



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**ENFERMEDADES DEL SISTEMA ENDOCRINO EN NIÑOS
INFECTADOS CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA**

**PRESENTA:
DR. IÑAKI GONZÁLEZ BAQUÉ**

**TUTORA:
DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA**



CIUDAD DE MÉXICO, 2019



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

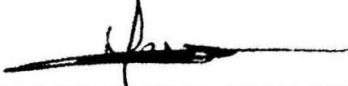
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**ENFERMEDADES DEL SISTEMA ENDOCRINO EN NIÑOS INFECTADOS CON
EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**




DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Pediatría



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
Jefe del Departamento de Pre y Postgrado del Instituto Nacional de Pediatría



DR. CARLOS RÓBLES VALDÉS
Profesor Titular del Curso de Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de
Pediatría. UNAM



DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA
Tutora de Tesis

RESUMEN ESTRUCTURADO

Título	Enfermedades del Sistema Endocrino en Niños Infeccionados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana
Autor / Tutor	Dr. Iñaki González Baqué / Dra. Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela
Introducción	Existen aproximadamente 2.1 millones de niños viviendo con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) a nivel mundial. La terapia antiviral altamente efectiva (TARAE), ha logrado disminuir de manera dramática la mortalidad relacionada a VIH tanto en niños como en adultos. Lo que en algún tiempo fue una infección progresiva y fatal es ahora una enfermedad crónica con mayor expectativa de vida.
Planteamiento del Problema	El daño directo por el VIH, la inflamación crónica, el envejecimiento prematuro del sistema inmune, las co-infecciones, la TARAE y el estilo de vida pueden provocar distintas alteraciones sistémicas. En los niños con VIH el tener un mayor tiempo de exposición al virus, un tratamiento más agresivo y mayor sobrevida ha hecho evidente la presentación de un sinnúmero de alteraciones hormonales, reproductivas y metabólicas (alteraciones endocrinológicas).
Justificación	Las endocrinopatías asociadas al VIH pueden tener un impacto clínico, afectando crecimiento y desarrollo, la preservación de la masa muscular y la función sexual, la distribución de grasa y la calidad de vida. Hasta el alcance de nuestro conocimiento, hay muy pocos estudios que evalúen la función endocrina completa en niños con VIH.
Objetivo	El propósito de este estudio fue estimar la frecuencia de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría que padecen VIH y presentan alguna enfermedad del sistema endócrino
Tipo de Estudio	Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo
Criterios de Selección	Criterios de Inclusión Expedientes de pacientes atendidos durante 2012-2017 en INP que tenían diagnóstico confirmado de VIH. Se tomaron en cuenta expedientes que contaban con somatometría, exploración física y estudios complementarios para valorar al menos un eje o alteración endocrinológica.
	Criterios de Exclusión Se excluyeron pacientes en quienes los estudios endocrinológicos fueron realizados al diagnóstico de la enfermedad o durante una hospitalización. No se tomaron en cuenta pacientes que hubieran sufrido Síndrome de Desgaste por VIH
Plan de Análisis Estadístico	Se realizó una base de datos en Microsoft Office Excel, misma que posteriormente se exportó a SPSS v.21; en dicho programa se realizó el análisis descriptivo de las variables, para poder presentarlas en cuadros y gráficos.
Resultados	Las endocrinopatías más frecuentes en nuestra población de estudio fueron las dislipidemias (95% de los pacientes presentaron hipertrigliceridemia, 74% hipercolesterolemia y/o hipoalfalipoproteinemia) seguidas de alteraciones en la talla (33% de los niños tenían talla baja) aunque no se documentaron

Discusión y
Conclusiones

alteraciones per se en el eje somatotropo.

La hipertirotoxinemia aislada fue la alteración tiroidea más frecuente (28% de los individuos con perfil tiroideo la presentaban). De los pacientes que contaban con niveles de 25-OH Vitamina D 75% tenían alguna alteración (50% insuficiencia y 25% deficiencia). No encontramos alteraciones en el eje adrenal, pubertad, prolactina o PTH. La detección de disglucemias y/o resistencia a la insulina no se realizó de manera adecuada, aun así reportamos 1 paciente con pre-diabetes. Se observaron distintas alteraciones en el sodio pero ninguna fue persistente o de causa endocrinológica

Los hallazgos en la frecuencia de las alteraciones endocrinológicas en niños con VIH de este estudio difieren con lo encontrado por la mayoría de otros autores. Debido al tamaño de las muestras no se pudieron establecer correlaciones entre el tratamiento, tiempo de evolución de la enfermedad y control de la misma, y las diferentes endocrinopatías. Se requieren estudios de cohorte más amplios para determinar prevalencias e incidencias de manera adecuada e intentar establecer causalidades.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	págs. 8
2. ANTECEDENTES	9-40
2.1 Definiciones	9-10
2.2 Epidemiología	10-11
2.3 Patogénesis	11-12
2.4 Manifestaciones Clínicas	12-13
2.5 Diagnóstico	13-14
2.6 Tratamiento	14-15
2.7 Alteraciones Endocrinas en la Infección por VIH	15-40
A. Glándulas Suprarrenales	16-19
1. Insuficiencia Adrenal	16-18
2. Hiper cortisolismo & Resistencia a Cortisol	18-19
B. Tiroides	20-22
1. Síndrome de Eutiroideo Enfermo	20
2. Hipotiroidismo	20-21
3. Hipertiroidismo	21-22
C. Crecimiento	22-24
1. Etapa Prenatal & Lactante	22
2. Etapa Preescolar & Escolar	22-23
3. Alteraciones Endocrinológicas	23-24
D. Pubertad	24-26
E. Prolactina	26
F. Complicaciones Metabólicas	26-34
1. Lipodistrofia	27-30
2. Dislipidemia	30-32
3. Resistencia a la Insulina & Disglucemia	32-34
G. Metabolismo Mineral & Enfermedad Ósea	35-36
H. Equilibrio de Sodio y Agua	36-49
1. Hiponatremia	37-39
2. Hipernatremia	39-40
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	41

3.1 Pregunta de Investigación	41
4. JUSTIFICACIÓN	42
5. OBJETIVOS	43
5.1 Objetivo General	43
5.2 Objetivos Específicos	43
6. MATERIAL Y MÉTODOS	44-59
6.1 Tipo de Estudio	44
6.2 Población	44
A. Población Objetivo	44
B. Población Elegible	44
6.3 Criterios de Selección	44-45
A. Criterios de Inclusión	44-45
B. Criterios de Exclusión	45
6.5 Variables	46-58
6.7 Descripción del Estudio	59
7. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	60
8. RESULTADOS	61
8.1 Características de la Población Estudiada	61-64
8.2 Alteraciones en el Eje Adrenal	64-65
8.3 Alteraciones en el Eje Tiroideo	65-66
8.4 Estado Nutricional de la Población de Estudio	66
8.5 Alteraciones en el Eje Somatotropo	66-68
8.6 Alteraciones en la Pubertad	68

8.7 Alteraciones en la Prolactina	68
8.8 Complicaciones Metabólicas	69-71
A. Lipodistrofia	69
B. Dislipidemia	69-70
C. Disglucemia	70-71
8.9 Alteraciones del Metabolismo Mineral	71-73
8.10 Alteraciones en el Sodio	73-74
9. DISCUSIÓN & CONCLUSIONES	75-76
10. BIBLIOGRAFÍA	77-79
11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	80

ANEXOS

Anexo 1. Formato de Cumplimiento de Criterios de Selección

Anexo 2. Hoja de Recolección de Datos

Anexo 3. Bases Conceptuales de las Diferentes Enfermedades del Sistema Endocrino

Anexo 4. Atlas de Greulich & Pyle

Anexo 5. Escala de Tanner

Anexo 6. Niveles Plasmáticos de Lípidos en Niños y Adolescentes

1. INTRODUCCIÓN

Se han hecho grandes avances en la comprensión, prevención y tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ⁽¹⁾ La terapia antiviral altamente efectiva (TARAE), ha logrado disminuir de manera dramática la mortalidad relacionada a VIH tanto en niños como en adultos. Lo que en algún tiempo fue una infección progresiva y fatal es ahora una enfermedad crónica con mayor expectativa de vida. ⁽²⁾

Sin embargo, el daño directo por el VIH, la inflamación crónica, el envejecimiento prematuro del sistema inmune, las co-infecciones y el estilo de vida (alimentación, actividad física, tabaquismo o alcoholismo) pueden provocar distintas alteraciones sistémicas. La población pediátrica es particularmente susceptible a padecer disfunciones metabólicas y endocrinas provocadas por el VIH y su tratamiento⁽²⁾

Existen diversos reportes aislados de dislipidemias, osteoporosis, intolerancia a la glucosa, diabetes y otras enfermedades del sistema endocrino en pacientes con VIH ⁽²⁾ Hasta la fecha hay pocos estudios que valoren integralmente las alteraciones endocrinológicas en niños con VIH ⁽³⁾.

