con VIH que recibieron terapia antirretroviral combinada, donde 90% recibió un IP, encontraron 68% hipercolesterolemia, 28% de hipertrigliceridemia, con valores promedio y rangos para colesterol 215 (171-273) y para triglicéridos 271 (155-587), pero comparado con este estudio los valores promedio de colesterol y triglicéridos encontrados en nuestros niños fueron menores. Nuestros resultados también fueron similares a los encontrados por (Lainka et al, (36) en un estudio alemán comparando 37 niños que recibieron 2 tratamientos, uno contenía un IP y otro no, en los que recibieron IP se encontró hipercolesterolemia en 47% e

hipertrigliceridemia en 65%; donde sus valores promedio y rangos se acercaron más a los de nuestro estudio, para colesterol 235 (+- 71), y para triglicéridos 156 (+- 89). Y en un estudio de McComsey et al (37) de 17 niños con VIH con tratamiento con IP por 20 semanas en promedio, donde se sustituyó el IP por efavirenz, al inicio del estudio antes de recibir efavirenz se encontró 29% de hipercolesterolemia y 71% de hipertrigliceridemia.

Todos los niños con alteraciones en colesterol y triglicéridos se encontraron dentro del grado I de toxicidad de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, similar a lo que ocurrió en estudios de otros autores (Amaya, Kline et al)(6).

Los resultados de este estudio revelan que los valores promedio de los laboratorios estudiados en los niños infectados por VIH con tratamiento antirretroviral no varían importantemente con los diferentes tipos de tratamiento recibido, de manera que no hay diferencia en recibir cualquiera de los 5 tipos de tratamiento analizados en este estudio, a los niños infectados con VIH en cuanto a las alteraciones encontradas.

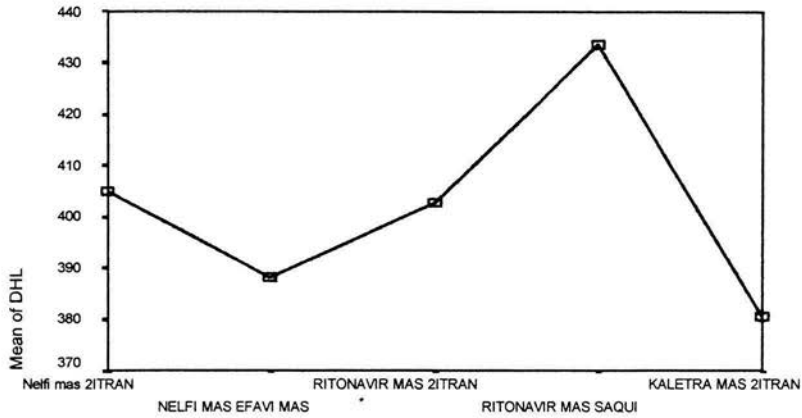
CONCLUSIONES

1. Los pacientes que reciben terapia antirretroviral altamente activa muestran alteraciones metabólicas en los niveles de colesterol en 51.3%.
2. Los pacientes que reciben terapia antirretroviral altamente activa muestran alteraciones metabólicas en los niveles de triglicéridos en 47.8%.
3. Los pacientes que reciben terapia antirretroviral altamente activa muestran alteraciones metabólicas en los niveles de DHL en 84%.
4. Los pacientes que reciben terapia antirretroviral altamente activa muestran alteraciones metabólicas en los niveles de Fosfatasa Alcalina en 30.9%.
5. Los pacientes que reciben terapia antirretroviral altamente activa muestran alteraciones metabólicas en los niveles de CPK en 73.4%.
6. No se observó diferencia en las alteraciones metabólicas (frecuencias) entre los distintos grupos de tratamiento antirretroviral.
7. Son necesarios más estudios pediátricos para precisar los efectos de las alteraciones metabólicas que se pueden desarrollar a largo plazo en los pacientes bajo terapia antirretroviral.