Esta tesis menciona las principales alteraciones endocrinológicas asociadas al VIH y la importancia de su detección oportuna en la población pediátrica. Su propósito es documentar la prevalencia de las mismas en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

2. ANTECEDENTES

2.1 DEFINICIONES

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus ácido ribonucleico (RNA) que infecta de manera primaria a las células del sistema inmune, incluyendo linfocitos T cooperadores (linfocitos T CD4), monocitos y macrófagos. La disfunción y disminución del número de linfocitos T CD4 y otras células provoca efectos negativos en la inmunidad celular y humoral. En ausencia de tratamiento, la infección por VIH provoca incompetencia inmunológica generalizada con progresión de síntomas y/o enfermedades leves a severas, que ocasionan el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y eventualmente la muerte. El diagnóstico clínico del SIDA se hace cuando un paciente infectado por VIH presenta infecciones oportunistas u otro tipo de infecciones inusuales o persistentes (tabla 1) o cuando la cantidad de linfocitos T CD4 es menor de 200. (4,

5)

Tabla 1 – Condiciones Clínicas Indicadoras de SIDA (4)
Neoplasias
Cáncer de cuello uterino
Linfoma no Hodgkin
Sarcoma de Kaposi
Infecciones Bacterianas
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , pulmonar o extrapulmonar
Complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) o <i>Mycobacterium kansasii</i> , diseminado o extrapulmonar
<i>Mycobacterium</i> , otras especies o especies no identificadas, diseminado o extrapulmonar
Neumonía recurrente (2 o más episodios en 12 meses)
Septicemia por salmonella recurrente
Infecciones Víricas
Retinitis por citomegalovirus (CMV)
CMV otras (excepto hígado, bazo, ganglios linfáticos)
Bronquitis o neumonitis por herpes simple, úlcera(s) por herpes común crónicas (>1mes)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Infecciones Parasitarias
Toxoplasmosis cerebral
Criptosporidiasis diarreaica, >1 mes
Isosporiasis, >1mes

Leishmaniosis diseminada atípica
Reactivación de tripanosomiasis americana
Infecciones Micóticas
Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>
Candidiasis esofágica, bronquial, traqueal o pulmonar
Criptococosis, extrapulmonar
Histoplasmosis, diseminada o extrapulmonar
Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar
Peniciliosis, diseminada

La CDC (acrónimo del inglés Centers for Disease Control and Prevention; Centros para el Control y Prevención de Enfermedades) clasifica el riesgo para el desarrollo de infecciones oportunistas según la edad y cantidad de linfocitos CD4 (tabla 2).⁽⁵⁾

Tabla 2 – Clasificación Inmunológica de la CDC para VIH según edad y cantidad de linfocitos CD4 ⁽⁵⁾

Categoría inmunológica	< 12 meses		1 a 5 años		6 a 12 años		> 12 años
	No/mm ³	%	No/mm ³	%	No/mm ³	%	No/mm ³
Categoría 1: No Supresión	>1500	>25%	>1000	>25%	>500	>25%	> 350
Categoría 2: Supresión Moderada	750-1499	15-24%	500-999	15-24%	200-499	15-24%	200-350
Categoría 3: Supresión Severa	<750	<15	<500	<15	<200	<15	<200

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

En el mundo, hay un estimado de 36.7 millones de personas viviendo con la infección de VIH; aproximadamente 2.1 millones son menores de 15 años. Casi todos (95%) los niños menores de 15 años adquieren la infección del VIH de manera perinatal; y, se piensa que una gran parte de los más de 2 millones de adolescentes (10-19 años de edad) que viven con VIH son sobrevivientes de una infección perinatal de larga evolución, pero los datos del modo de transmisión (vertical (perinatal) u horizontal (conductual)) son poco claros. ^(1, 6)

El Programa Conjunto de la Naciones Unidas para el VIH/SIDA (UNAIDS) reportó que en el año 2016 había en México un total de 220 mil personas viviendo con VIH, de ellos 2,500 son niños entre 0 y 15 años, y 7,500 adolescentes entre 10 y

19 años de edad. El número de casos nuevos de infección por VIH en nuestro país asciende hasta 12,000; no hay registro de la vía de transmisión de los mismos, ni datos concretos sobre la prevención de la transmisión del virus por la vía perinatal.⁽⁶⁾

La ruta predominante de infección del VIH en la etapa pediátrica es la materno-infantil que incluye la transmisión intrauterina, intraparto y postnatal (a través de la lactancia materna). La transmisión perinatal del VIH puede ocurrir desde el 1er trimestre de embarazo, pero es más probable que ocurra en el 3er trimestre o durante el parto. ⁽⁷⁾ La transmisión sexual es un modo importante de adquisición del VIH en adolescentes, especialmente para mujeres en países donde hay una alta prevalencia de VIH y hombres que tienen sexo con hombres. Otros métodos de transmisión poco comunes incluyen las transfusiones de productos sanguíneos con VIH (antes de que se introdujera de manera global la detección de VIH en todos los productos sanguíneos), exposición percutánea, y, muy rara vez, la alimentación de niños con comida previamente masticada o calentada en la boca de tutores infectados con VIH. ⁽¹⁾

2.3 PATOGÉNESIS

El VIH infecta el sistema inmune. Los niños con infección adquirida in útero, intraparto, o alimentados con seno materno tienen sistemas inmunes inmaduros. El virus del VIH ataca los linfocitos CD4 que son responsables de la respuesta inmune a la mayoría de los patógenos. Cuando el virus infecta las células, éste se vuelve latente en el genoma de la célula huésped hasta que es activado por antígenos o patógenos. Cuando está activo, el genoma viral se replica, y se producen proteínas virales. La célula se rompe y muere mientras los viriones son extruidos a través de la membrana celular. Estos virus posteriormente infectan células (como: linfocitos, monocitos y macrófagos) que tienen receptores CD4 y de quimiocinas, que permiten el reinicio del proceso. La medición de virus libre en plasma (carga viral HIV RNA) refleja la carga de virus en todo el cuerpo. Las células infectadas siempre son positivas para genoma de HIV (HIV DNA) aun cuando la carga viral está bien controlada. En etapas tempranas de la vida, el timo es el sitio más activo del sistema inmune y donde la mayoría de las células CD4 maduran. Cuando la carga viral esta controlada, la población de linfocitos CD4 puede repletarse en células de memoria e inmaduras gracias a la reserva tímica.⁽⁵⁾

Los niños con VIH pueden presentarse con enfermedades más graves, recurrentes o persistentes que los niños sanos. La infección por VIH puede generar respuestas disfuncionales ante patógenos, ya sea humorales (las inmunoglobulinas están elevadas en el 95% de los niños con VIH, pero son disfuncionales) o celulares (las infecciones oportunistas ocurren cuando la cantidad de linfocitos CD4 son menores de 200). ⁽⁵⁾

Adicionalmente, el VIH puede provocar supresión de médula ósea caracterizada por anemia o neutropenia. La trombocitopenia puede presentarse como manifestación de supresión medular o destrucción inmune por complejos antígeno-anticuerpo. (5)

2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos niños con infección por VIH tienen periodos largos sin enfermedades severas o manifestaciones clínicas. Los lactantes infectados de manera perinatal (especialmente los infectados in útero) tienen un mayor riesgo de progresión rápida hacia enfermedad grave o muerte. A pesar de que existen buenas políticas de prevención de transmisión y pruebas de detección oportuna, la infección por VIH presenta aun, un reto diagnóstico. Es de suma importancia que los médicos de primer contacto reconozcan las manifestaciones clínicas e infecciones asociadas a la infección por VIH. (1)

La neumonía por *Pneumocystis carinni* es una de las manifestaciones más conocidas y mortales de la infección por VIH. Característicamente se presenta entre los 3 y 6 meses de edad con tos persistente, hiporexia, disnea y fiebre de inicio gradual o abrupto, y progresa a hipoxia, insuficiencia respiratoria y muerte si no es reconocida y tratada a tiempo. (1)

La candidiasis mucosa es un signo común y temprano de infección por VIH en niños no tratados. Toda candidiasis oral severa, persistente o recurrente es manifestación de inmunodeficiencia celular hasta no demostrar lo contrario. Las infecciones por Herpes zooster graves o de manera repetida, también deben hacernos sospechar enfermedad por VIH. (1)

Las infecciones (neumonía, sinusitis y otitis) bacterianas recurrentes son frecuentes en los niños y adolescentes con VIH y pueden ser la primera pista de una infección por VIH no reconocida. Estas infecciones pueden tener presentaciones y patógenos similares (especialmente neumococos) en niños infectados o no con el virus, pero el aumento de su frecuencia y recurrencia son típicos de una inmunodeficiencia. (1)

El conjunto de parotiditis, linfadenopatías, y enfermedad pulmonar intersticial (neumonitis intersticial linfocítica) es muy característico de niños con VIH que no han sido tratados y no han tenido infecciones serias en los primeros años de la infección. (1)

La monitorización del crecimiento y desarrollo neurológico, es un aspecto esencial para detectar de manera oportuna falla de medro y alteraciones motoras y cognitivas provocadas por el VIH. (1)

Todos los niños con tuberculosis deben ser estudiados para descartar infección por VIH. Los niños VIH positivos que son expuestos a micobacterias tienen mayor riesgo de padecer tuberculosis. (1)

Los adolescentes que son diagnosticados con nuevas enfermedades de transmisión sexual deben someterse a un screening para VIH; pues aunque la infección por VIH no incrementa el riesgo de contraer una enfermedad de transmisión sexual, la incidencia de estas enfermedades es un factor de riesgo para contraer VIH. (1)

Todo personal de salud que atiende a niños, adolescentes y mujeres embarazadas o en lactancia, debe ser capaz de reconocer las manifestaciones primarias de una infección por VIH días o semanas después de una exposición al virus cuando la viremia es más alta (y el potencial de transmisión es mayor) y los anticuerpos contra VIH todavía no aparecen. La mayoría de los cuadros (50-90%) de infección primaria por VIH se presentan de manera asintomática o se caracterizan por síntomas inespecíficos parecidos a los observados en cuadros gripales o infecciones por mononucleosis. Las manifestaciones más frecuentes incluyen fiebre, vómito, diarrea, cefalea, mialgias, adenopatías y rash. Los pacientes sexualmente activos que presentan linfadenopatías, rash maculopapular y úlceras orales o genitales deben someterse a pruebas diagnósticas de VIH. (1)

2.5 DIAGNÓSTICO

Los pacientes infectados con VIH pueden tener anemia leve, trombocitopenia o neutropenia. La cuenta diferencial de la biometría hemática frecuentemente revela linfocitos atípicos. Las enzimas hepáticas (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa) pueden estar elevadas al comienzo de la enfermedad y también al inicio del tratamiento. Los niveles de inmunoglobulinas (Ig) suelen estar elevadas. (5)

Los linfocitos CD8 (citotóxicos) están proporcionalmente más elevados que los linfocitos CD4 (cooperadores), provocando que el radio CD4/CD8 sea menor de 1. Subsecuentemente ambos brazos del sistema inmune (celular y humoral) son anormales y ocasionan mayor susceptibilidad a patógenos oportunistas. (5)

La técnica ELISA (acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay; Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas) es un test realizado para detectar anticuerpos contra VIH. Si el ELISA resulta positivo, se debe realizar un Western blot para identificar anticuerpos individuales contra antígenos de VIH. Si el ELISA es positivo pero el Western blot es negativo, el paciente no tiene infección por VIH. Todo paciente mayor de 18 meses que tiene un resultado de ELISA para VIH positivo corroborado por Western blot está infectado con el VIH. Para confirmar

infección por VIH en lactantes nacidos de madres portadoras del virus (debido a la transferencia pasiva de anticuerpos maternos) se deben realizar pruebas virales específicas como: la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), el cultivo de VIH o la detección del antígeno p24 de VIH. (5)

2.6 TRATAMIENTO

El pilar del tratamiento del VIH incluye una combinación de fármacos de una o tres categorías basadas en el sitio de acción contra la replicación del virus. Los inhibidores de la transcriptasa reversa actúan en la enzima que convierte el RNA a ácido desoxirribonucleico (ADN) para la transcripción del mismo por el genoma hospedero. La transcriptasa reversa puede ser bloqueada por análogos nucleósidos como zidovudina (AZT), didanosina (ddI), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), zalcitabina (ddC), abacavir (ABV) y tenofovir. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa incluyen nevirapina, efavirenz o delavirdina, y pueden bloquear un sitio secundario de esta enzima. Otro sitio de acción de los antiretrovirales que es clave para el procesamiento de proteínas de VIH es la enzima proteasa; algunos inhibidores de la proteasa de VIH son nelfinavir, ritonavir, indinavir, saquinavir, amprenavir y lopinavir. (5)

Los estudios sugieren que del nacimiento a los 12 meses de vida, los niños tienen mejor pronóstico si la terapia antiretroviral se inicia tan pronto como la infección sea diagnosticada. En niños y adolescentes en quienes se identifica el virus después de 1 año de la infección, el tiempo de inicio de la terapia antiretroviral se basa en la carga viral de VIH, la cantidad de linfocitos CD4, y el estadio clínico. La terapia combinada efectiva inicial debe incluir dos análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa más un inhibidor de la proteasa o un análogo no nucleósido de la transcriptasa reversa. Para personas que tienen cargas virales elevadas (usualmente acompañadas también de un número bajo de linfocitos CD4), se puede utilizar un segundo inhibidor de la proteasa. De manera general la terapia antiretroviral está recomendada en todos los niños y adolescentes a menos que estén completamente asintomáticos y no tengan ninguna manifestación de supresión inmune. Los equipos de tratamiento de VIH recomiendan maximizar el soporte social durante el inicio o el cambio de TARAE con el fin de lograr una adecuada adherencia farmacológica y evitar resistencias a la misma. El objetivo del tratamiento es disminuir la carga viral a cifras indetectables de manera rápida y perdurable. (5, 8)

La prevención de infecciones oportunistas es fundamental para el manejo de los pacientes con VIH. Generalmente, cuando la cantidad de linfocitos CD4 está en la categoría 3 de la CDC (tabla 2), el paciente debe iniciar tratamiento para prevenir neumonía por *Pneumocystis carinii*, infección sistémica por CMV y MAC, con trimetropin-sulfametoxazol, ganciclovir o valganciclovir, y claritromicina o azitromicina, respectivamente. (5)

La infección por VIH es una enfermedad crónica con múltiples comorbilidades biopsicosociales. Cada aspecto de la vida de un niño de VIH amerita atención oportuna y eficaz. El abordaje y manejo de la infección por VIH en la etapa pediátrica debe hacerse por un equipo multidisciplinario de médicos, enfermeras, psicólogos, nutriólogos y trabajadores sociales. ⁽¹⁾

2.7 ALTERACIONES ENDOCRINAS EN LA INFECCIÓN POR VIH

Desde el inicio de la epidemia del VIH, el virus se ha asociado a un sinnúmero de alteraciones hormonales, reproductivas y metabólicas (alteraciones endocrinológicas). Estas frecuentemente están relacionadas a la infección progresiva por VIH, enfermedades oportunistas, reconstitución inmune o la terapia antiretroviral combinada, y afectan todas las facetas del eje endocrino. Las enfermedades del sistema endocrino asociadas a la infección por VIH de larga evolución y/o su tratamiento incluyen hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia o exceso adrenal, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hiperlipidemia, cambios en el metabolismo óseo u osteoporosis y disminución de la producción de hormonas sexuales tanto en hombres como en mujeres. Existe un mayor riesgo de alteraciones cardiovasculares y muerte en pacientes con VIH debido a que en ellos muchas enfermedades metabólicas ocurren a edades tempranas. ⁽⁹⁾

Se cree que el desarrollo de enfermedades endocrinas en las personas VIH positivas es multifactorial, los mecanismos precisos de su patogénesis son aun desconocidos. A pesar de esto, parece ser que la inflamación crónica esta fuertemente asociada al desarrollo de alteraciones endocrinológicas y/o metabólicas. La infección por VIH tratada o no con TARAE ocasiona niveles elevados de citocinas como la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 1 (IL-1) proteína C reactiva (PCR) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Estos marcadores están relacionados a disfunciones del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal/tiroides/gonadal y desarrollo de DM2. ^(9, 10)

La asociación entre la inflamación crónica y la infección por VIH tratada es similar a la de la inflamación y el envejecimiento, y de hecho comparten mecanismos similares. La infección por VIH induce inflamación, que ocasiona stress oxidativo y daña tanto los telómeros como el ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNm). Los telómeros son secuencias de ADN repetidas que tapan y protegen la parte final de los cromosomas y mantienen su estabilidad. El acortamiento de telómeros es la base de una de las teorías más aceptadas del envejecimiento. Estudios recientes que van más allá del envejecimiento per se, demuestran que la infección por VIH es un importante predictor de acortamiento de telómeros leucocitarios. Este acortamiento de telómeros leucocitarios, esta implicado en el desarrollo de DM2, hiperlipidemia y envejecimiento ovárico. ⁽⁹⁾

La infección severa por VIH acompañada de inmunosupresión y viremias altas no controladas está asociada al desarrollo de neoplasias como sarcoma de Kaposi, linfomas y enfermedades oportunistas como tuberculosis, citomegalovirus y criptococosis. Estas en conjunto causan daño estructural directo a los órganos endocrinos y disfunción en la secreción hormonal. (10)

Las anomalías endocrinas y metabólicas también pueden resultar de los efectos de TARAE y otras drogas utilizadas en los pacientes con VIH. Estos fármacos generalmente inducen alteraciones en el metabolismo de glucosa y lípidos, y pueden provocar toxicidad mitocondrial y disfunción orgánica (tabla 3) (10)

Tabla 3 – Endocrinopatías asociadas a TARAE (3)

Categoría Farmacológica	Efecto Endocrino	Mecanismo
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa		
Estavudina	Lipodistrofia Lipoatrofia Posible alteración del crecimiento por exposición prenatal	Toxicidad mitocondrial
Tenofovir	Disminución de la densidad ósea	Pérdida de fosfato por toxicidad del túbulo proximal
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa		
Efavirenz	Niveles bajos de vitamina D	
Inhibidores de la Proteasa		
	Dislipidemia	Inhibidor de la proteína relacionada a receptor de lipoproteína
	Lipodistrofia	Homología entre la proteasa de VIH y la proteína de unión de ácido retinoico 1
	Resistencia a la insulina Disminución de la densidad mineral ósea	Inhibidor de GLUT4
Ritonavir	Exceso de cortisol e insuficiencia suprarrenal	Inhibidor de P450-CYP3A3

A. Glándula Suprarrenal

1. Insuficiencia Adrenal

La insuficiencia adrenal es la anomalía endocrina más común entre los pacientes con VIH, especialmente en el contexto de inmunosupresión severa. Su incidencia es muy variable (0.5-72%) debido a que sus características clínicas solo son evidentes hasta que existe un daño del 80-90% de tejido adrenal total. (7, 10, 11)

Esta desregulación adrenal puede ocurrir por invasión adrenal por agentes infecciosos o infiltrados, inflamación asociada a la invasión crónica por VIH, o efectos farmacológicos. (3)

La invasión directa de la glándula suprarrenal por microorganismos infecciosos es una de las causas más comunes de insuficiencia adrenal primaria en pacientes con VIH. Los agentes más comúnmente reportados son: CMV, MAC, *Cryptococcus neoformans*, y *Histoplasma capsulatum*, que pueden provocar desde adrenalitis asintomática hasta necrosis adrenal. La infiltración maligna de la glándula suprarrenal por sarcoma de Kaposi o linfoma está reportada en adultos con VIH, pero no en niños. La insuficiencia adrenal secundaria por destrucción hipotalámica o pituitaria por una infección oportunista del sistema nervioso central (SNC) daño directo por VIH o infiltración neoplásica es posible pero rara. (3, 7)