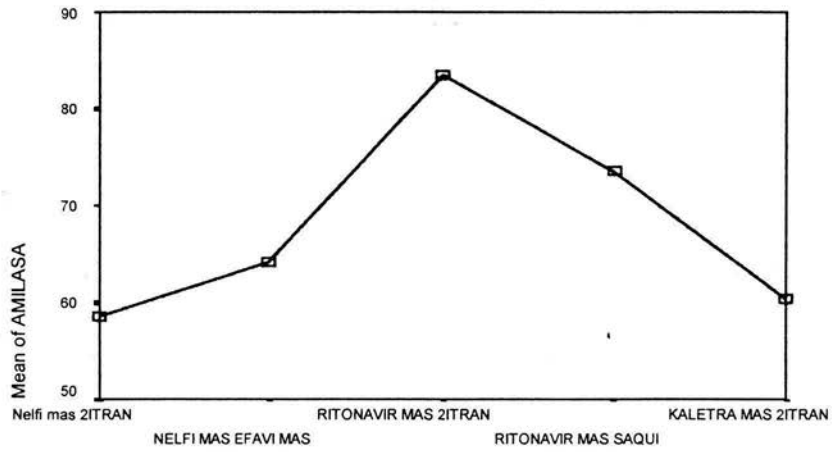
ANEXOS

ANEXO 1:

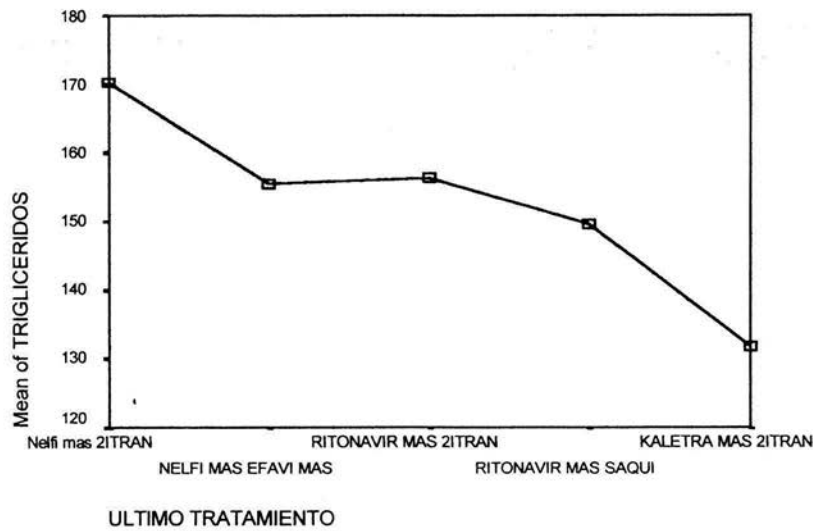
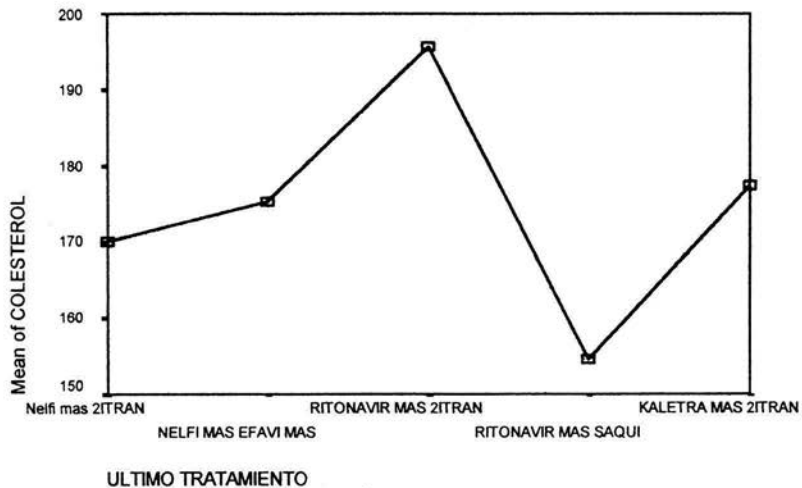
Gráficos de medias