Algunos fármacos utilizados en los niños con VIH pueden inhibir directamente la síntesis de esteroides adrenales (por ejemplo los azoles como ketoconazol y fluconazol) o aumentar su depuración (por ejemplo la rifampicina, mediante la activación de la enzima peroxidasa del citocromo), mientras que otros (como el megestrol, utilizado como estimulante del apetito) pueden provocar insuficiencia suprarrenal secundaria por supresión tipo cortisol del eje hipófisis-adrenal. Los anticoagulantes utilizados por diversas causas pueden provocar hemorragia adrenal. (7, 11, 12)

Los agentes antiretrovirales usados para el tratamiento inicial comúnmente no se asocian a trastornos del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Sin embargo, el inhibidor de la proteasa, ritonavir, como potente inhibidor de la isoenzima P450-CYP3A4 del citocromo hepático, puede elevar los niveles plasmáticos de otras drogas, incluidas los esteroides. El uso de ritonavir en niños infectados con VIH que además inhalan esteroides por alguna enfermedad pulmonar puede ocasionar síndrome de Cushing exógeno o insuficiencia adrenal por suspensión esteroidea. (3)

Clínicamente la función adrenal ha sido uno de los parámetros más estudiados en niños con VIH. Muchos de los síntomas y signos característicos de la insuficiencia adrenal (por ejemplo fatiga, debilidad, pérdida de peso, polimialgias, dolor, diarrea, náusea y vómito) pueden ser observados por sí solos en pacientes críticamente enfermos con la infección de VIH. La posibilidad de insuficiencia adrenal primaria debe considerarse siempre que un paciente con VIH presente hipotensión refractaria o enfermedad crítica e hipoglucemia, hiponatremia e hiperkalemia (por deficiencia mineralocorticoide). (3, 7, 10)

Inicialmente, se deben obtener niveles de cortisol matutinos (entre 7am y 9 am), y si estos están alterados (<165nmol/l o 6mcg/dl), se debe realizar un test para valorar integridad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (por ejemplo el test de estimulación con 250mcg de cositropin) . La función mineralocorticoide puede ser valorada mediante la obtención de electrolitos séricos, aldosterona y niveles de actividad de renina plasmática (3, 7, 10)

La insuficiencia suprarrenal definitiva es rara en pacientes con SIDA. Los resultados de muchos estudios varían según la gravedad de la enfermedad, las enfermedades intercurrentes, la medicación a la que estén expuestos y las pruebas diagnósticas utilizadas – niveles basales o estimulados de glucocorticoides y/o hormona adrenocorticotropa (ACTH) –, así como los valores de corte utilizados para la interpretación de las mismas. (7, 11)

En niños con infección sintomática por VIH, los niveles de cortisol matutino suelen estar bajos, particularmente en aquellos pacientes con bajas cuentas de linfocitos CD4; los test de ACTH realizados en la etapa pediátrica han demostrado una función adrenal normal (incluso en aquellos pacientes con niveles bajos de cortisol matutino). (3, 7)

El tratamiento de la insuficiencia adrenal en niños consiste en dosis de reemplazo fisiológicas de hidrocortisona (10-15mgm²día). En algunos casos, como en enfermedad aguda o cirugía, se pueden utilizar dosis de stress temporales. El reemplazo mineralocorticoide, cuando está indicado, debe hacerse con fludrocortisona. (3, 10)

2. Hiperkortisolismo & Resistencia a Cortisol

De manera general, se acepta que la progresión por VIH es consecuencia de un incremento en la carga viral y defectos en la inmunidad mediada por células T CD4. Algunos estudios han demostrado que el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en la infección de VIH puede estimularse de manera inadecuada por el efecto directo de proteínas víricas y la secreción de citosinas pro-inflamatorias (como, IL-1, IL-6, TNF-a e interferones tipo 1 (IFN-a e IFN-b)), provocando inflamación pituitaria, alteración de la respuesta adrenal a la hormona liberadora de corticotropina (CRH, por sus siglas en inglés) y aumento en la producción de glucocorticoides. El aumento de cortisol pretende controlar la respuesta inmune y ayudar al huésped a protegerse de una respuesta exagerada por la toxicidad del virus. Los pacientes con enfermedad avanzada, por este aumento de los niveles basales de cortisol, pueden desarrollar resistencia al mismo e insuficiencia suprarrenal subsecuente (3, 7, 13)

El sistema de citocinas estimulado por el VIH esta también directamente relacionado con el cortisol y sus receptores. Se sospecha que el eje cortisona/cortisol en pacientes con VIH que reciben TARAE esta activo de manera persistente, pues se ha demostrado que la respuesta inmunológica se limita, pero no así las reacciones inflamatorias. La elevación de IL-1 y el TNF-a en pacientes con VIH y TARAE provoca una sobreexpresión de la enzima 11 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 B-HSD1) favoreciendo así la conversión de cortisona a cortisol y la elevación de mineralocorticoides. Esta elevación de corticoides adrenales, como ya habíamos mencionado, regula la respuesta inmune al virus, pero también provoca alteraciones en la actividad de

insulina, la homeostasis de carbohidratos y lípidos, y el desarrollo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares. (13)

B. Tiroides

Las hormonas tiroideas tienen un papel crítico en el crecimiento y neurodesarrollo de los lactantes, y sus alteraciones pueden manifestarse como falla de crecimiento lineal con preservación del crecimiento somático. En pre-escolares y niños más grandes, la disfunción tiroidea se asocia comúnmente a intolerancia al frío, piel seca, constipación y ganancia de peso. Las alteraciones de las pruebas de función tiroidea son frecuentes en niños y adultos con VIH (en mujeres adultas infectadas con VIH hay reportes de alteraciones tiroideas de hasta 14.5%), aunque como tal el hipotiroidismo franco es extremadamente raro. A diferencia de otras endocrinopatías crónicas, las variedades en las hormonas tiroideas descritas son múltiples (tabla 4). (3, 9)

Tabla 4 – Alteraciones Tiroideas en Niños con VIH (3)

Alteración	TSH	T4L	T3	Comentarios
Síndrome Eutiroideo Enfermo	Normal	Normal	Baja	Causada por un descenso en la conversión periférica de T4 a T3 Rara vez visto en niños con infección por VIH; contribución poco clara de anticuerpos y puede estar asociada al síndrome de reconstitución inflamatoria.
Hipotiroidismo	Alta	Baja	Baja	
Hipotiroidismo Subclínico	Alta	Normal	Normal	Repercusión clínica desconocida Puede tener mecanismos similares a la conservación de energía en el síndrome eutiroideo enfermo
T4L baja aislada	Normal	Baja	Normal	Rara vez visto en niños con infección por VIH; puede estar asociada al síndrome de reconstitución inflamatoria.
Hipertiroidismo	Baja	Alta	Alta	

T4L (tiroxina libre), T4 (triiodotironina), TSH (hormona estimulante de tiroides)

Algunas hipótesis sobre la patogénesis de las disfunciones observadas en la infección por VIH incluyen etiologías autoinmunes, infecciones concurrentes, infiltración neoplásica (sarcoma de Kaposi), interacciones medicamentosas (el consumo de etionamida, utilizado como tratamiento de segunda línea de tuberculosis provoca hipotiroidismo primario) (14), enfermedad sistémica severa, efecto inhibitorio de citocinas (IL-1B y TNF- α) sobre TSH, enfermedad hepática, deficiencias alimentarias, destrucción por patógenos oportunistas (*Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans*) o la propia respuesta inmune al virus y la cantidad de este en el huésped (3, 12). Algunos factores asociados a alteraciones en la función tiroidea en paciente con VIH incluyen la edad, etnicidad, la severidad de

la infección – carga viral (>100,000 copias/ml) y cantidad de CD4 – y el uso de drogas psicoactivas. Los niveles alterados de T3 y T4L se correlacionan positivamente con un peso menor para la edad. (7, 9 10)

Debido a la prevalencia de anomalías tiroideas en niños con VIH, el personal de salud debe tener un umbral bajo para solicitar pruebas de función tiroidea con niveles de T4L y TSH, particularmente en pacientes con pobre crecimiento. Algunos investigadores proponen que la realización de tamizaje anual con TSH puede ser suficiente para la detección de anomalías tiroideas en pacientes VIH positivos (3, 15)

Aun es incierto si el tratamiento o no con hormonas tiroideas en el hipotiroidismo subclínico beneficia o no al crecimiento general. Estudios, con poblaciones pequeñas, han reportado que el reemplazo con hormonas tiroideas en niños infectados con VIH de 0.7 a 3.7 años con TSH alta y T4 normal o alta incrementan su velocidad de crecimiento. Esto sugiere que existe un beneficio en tratar la enfermedad tiroidea subclínica. Sin embargo, se necesitan más estudios que involucren muestras más grandes y estudien el efecto que tiene la nueva TARAE. El tratamiento hormonal de reemplazo con levotiroxina no está indicado en todos los casos; cuando se indique, debe ser personalizado y con seguimiento periódico de la función tiroidea. (3, 7, 15, 16)

1. Síndrome Eutiroido Enfermo

El síndrome eutiroido enfermo (o de enfermedad no-tiroidea) es un mecanismo adaptativo para conservar energía en tiempos de stress causado por enfermedad. La reducción en la conversión de tiroxina (T4) a triiodotironina (T3) por la 5' desiodinasa provoca una disminución en los niveles de T3 y un incremento relativo de T4 que disminuye cuando ésta se convierte a T3 reversa, una forma inactiva de hormona tiroidea. En algunos estudios se ha reportado que hasta el 14% de los niños con VIH tienen niveles bajos de T3 y niveles normales de hormona estimulante de tiroides (TSH) y T4 libre (T4L), compatibles con el síndrome eutiroido enfermo. 72% de estos pacientes fueron clasificados como severamente inmunosuprimidos por conteos bajos de CD4, lo que hace pensar que esto probablemente cause el síndrome eutiroido enfermo. Algunas citocinas (IL-1, IL-6, TNF-a) inhiben la actividad de la 5' desiodinasa y el RNA de ésta en el hígado, detonando el síndrome eutiroido enfermo (3, 12)

2. Hipotiroidismo

El hipotiroidismo clínico evidente en niños con VIH es muy raro. El hipotiroidismo subclínico, que está definido por un aumento de TSH con niveles normales de T4, T3 y T4L, es más frecuente. Las frecuencias reportadas varían del 2 al 14%, pero su significado clínico es aun incierto. Los niveles altos de TSH se observan más comúnmente en pacientes con inmunosupresión moderada a severa y existe una correlación inversa entre la cuenta de CD4, la duración del TARAE, el uso de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa y TSH (15, 17); el uso de algunos

antiretrovirales como estavudina y nevirapina también se ha correlacionado a hipotiroidismo ⁽¹⁸⁾. Muchos niños con VIH tienen niveles normales a altos de T3 y T4, niveles normales a altos de TSH, con tiroglobulina (TBG) alta y niveles bajos a normales de T4L. Estos cambios pueden ser explicados simplemente por el aumento progresivo en los niveles de TBG, y son más significativos cuando la cantidad de CD4 disminuye. La TBG persiste elevada aun después del tratamiento con hormonas tiroideas y la normalización de otros índices tiroideos. ⁽³⁾

Los niveles bajos aislados de T4L han sido descritos tanto en adultos como en niños con infección por VIH. Algunos autores han encontrado que casi el 31% de los niños con VIH tienen niveles aislados de T4L bajos con TSH normal y una respuesta normal a la misma. Los niveles de T4L bajos aislados se correlacionan positivamente al porcentaje de CD4, a una menor duración en uso de TARAE y el uso de inhibidores de proteasa. ⁽¹⁵⁾ Los investigadores postulan que la T4L baja en el contexto de una enfermedad de recuperación incompleta es un mecanismo de conservación de energía similar al visto en el síndrome eutiroideo enfermo. ⁽³⁾

La literatura es muy variada con respecto a los efectos de anticuerpos en la función tiroidea en la enfermedad por VIH. La presencia de anticuerpos tiroideos esta descrita hasta en el 34% de los niños. Sin embargo, no todos los estudios confirman esta asociación. La tiroiditis de Hashimoto también ha sido reportada en adultos después del inicio de TARAE , y esta considerada como una complicación potencial del síndrome de reconstitución inmunitaria. ⁽³⁾

Estudios de autopsias han revelado disminución en la expresión de neuropéptido Y (NPY) en el núcleo infundibular de las células productoras de hormona liberadora de tiotropina (TRH), postulando que también podría haber niveles bajos de TSH en algunos pacientes. ⁽¹²⁾

3. Hipertiroidismo

La enfermedad de Graves es un estado hipertiroidico autoinmune causado por la producción de anticuerpos contra el receptor de TSH; es la causa principal de hipertiroidismo en la población pediátrica general. Los signos clínicos incluyen intolerancia al calor, piel húmeda/caliente, palpitations/taquicardia, ansiedad, hiperreflexia y diarrea. Las pruebas de función tiroidea revelan niveles altos de T4L y T3 con TSH suprimida. ⁽³⁾

La enfermedad de Graves puede ocurrir también como complicación del síndrome de reconstitución inmunitaria y puede provocar empeoramiento de los síntomas inflamatorios asociados al inicio de TARAE por la estimulación de los CD4 de manera bifásica. Los niños con valores de CD4 muy bajos antes del inicio de TARAE parecen tener un mayor riesgo a desarrollar enfermedad de Graves. En los primeros 3 a 6 meses del inicio de TARAE, hay un incremento en las células CD4 de memoria que se asocia a una reactivación del virus latente e infección micobacteriana. La segunda fase del síndrome de reconstitución inmunitaria típicamente ocurre 12 a 36 meses después del inicio de TARAE y se correlaciona

con el desarrollo de la enfermedad de Graves, debido a que los anticuerpos patogénicos que ocasionan la enfermedad de Graves son creados durante esta repoblación de células CD4 vírgenes. La prevalencia de la enfermedad de Graves después del inicio de TARAE en la población pediátrica es desconocida, aunque parece rara según la literatura (solo hay un caso reportado). (3)

C. Crecimiento

En la infancia, la interrupción del crecimiento lineal puede ser una manifestación sutil de una enfermedad subyacente. Monitorizar el crecimiento es crítico en la infección por VIH: la velocidad de crecimiento es un predictor de severidad y supervivencia en niños con VIH sintomático, independientemente de la carga viral y el conteo de CD4 que se tengan. A pesar de los avances en el tratamiento, la talla baja sigue siendo un hallazgo frecuente entre los niños VIH positivos. El inicio temprano de TARAE está asociado a una recuperación más rápida, pero no completa, del crecimiento. La falla de medro durante los estados críticos puede ser atribuida a fiebre y estados catabólicos agudos; sin embargo, ésta aun se observa en periodos libres de enfermedad ya sea por problemas en la ingesta y absorción de nutrientes o alteraciones neuroendocrinas. (3,7)

1. Etapa Prenatal & Lactante

La transmisión perinatal de VIH ocurre de manera tardía durante la gestación o el parto, por lo que, de manera general el peso al nacimiento suele ser normal. Algunos factores como un mal control prenatal, uso de drogas ilegales, tabaquismo o consumo de alcohol, pueden tener un efecto deletéreo en los recién nacidos, ocasionando bajo peso al nacer, pequeñez para la edad gestacional o prematuridad. Los recién nacidos infectados con VIH que tienen un peso al nacimiento menor a 2500g tienen síntomas más severos y tempranos que los niños con un mayor peso (el VIH afecta particularmente estructuras y mecanismos inmaduros). Los lactantes VIH positivos tienen una tasa de crecimiento más baja, menor ganancia ponderal y un perímetro cefálico más bajo que los niños no infectados; esto se hace aparente a partir de los 3 meses y es progresivo a lo largo del tiempo. Los niños con enfermedad severa suelen tener falla en el crecimiento antes de desarrollar alteraciones inmunitarias graves. Los niños no infectados nacidos de madres con VIH también tienen índices más altos de pobre crecimiento postnatal que la población general, supuestamente por la exposición a tenofovir, un análogo nucleósido de la transcriptasa reversa. (3, 7)

2. Etapa Preescolar & Escolar

La falla de medro puede progresar a una falla de crecimiento completa y a un síndrome de desgaste en niños con SIDA. La falla de crecimiento es una de las características iniciales reportadas en niños con SIDA; el síndrome de desgaste está reconocido como una entidad definitoria de SIDA en la etapa pediátrica. La causa de falla de crecimiento en el SIDA probablemente sea multifactorial; algunos

de los factores asociados a ella incluyen la enfermedad crónica, malnutrición, enteropatía, aumento en el catabolismo, y retraso en el desarrollo puberal. (3)

Los niños con VIH presentan tallas finales más bajas que la población general. Los primeros casos fueron reportados en niños con hemofilia y VIH antes del inicio de TARAE; sin embargo, aun después de la introducción de la TARAE, muchos estudios demuestran esta asociación entre la infección y la talla final. La desviación estándar de la talla en niños con VIH puede encontrarse a -0.78 ± 1.1 , a pesar de haber presentado un pico puberal adecuado (en tiempo y magnitud). Este hallazgo se relaciona a niveles bajos de CD4 y a afeción del peso antes de la pubertad. Se debe lograr un control inmunológico adecuado para maximizar la talla final. (3)

3. Alteraciones Endocrinológicas

Algunas anormalidades hormonales, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento (GH), hormonas tiroideas y hormonas puberales, pueden contribuir parcialmente a los problemas del crecimiento en la población pediátrica con VIH. La GH es una hormona pulsátil que ejerce su acción en el crecimiento lineal principalmente a través del factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1 (IGF-1, por su acrónimo en inglés). Los niveles de IGF-1 y su proteína de unión IGFBP-3 son los que generalmente se utilizan para valorar la actividad de GH, debido a que ésta tiene un patrón circadiano de secreción. (19) Sin embargo, estos niveles pueden ser difíciles de interpretar debido a la reducción que existe de IGF-1 por la malnutrición y el aumento de proteólisis de IGFBP-3 (que lleva a niveles bajos de IGFBP-3) en la infección por VIH. (3)

Los estudios del eje GH-IGF-1 en niños infectados con VIH han demostrado niveles más bajos de IGF-1 e IGFBP-3 cuando tienen talla baja. Sin embargo, los niveles basales y estimulados de GH son normales en casi todos los niños con VIH y la deficiencia de GH franca es una causa rara de falla de crecimiento. Algunos factores asociados la disminución de IGF-1 son la malnutrición, hepatopatías y las enfermedades crónicas. (12) Los niveles de IGF-1 aumentan después del inicio o cambio de TARAE, pero estos cambios suelen asociarse al aumento de masa muscular y no al aumento de crecimiento lineal. (3)