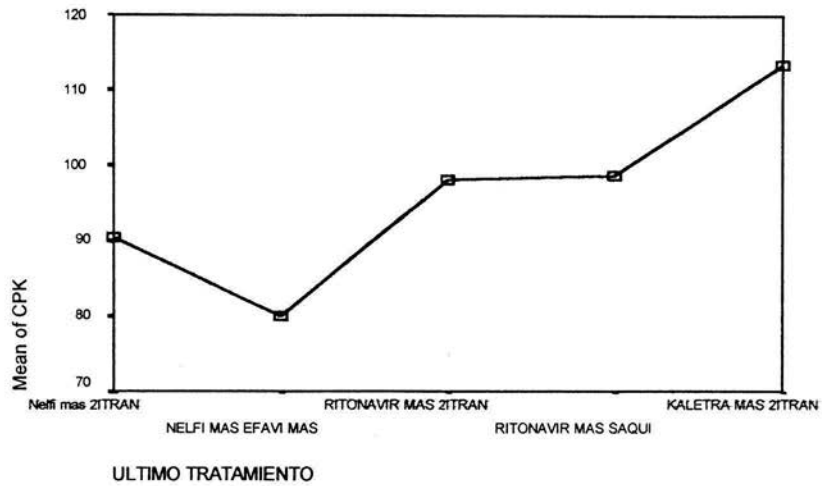


ULTIMO TRATAMIENTO



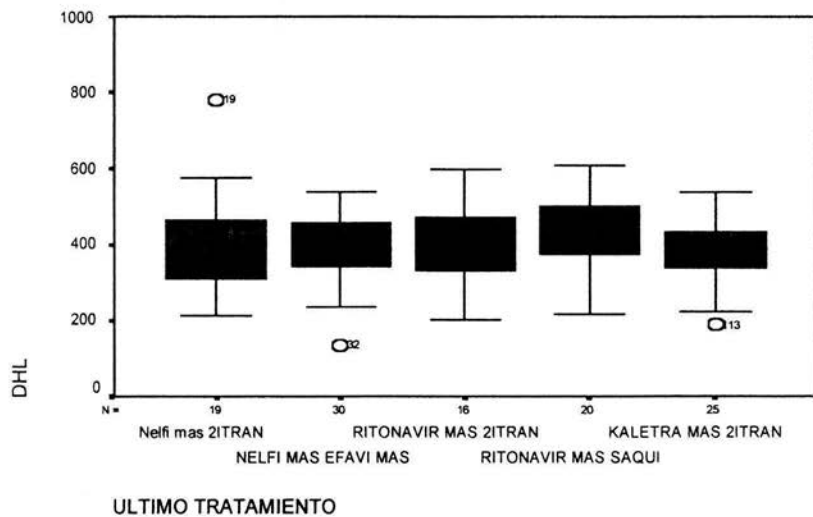
ULTIMO TRATAMIENTO

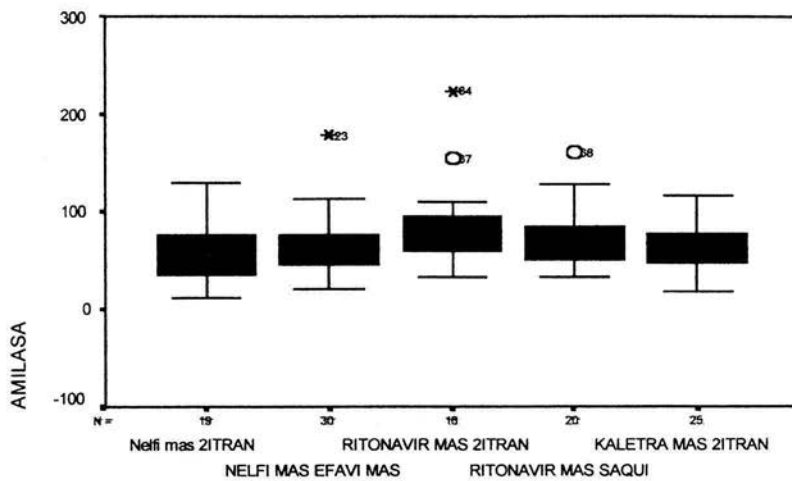




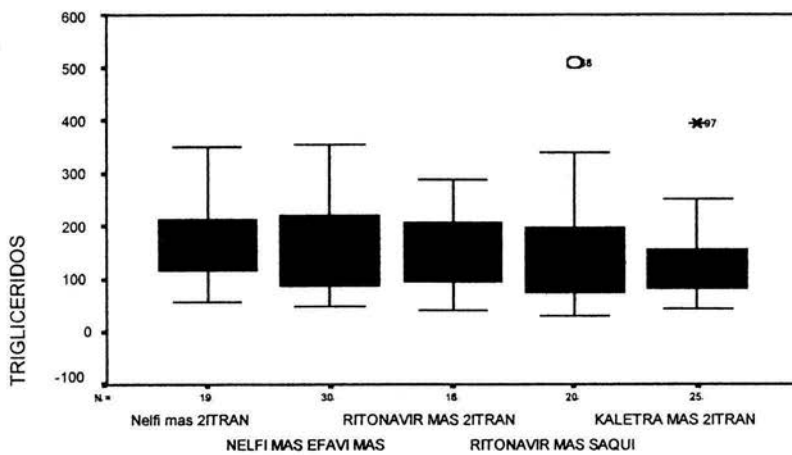
ANEXO 2:

Gráficos de Varianza



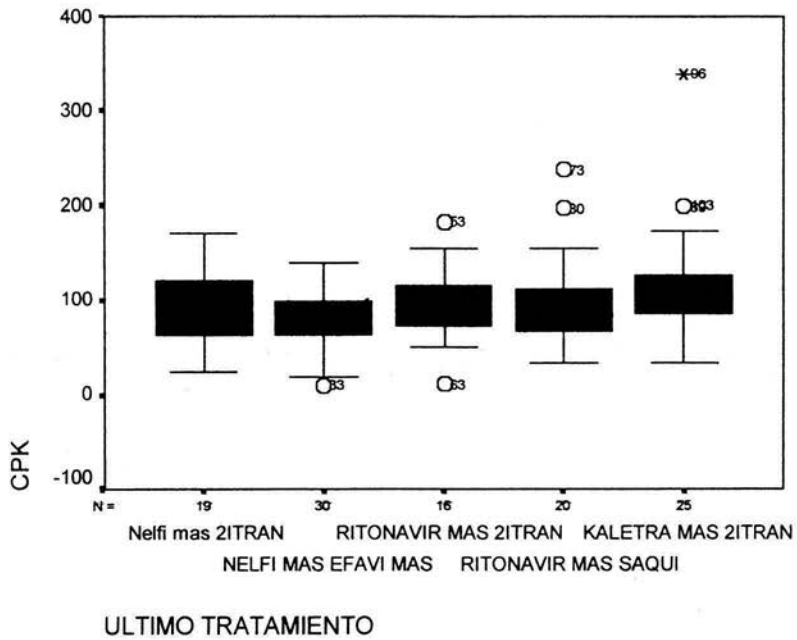


ULTIMO TRATAMIENTO



ULTIMO TRATAMIENTO

Gráfico de varianza



HOJA DE CAPTURA

Hoja de captura de información

Nombre:

Registro:

Edad:

Fecha de nacimiento:

Género:

Fecha de diagnóstico Infección por VIH/SIDA:

Antecedentes:

Mecanismo de transmisión:

Clasificación al ingreso:

Tratamiento recibidos:

Tx 1	Medicament o	Medicament o	Medicament o	Medicament o	Tiempo (meses)
Tx 2	dosis	Medicament o	Medicament o	Medicament o	Tiempo (meses)
Tx 3	Medicament o	Medicament o	Medicament o	Medicament o	Tiempo (meses)
Tx 4	Medicament o	Medicament o	Medicament o	Medicament o	Tiempo (meses)
Tx 5	Medicament o	Medicament o	Medicament o	Medicament o	Tiempo (meses)

Determinaciones de laboratorio:

	fecha	Resultados
BI		
BD		
ALB		
GLOB		
PT		
DHL		
FA		
TGO		
TGP		
AMILASA		
COLESTEROL		
TG		
GLICEMIA		
CPK		
NA		
CL		
CA		
P		
MG		
K		
AC URICO		
Cr		
UREA		

BIBLIOGRAFÍA

1. Ethan G. Leonard, MD and Grace A. Mccomsey. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:77_84.
2. The Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children convened by the National Pediatric and Family HIV Resource Center. Guidelines for the use of antiretroviral agents in paediatric HIV infection. Dec 14, 2001.
3. Miller KD, Jones E, Yanonsky JA, Shnakar R et al. Visceral abdominal-fat accumulation associated with the use of indinavir. *Lancet*
4. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 1997;277:1962-9.
5. Babl FE, Regan AM, Pelton SI. Abnormal body-fat distribution in HIV-1-infected children on antiretrovirals. *Lancet* 1999;353:1243-4.
6. Amaya RA, Kozinetz CA, McMeans A, Schwarzwald H, Kline MW. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:405-10.
7. Thiebaut R, Daucourt V, Mercie P, et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999: Groupe d'Epidemiologie Clinique du Syndrome d'Immunodeficiency Acquis en Aquitaine. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1482-7.
8. Brambilla P, Bricalli D, Sala N, et al. Highly active antiretroviral-treated HIV infected children show fat distribution changes even in absence of lipodystrophy. *AIDS* 2001;15:2415-22.
9. Larsson B, Svardssudd K, Welin L, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J Clin Res Ed* 1984;288 1401 - 4.
10. Walton C, Lees B, Crook D, et al. Body fat distribution, rather than overall adiposity, influences serum lipids and lipoprotein in healthy men independently of age. *Am J Med* 1995; 99: 459 -64.
11. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, et al. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:27 - 31.
12. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:35 -43.
13. Jaquet D, Levine M, Ortega-Rodriguez et al. Clinical and Metabolic presentation of lipodystrophic syndrome in HIV-infected Children. *AIDS* 2000;14:2123-8.
14. Lee C, Johann-Liang R. Hypercholesterolemia and protease inhibitors in HIV- infected pediatric population. In: 37th Annual Meeting of the