Se piensa que una resistencia a GH (con incremento de GH y niveles bajos de IGF-1 e IGFBP-3) podría estar involucrada en el desarrollo de talla baja en paciente con VIH. La glicoproteína 120 (gp120) del virus puede acoplarse al receptor de GH (GHRH) y ocasionar supresión hormonal (19). Algunos autores han reportado una resistencia de IGF-1 y GH in vitro en células progenitoras eritroides. En una cohorte de niños infectados con VIH, se reportó una secreción normal de GH pero una respuesta inapropiada de IGF-1 e IGFBP-3 ante la administración exógena de GH, lo que haría suponer que existe cierto grado de insensibilidad a GH. En un estudio con 27 niños infectados con VIH se reportó un incremento de IGF-1 e IGFBP-3 en niños que iniciaron TARAE con inhibidores de la proteasa; se encontraron un mayor incremento de IGF-1 en aquellos pacientes con una mejoría

en el crecimiento lineal, concluyendo que puede haber una disminución de la resistencia a GH inducida por el tratamiento. La resistencia a GH en niños pre-puberales y puberales infectados con VIH puede estar relacionada a un aumento en IGFBP-1 que incrementa el estado catabólico de IGF-1e impide su unión a sitios de acción. El tratamiento con TARAE que incluye inhibidores de la proteasa provoca cambios que normalizan la sensibilidad a GH. (3, 19)

Hay otros cambios de GH asociados a los efectos metabólicos del VIH. La lipodistrofia asociada a TARAE y el aumento de la adiposidad visceral parece estar relacionada a una disminución en la secreción de GH en adolescentes y adultos. (3, 19)

El grado de contribución de las alteraciones del eje de GH en la talla es incierto. El rol de la citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF-a) e IGF-1 e IGFBP-3 en la talla final es controvertido. Aunque la frecuencia de alteraciones del crecimiento en niños con VIH es alta, aun se necesitan más estudios longitudinales para aclarar si hay o no una alteración endocrinológica de fondo. Las infecciones oportunistas, el estado nutricional y la propia infección por VIH pueden provocar por si solas falla de medro. (3, 12)

El objetivo principal de la atención del niño con VIH es mantener una talla normal. El crecimiento lineal y ponderal debe ser medido y graficado según tablas específicas para edad y sexo. La pobre ganancia de peso o talla baja debe estudiarse con una evaluación oportuna del estado nutricional (que incluya niveles de macronutrientes y micronutrientes y un estudio de la composición corporal) y niveles hormonales (incluyendo hormonas tiroideas, hormonas puberales, e IGF-1 e IGFBP-3). Debido a que la falla de crecimiento es multifactorial, lo mejor es abordarla con un equipo multi-disciplinario que incluya nutriólogo, trabajador social, endocrinólogo, infectólogo y gastroenterólogo, según los signos y síntomas iniciales de presentación. La terapia con GH recombinante humana esta indicada en los casos raros de deficiencia de GH, pero no es efectiva si existe una resistencia a la misma. Entre los tratamientos más efectivos para la deficiencia de GH en adultos con VIH esta la tesamorelina, un análogo de GHRH aprobado por FDA. (20) Los esteroides anabólicos (por ejemplo, la oxandrolona) pueden incrementar la masa magra en el síndrome de desgaste asociado a VIH. Los niños VIH positivos deben ser estudiados para otras enfermedades que provoquen detención en la talla (por ejemplo, tumores de SNC). (3)

D. Pubertad

La pubertad es un proceso complejo regulado por múltiples controles genéticos, ambientales y endocrinos. La pubertad central describe la porción del desarrollo puberal ocasionada por la elevación de los niveles de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) que posteriormente provoca el aumento de los niveles de esteroides gonadales (estradiol en la mujer y testosterona en el hombre). El aumento de los esteroides gonadales puede ser reconocido

clínicamente mediante los cambios físicos propios de la pubertad: el desarrollo mamario en la mujer y el crecimiento testicular en el hombre. Se refiere como adrenarca al aumento de andrógenos adrenales que causan la aparición del olor axilar y el vello en piernas, brazos y genital en ambos sexos. (3)

Casi todos los niños con enfermedades crónicas presentan una pubertad retrasada, que se asocia a retraso en el crecimiento y retraso en el pico de crecimiento puberal. Los efectos negativos de una enfermedad sobre la pubertad son mayores si esta se presenta de manera temprana o grave. (19)

Múltiples estudios han demostrado que existe una aparición retrasada de la pubertad en jóvenes infectados con VIH, ya sea adquirido de manera perinatal o transfusional. El estudio más grande y reciente hasta la fecha encontró que la pubertad inicia de 6 a 11 meses después en niños infectados con VIH en comparación con controles expuestos pero no infectados con el virus. El retraso fue significativo en ambos sexos (aunque más pronunciado en mujeres) para todos los aspectos de la pubertad, incluyendo pubertad central y adrenarca. Existe un mayor retraso de la pubertad mientras más avanzada este la enfermedad (de acuerdo a la cantidad de CD4 y la carga viral). El retraso en la pubertad y el retraso en la maduración esquelética concomitante puede exacerbar la falla en el crecimiento en esta población. La TARAE parece estar asociada a un desarrollo normal de la pubertad; sin embargo se necesitan más estudios para corroborar si en verdad existe un inicio normal del desarrollo puberal cuando la carga viral esta suprimida. (3, 19, 21)

La fisiopatología de la pubertad en niños infectados con VIH es desconocida, algunos de los mecanismos propuestos son la desregulación por GH, el hipotiroidismo, la reducción de testosterona o la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-gónada por la desnutrición. No hay buenos estudios que evalúen el comportamiento de las hormonas puberales en esta población. La mayoría de la información de los cambios sexuales en el VIH involucra a hombres adultos con SIDA, en quienes el hipogonadismo es común y esta causado por el síndrome de desgaste e infecciones oportunistas. Los niveles de testosterona y dehidrotestosterona libre y biodisponible disminuyen conforme la enfermedad avanza y contribuyen en parte al envejecimiento prematuro por VIH. En la infección grave, existe un incremento de hasta el 50% en la globulina de unión de hormonas sexuales (SHBG, por su siglas en inglés) lo que provoca múltiples deficiencias hormonales. En muchos de los pacientes con VIH y niveles bajos de testosterona se ha observado que también existen niveles bajos o inapropiadamente normales de LH, lo que implica que existe un rol importante del eje hipotálamo-hipofisario. En un estudio hindú de 43 pacientes recién diagnosticados con VIH, se documento que la disfunción gonadal es la alteración endocrina más común provocada por el virus, presentándose en el 88.3% de los individuos. Entre los hombres, como ya hemos mencionado, se encontró que el hipogonadismo suele ser primario o periférico, y en las mujeres secundario o central. Se requieren más y mejores investigaciones para definir correctamente el compromiso del eje hipotálamo-hipófisis-gónada en la infección por VIH. (3, 7, 22)

No hay recomendaciones específicas para el manejo de niños infectados con VIH y pubertad retrasada. Optimizar el aporte nutricional, normalizar la carga viral y realizar una evaluación hormonal son algunas de las conductas indicadas cuando el inicio de la pubertad sobrepasa los límites superiores normales (13 años en las niñas y 14 años en los niños). La pubertad retrasada está asociada a un deterioro en la calidad de vida y puede empeorar cualquier trastorno psicológico que un adolescente con VIH pudiera tener. (3)

E. Prolactina

Los estudios sobre las concentraciones de prolactina sérica en pacientes con infección por VIH son controvertidos. Algunos autores han encontrado valores normales de prolactina, mientras que otros han documentado la presencia de hiperprolactinemia (niveles de prolactina >25mcg/L en niñas, >20mcg/L en niños). No hay reportes de alteraciones en los niveles de prolactina sérica en niños, la mayoría de los estudios han sido realizados en hombres adultos, al investigar el rol de esta hormona en el hipogonadismo hipogonadotrópico. (23)

Debido a que la prolactina es capaz de ejercer no solo efectos endocrinológicos (inducción y mantenimiento de la lactancia) si no también acciones inmunológicas, existen estudios que demuestran la elevación de ésta cuando hay presencia de infecciones oportunistas o niveles bajos de CD4+. (23) La compresión o infiltración pituitaria por un tumor o infección son también algunas causas de hiperprolactinemia. (24) El uso de inhibidores de la proteasa como ritonavir y saquinavir estimula directamente la secreción hipofisaria de prolactina. (25)

La existencia de macroprolactinemia, moléculas de diméricas y poliméricas con peso molecular de 50 y 150kDa respectivamente, es también común en pacientes con VIH. La macroprolactina, aunque es depurada con menor efectividad que la prolactina, suele unirse a anticuerpos IgG anti-prolactina y tener poca o nula actividad biológica. (24) Hay una alta prevalencia de macroprolactinemia en individuos con VIH debido a que hay una frecuencia más alta de anticuerpos, sin embargo, pocas veces es medida de manera adecuada y en raras ocasiones provoca manifestaciones clínicas. (26)

F. Complicaciones Metabólicas

Existen diversos cambios descritos en el metabolismo de lípidos y glucosa (incluyendo lipodistrofia, dislipidemia e intolerancia a la glucosa) en niños y adultos con VIH. Estos trastornos están asociados a un incremento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares; los niños con VIH presentan cambios ateroscleróticos tempranos demostrables por ultrasonido carotídeo (aumento del grosor de la íntima media y rigidez arterial estudiada por velocidad de onda). El uso de TARAE está fuertemente asociado a estos cambios metabólicos; sin

embargo la infección por VIH por si sola también puede provocarlos. El uso de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa puede provocar lipodistrofia; el uso de inhibidores de la proteasa ocasiona dislipidemias. La lipoatrofia y lipohipertrofia pueden resultar en desfiguración y estigmatización y aumentar la morbilidad psicológica por VIH, particularmente en adolescentes. Es de suma importancia, detectar y tratar estas asociaciones en la población pediátrica, debido a que los niños con VIH tienen una larga exposición a TARAE. (3)

1. Lipodistrofia

La lipodistrofia, o distribución anormal de grasa corporal, puede ocurrir sola o en combinación con resistencia a la insulina y/o dislipidemia. La pérdida de grasa, o lipoatrofia, se localiza en la cara, extremidades, y/o nalgas y debe diferenciarse del desgaste relacionado a SIDA. La acumulación de grasa, o lipohipertrofia, tiende a localizarse en la base del cuello o espalda (tejido adiposo dorso-cervical), abdomen y/o senos. Puede existir un patrón mixto de lipoatrofia y lipohipertrofia. No hay una definición clara del síndrome de lipodistrofia pero, típicamente se describe como una distribución anormal de grasa corporal en combinación con una o varias anomalías metabólicas. Una cohorte Europea de niños con VIH (con edad media de 12.2 años, con 5.2 años de promedio de uso de TARAE) reportó una prevalencia de 42% de anomalías en la distribución de grasa corporal y 57% de prevalencia de síndrome de lipodistrofia. Las proporciones de niños con lipohipertrofia, lipoatrofia o la combinación de lipohipertrofia y lipoatrofia fueron apenas de 13% y 14%. Otros estudios varían de manera importante en la prevalencia de lipodistrofia de 30% a 27%. Un estudio prospectivo Tailandés con una cohorte de niños y adolescentes con una edad de ingreso menor (7.6 años en promedio) reveló que la prevalencia de lipodistrofia era de 65% después de 144 semanas de TARAE a base de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa. Las diferencias en las prevalencias de lipodistrofia, reflejan las diferencias en el tipo de régimen terapéutico, la duración del mismo y la heterogeneidad demográfica, así como las inconsistencias metodológicas y las diferentes definiciones de lipodistrofia y síndrome de lipodistrofia. (3)

La lipodistrofia está asociada de manera importante a la duración y el tipo de TARAE; tanto los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa como los inhibidores de la proteasa están involucrados. Numerosos estudios relacionan a la estavudina con la lipoatrofia. Los investigadores reportan un riesgo adicional de lipodistrofia en niños de raza blanca, con índice de masa corporal (IMC) elevado y exposición a lopinavir/ritonavir e inhibidores no nucleósidos; así como un mayor riesgo de lipoatrofia en pacientes de raza blanca y una clasificación B o C de la enfermedad según la CDC. Algunos estudios, han incluido como predictor independiente de la distribución de grasa al estadio C de la enfermedad, al género femenino y a la exposición o no a inhibidores de la proteasa y estavudina. Sin embargo, también, hay investigaciones que han demostrado una prevalencia más alta de lipodistrofia en hombres; provocando que, no haya aun un consenso del rol que juega el género como factor de riesgo en esta metabolopatía. La distribución

de grasa y la hiperlipidemia, están asociadas a la maduración sexual por lo que la lipodistrofia aumenta en la pubertad. (3)

La causa de la lipodistrofia es multifactorial. Estudios recientes en su patogénesis incluyen el hallazgo de que todas las personas con VIH y lipodistrofia que reciben TARAE tienen alteraciones en el tejido adiposo a expensas de un aumento en la fibrosis sin inflamación, incremento en la cantidad de adipocitos pequeños y disminución en la vascularidad. Otros cambios como la adquisición de grasa parda en sitios como el tejido subcutáneo dorso-cervical, son menos entendidos. (27)

Muchos TARAE están involucrados en la fisiopatología de la lipodistrofia (tabla 5). Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa como la estavudina tienen toxicidad mitocondrial debido a que ejercen un efecto directo sobre el ADNm. (27) La disminución en el ATP resulta en una disfunción mitocondrial que disminuye la lipogénesis y aumenta mediadores pro-apoptóticos que provocan pérdida de grasa. Los inhibidores de la proteasa pueden inhibir proteínas involucradas en el metabolismo lipídico por la homología que existe entre la proteasa del VIH y éstas (por ejemplo, la proteína de unión del ácido retinoico citoplasmático), provocando disminución en el almacenamiento de grasa y apoptosis de adipocitos. Los niños que no han recibido TARAE también pueden presentar lipodistrofia, lo que hace suponer que hay una acción directa del VIH en la fisiopatología de la misma. (3)

Tabla 5 – Efecto de la Terapia Anti-Retroviral en el Tejido Adiposo (27)

Medicamento	Efecto
Inhibidores de la proteasa	Acumulación de prelamina A
Darunavir	No altera la diferenciación del adipocito o el metabolismo de lípidos o glucosa (incluso cuando está potencializado con ritonavir), no tiene efecto en las proteínas mitocondriales, no aumenta la inflamación
Atazanavir	No altera la diferenciación del adipocito o el metabolismo de lípidos, induce autofagia pre-adipocito y apoptosis, disminución leve de proteínas mitocondriales, aumenta la inflamación y altera el metabolismo de glucosa (cuando está potencializado con ritonavir)
Liponavir/Ritonavir	Alteración importante de la diferenciación del tejido adiposo y el metabolismo de lípidos o glucosa, disminución marcada de proteínas mitocondriales, aumenta la inflamación
Ritonavir	Alteración de la diferenciación del tejido adiposo y el metabolismo de lípidos o glucosa, disminución de proteínas mitocondriales, aumenta la inflamación
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa	Alteración en el metabolismo de lípidos
Efavirenz	Aumenta la inflamación, altera la adipogénesis, la diferenciación del adipocito y el metabolismo, no toxicidad mitocondrial
Rilpivirina	Aumenta la inflamación, altera la adipogénesis, la diferenciación del adipocito y el metabolismo
Nevirapina	Disminuye (o no cambia) la inflamación, adipogénesis, diferenciación del adipocito y metabolismo normal, no toxicidad mitocondrial

Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa	Alteración en el metabolismo de lípidos
Análogos de Timidina	Disminuye ADNm
No Análogos de Timidina	Disminuye ADNm
Inhibidor de la Integrasa	
Raltegravir	Sin alteración de la adipogénesis o el metabolismo
Inhibidor de la Entrada	
Maraviroc	Sin efectos en la diferenciación de adipocitos o el metabolismo, anti-inflamatorio

Como ya sea dicho con anterioridad, tanto el diagnóstico como la prevalencia de la lipodistrofia en niños están sesgados por la falta de una definición clara. En adultos, hay un modelo validado para la severidad de la lipodistrofia. En estudios pediátricos, los scores clínicos se usan de manera frecuente para definir y cuantificar la lipodistrofia, pero, presentan el gran inconveniente de tener una variabilidad inter-observador importante. Otras técnicas utilizadas son las medidas antropométricas, la impedancia bioeléctrica, la absorciometría de rayos X de energía dual o DEXA, la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) Las medidas antropométricas son no invasivas y baratas, pero no miden grasa visceral y requieren un evaluador experimentado. La impedancia bioeléctrica mide la masa magra corporal y la grasa corporal total, pero no puede valorar la distribución de grasa por regiones. La DEXA mide la distribución de la grasa y está considerada como el estudio diagnóstico de elección en exámenes longitudinales. La TC abdominal y la RMN pueden diferenciar de manera adecuada la grasa subcutánea y la grasa visceral pero son caras e involucran riesgos por radiación y sedación, respectivamente. (3)

El reconocer al tejido adiposo como un órgano inflamatorio y endocrino ha permitido que haya un mejor conocimiento de las interacciones que tiene con otras patologías inflamatorias, como la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular. La biología inflamatoria y hormonal del adipocito debe considerarse para determinar el tratamiento más adecuado de la lipodistrofia. (27)

El tratamiento de las anomalías estructurales del adipocito es discontinuar el agente causante, pero pocos estudios han evaluado el efecto que tiene el cambio de las estrategias de tratamiento en la población pediátrica. Hay reportada una pequeña cohorte de niños con VIH a quienes se les cambió estavudina por tenofovir y un inhibidor de la proteasa por efavirenz (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa). Los niños mostraron una normalización de la grasa fisiológica y detención en la progresión de la lipoatrofia 1.8 años posteriores al cambio. No se reportó ninguna anomalía en la función corporal 8 años después. (3)

Las estrategias actuales de tratamiento incluyen cambios en el estilo de vida como dietas bajas en grasas con un buen contenido calórico, ejercicio (particularmente de fortalecimiento) y suspensión de tabaquismo, para disminuir el riesgo

cardiovascular a futuro. Otros tratamientos propuestos son el uso de metformina y tiazolidinedionas, pero no hay datos claros que comprueben su eficacia en niños. La GH puede ser efectiva para tratar a adolescentes con trastornos en la grasa visceral pero puede incrementar el riesgo de intolerancia a la glucosa. Las intervenciones quirúrgicas como los rellenos, el trasplante de grasa y la resección del tejido adiposo han sido consideradas como tratamiento de los efectos desfigurantes de la lipodistrofia. Los adolescentes con lipoatrofia facial han reportado satisfacción y un aumento en la autoestima posterior al trasplante autólogo de grasa. Sin embargo, las cirugías deben reservarse para casos severos debido a sus riesgos inherentes. (3)

El tratamiento con ghrelina (secretagogo endógeno de GH, suprimido en la infección por VIH y aun más en la lipoatrofia), leptina (proteína reguladora del peso y homeostasis de energía, disminuida en la lipoatrofia y elevada en la lipoatrofia) y adiponectina para estos trastornos del tejido adiposo aún está siendo estudiado.