- Infectious Disease Society of America, Philadelphia, September 7 to 10, 1999. Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 1999.
15. Melvin A, Lennon S, Mohan K, Purnell J. Blood Lipid levels and body composition in HIV infected children treated with protease inhibitors (abstract 66). In: Seventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 2, 2000.
 16. Alimenti A, Ogilvie G, Burdge D, Money D, Forbes J. Lactic acidemia in infants exposed to perinatal antiretroviral therapy (abstract 113). In: Ninth Conference on Retroviruses and Opportunistic infections, Seattle, February 24 a 28, 2002.
 17. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia, and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12(Suppl):F51-8.
 18. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, et al. Diagnosis, prediction, an natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-9.
 19. Ruiz L, Negro E, Domingo P, Paredes R, et al. Simplificación del tratamiento antirretroviral con nevirapina en pacientes con experiencia en inhibidor de proteasa y lipodistrofia asociada al VIH. *JAIDS* 2001, 27:229-36.
 20. Qayish RB, Rublein J, Wohl D. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *Pharmacotherapy* 2000; 20(1):13-22.
 21. Murphy RL, Brun S, Hicks C, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 weeks results. *AIDS*. 2001; 15:F1-F9.
 22. Bernstein B, Moseley J, King M, et al. Safety of Kaletra™: results from phase II and III clinical trials. Program and abstracts of The 1st IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment; July 8-11, 2001; Buenos Aires, Argentina. Abstract 525.
 23. Cahn P, Percival L, Phanuphak P, et al. Phase II 24-week data from study AI424-008: Comparative results of BMS-232632, stavudine, lamivudine as HAART for treatment-naive HIV-infected patients. Program and abstracts of The 1st IAS Conference on HIV pathogenesis and Treatment; July 8-11, 2001; Buenos Aires, Argentina. Abstract 5.
 24. Kumar P, Rodriguez-French A, Thompson M, et al. Prospective study of hyperlipidemia in ART-naive subjects taking Combivir/abacavir (COM/ABC), COM/nelfinavir (NFV), or stavudine (d4T/lamivudine (3TC)/NFV (ESS40002). Program and abstracts of the 9th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002; Seattle, Washington. Abstract 33.
 25. Doser N, Sudre P, Telenti A, et al. Persistent dyslipidemia in HIV-infected individuals switched from protease inhibitor-containing regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 26: 389-90.
 26. Van der Valk M, Gisolf EJ, Reiss P, et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors

- are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS*. 2001; 15: 847-55.
27. Grunfeld C, Doerrier W, pang M, et al. Abnormalities of apolipoprotein E in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82: 3734-40.
 28. Shahmanesh M, Jalee H, DeSilva Y, et al. Protease inhibitor related type III hyperlipoproteinaemia is common and not associated with apolipoprotein-E E2/E2 phenotype. *Sex Transm Infect*. 2001; 77:283-6.
 29. Liang JS, Distler O, Cooper Da, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med*. 2001;7:1327-31.
 30. Mary-Krause M, Cotte L, Partisani M, Simon A, et al. Impact of treatment with protease inhibitor on myocardial infarction occurrence in HIV-infected men (Abstract 657). In: Eighth conference on retroviruses and opportunistic infections, Chicago, February 4 to 8, 2001. Foundation for retrovirology and human health, 2001.
 31. Collins E, Wagner C, Walmsley S. Psychosocial impact of the lipodystrophy syndrome in HIV infection. *AIDS Reader* 2000;10:546-51.
 32. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *EuroSIDA Study Group. Lancet* 1998; 352: 1725-30.
 33. Paredes R, Muñoz J, Díaz I, Domingo P. Tratamiento de la lipodistrofia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin Barc* 2001; 116:469-75.
 34. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377. version 3.06-1-99.
 35. George K. Siberry MD. Robert Iannone MD, the Harriet Lane, Mosby, 25th ed., 119-126.
 36. Elke Lainka, Selda Oezbek, M. Falck, Ndagijimana, Nihues, marked dyslipidemia in human immunodeficiency virus-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Pediatrics* vol. 110 No.5 Nov 2002, pp. e 56.
 37. Grace McComsey, N. Bhumbra, Jen Fu Ma, and Ana Alvarez, Impact of protease inhibitor substitution with Efavirenz in HIV- infected children: results of the first pediatric Switch Study. *Pediatrics* Vol.111 No.3 March 2003, pp. e275-e281.