(27)

2. Dislipidemia

Los niños con VIH tienen un riesgo elevado de presentar dislipidemia (incluyendo hipertrigliceridemia, niveles altos de lipoproteína de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y colesterol total, y niveles bajos de lipoproteína de alta densidad (HDL)). (10) El Grupo de Ensayos Clínicos de SIDA Pediátrico reporta una prevalencia del 13% de hipercolesterolemia (definido por niveles de colesterol superiores al percentil 95 para edad y sexo) en una cohorte grande de 1812 niños con VIH. Estudios más recientes encontraron una prevalencia de 20.5% para hipercolesterolemia y de 29.4% para hipertrigliceridemia. Los estimados actuales mencionan que 20 a 50% de los niños con infección de VIH tienen un perfil lipídico anormal; la hipertrigliceridemia y un HDL bajo son los hallazgos más frecuentemente reportados. (10, 28, 29) La evidencia sobre el rol de distintos regímenes terapéuticos de VIH sobre los lípidos es limitada, pero hay reportes de que la hipercolesterolemia es 3 veces mayor en los pacientes con TARAE. (3, 29)

La patogénesis de la dislipidemia en niños con VH es compleja e incluye efectos directos del virus y toxicidad por medicamentos. Se ha reportado que los pacientes que no han recibido terapia antiretroviral son aun más propensos que los pacientes tratados de tener HDL bajo (30% vs. 4% respectivamente) e hipertrigliceridemia (63%). Factores como mayor edad y bajo consumo de alcohol han sido relacionados al desarrollo de dislipidemia en mujeres adultas; el peso bajo parece precipitar a hipertrigliceridemia en la población adulta en general. Los factores más frecuentes de riesgo cardiovascular en la población mexicana con VIH son la hipertrigliceridemia, la hipertensión y el tabaquismo (3, 9, 29)

La inmunodeficiencia y la inflamación provocada por la tormenta de citocinas ocasionadas por el VIH parecen tener un efecto deletéreo sobre los niveles de lípidos. Inicialmente existe un descenso de HDL (lipoproteína con propiedades anti-aterogénicas, anti-oxidantes y anti-inflamatorias) que resulta en

ateroesclerosis. Posteriormente, tras persistir el estado inflamatorio y gracias a que el interferón gamma (IFN-g) compromete la depuración de lipoproteínas ricas en triglicéridos, hay niveles persistentemente altos de triglicéridos. El TNF- α interfiere en la oxidación lipídica y la supresión de lipólisis celular mediada por insulina y provoca elevación de ácidos grasos hepáticos, triglicéridos y colesterol de muy baja densidad (VLDL) ^(3, 10)

La dislipidemia en pacientes con VIH esta íntimamente relacionada a la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y los síndromes de redistribución de grasa (síndrome de lipodistrofia asociada a VIH). ⁽¹⁰⁾

La iniciación o cambio de TARAE en niños infectados con VIH esta asociada a un incremento de los niveles de lípidos además de un descenso en el HDL. Prácticamente todos los inhibidores de la proteasa están fuertemente implicados en el desarrollo de dislipidemias. ⁽²⁸⁾ Estos fármacos inhiben la proteína asociada al receptor de LDL y causan hiperlipidemia por una remoción inadecuada de triglicéridos de la circulación. A nivel celular los inhibidores de la proteasa provocan acumulación de grasa que resulta posteriormente en resistencia a la insulina; en el núcleo estos medicamentos alteran la expresión de las proteínas esenciales para la adipogénesis ocasionando lipogénesis hepática descontrolada y resistencia a la insulina. La estavudina y la combinación de ciertas drogas como inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa están asociados también al empeoramiento del perfil lipídico por disfunción mitocondrial. ⁽³⁾

Las estrategias de tratamiento de las dislipidemia incluyen modificaciones en el estilo de vida como llevar una dieta baja en grasas, ejercicio aeróbico y evitar el tabaquismo. El cambio en TARAE (utilizar un agente de la misma o diferente clase) puede mejorar el perfil lipídico pero debe hacerse con cuidado para no afectar el efecto antiviral de la misma. Entre los inhibidores de la proteasa, la combinación que parece tener peor efecto sobre la dislipidemia es la de lopinavir/ritonavir (aumentan HDL, LDL y colesterol total, y disminuyen el radio colesterol total/HDL y los niveles de triglicéridos). Los pacientes que llevan TARAE con atazanivir suelen tener perfiles lipídicos más adecuados y cuando se hace el cambio a esta droga los niveles de lípidos suelen disminuir. El cambio de lopinavir/ritonavir a nevirapina o efavirenz también provoca mejoría en el perfil lipídico (aumenta el HDL, el radio colesterol total/HDL y disminuye de manera significativa los niveles de triglicéridos). ⁽³⁾

El Panel de Salud de Terapia Antiretroviral y Manejo Médico de Niños Infectados con VIH de los institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos recomienda la realización de perfiles lípidos en ayunas cada 6 a 12 meses en adolescentes y un screening de lípidos sin ayunas en niños mayores de 2 años cada 6 a 12 meses (y seguimiento con perfil en ayunas si los triglicéridos o el LDL están elevados) (tabla 6). Antes de iniciar o cambiar un tratamiento que disminuya los lípidos en los adolescentes se deben obtener al menos 2 perfiles lípidos en ayuno (separados por 2 o 3 meses) y los resultados deben promediarse. ⁽³⁾

Tabla 6 – Seguimiento de Dislipidemia ⁽⁸⁾

	Seguimiento Regular	Antes de Iniciar o Cambiar Tratamiento
Niños >2 años sin anomalías conocidas	Perfil lipídico sin ayuno cada 6 a 12 meses. Si hay alteraciones, obtener muestra con 12 horas de ayuno	Perfil lipídico sin ayuno. Si hay anomalías, obtener muestra con 12 horas de ayuno
Niños con anomalías conocidas y/o factores de riesgo	Perfil lipídico con 12 horas de ayuno cada 6 meses	Perfil lipídico con 12 horas de ayuno
Adolescentes	Perfil lipídico con 12 horas de ayuno cada 6 a 12 meses	Promedio de 2 perfiles lipídicos con 12 horas de ayuno (separados por >2 semanas y <3 meses)

No hay ningún consenso para el tratamiento de niños con TARAE y dislipidemia y la discusión completa del mismo excede los objetivos de este protocolo de investigación. Para escolares y adolescentes con dislipidemia severa (triglicéridos >500mg/dl o LDL>250mg/dl) está indicada una consulta con un especialista en lípidos. Para dislipidemias menos severas, se puede iniciar manejo con cambios en estilo de vida por 6 a 12 meses. Los medicamentos que disminuyen los lípidos como las estatinas pueden ser considerados en niños mayores de 10 años con LDL igual o mayor a 190mg/dl en quienes los cambios higiénico-dietéticos han fracasado, o en niños con LDL mayor o igual a 160mg/dl que tengan una historia familiar de enfermedad cardiovascular o un factor de riesgo adicional además de la infección por VIH. En algunas circunstancias se puede dar tratamiento a niños entre 8 y 10 años que tengan LDL arriba o igual a 190mg/dl. El uso de medicamentos también debe ser considerado cuando haya niveles de triglicéridos mayores a 200mg/dl a pesar de cambios en el estilo de vida. Se debe tener sumo cuidado cuando se prescriben estatinas en niños que reciben TARAE, porque los inhibidores de la proteasa pueden elevar los niveles de estatinas (debido a que ambas drogas se metabolizan en el P450-CYP3A4) y exacerbar los efectos adversos que éstas provocan. ⁽³⁾

3. Resistencia a la Insulina & Disglucemia

La resistencia a la insulina esta caracterizada por un incremento en los niveles pancreáticos de insulina causada por una disminución en la habilidad de ésta para estimular el uso y suprimir la producción hepática de glucosa. La resistencia a la insulina puede provocar alteraciones en la tolerancia a la glucosa y los niveles de glucosa en ayuno, y posteriormente originar una DM2. En pacientes sin VIH, la resistencia a la insulina se asocia a múltiples factores, incluyendo susceptibilidad genética, obesidad y sedentarismo. La infección por VIH y la TARAE se relacionan a distintos trastornos del metabolismo de la glucosa, que se manifiestan principalmente por alteraciones en la glucosa de ayuno e intolerancia a los carbohidratos o DM2. La resistencia a la insulina ocurre menos frecuentemente en niños con VIH que en adultos, probablemente debido a que los individuos prepuberales tienen menos grasa visceral que las personas prepuberales o

adultos. Los trastornos en la glucosa pueden ocurrir de manera independiente o en conjunto con lipodistrofia o dislipidemia. (3)

La resistencia a la insulina se diagnostica de múltiples maneras, incluyendo la medición de glucosa en ayuno, insulina en ayuno, péptido c, el test de tolerancia a la glucosa oral y/o su combinación para calcular el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR, por su siglas en inglés) o el índice cuantitativo de resistencia a la insulina. La pinza hiperinsulinémica euglucémica sigue siendo el gold estándar para el diagnóstico de esta patología, pero rara vez se usa en la práctica clínica. (3, 30)

En general, la prevalencia de los trastornos de la homeostasis de la glucosa en niños varía del 8% al 35%; en adultos se estima una prevalencia del 3% en individuos vírgenes a TARAE y de 10-25% en los que ya tienen tratamiento. Los factores asociados a la resistencia a la insulina en pacientes con VIH incluyen un estadio 5 en la clasificación de desarrollo puberal de Tanner, mayor edad transaminasemia, obesidad, historia familiar de DM, co-infección con hepatitis C, el tiempo y uso de TARAE, hipertrigliceridemia y lipoatrofia. (3, 10, 27, 29, 31)

Algunos autores han reportado que la resistencia a la insulina puede manifestarse con una insulina en ayuno alta y una glucosa en ayuno normal. Estudios longitudinales han encontrado que la prevalencia de la resistencia a la insulina en niños con VIH es más alta que en la población sana; y que la intolerancia a la glucosa es más alta en niños pre-puberales 48 semanas después del inicio o cambio de TARAE. En una cohorte sueca la prevalencia de diabetes mellitus en adultos con VIH fue similar a la de la población normal, y presentaba los mismos factores de riesgo para desarrollarla; otro estudio multicéntrico demostró que la incidencia de DM es 4 veces más alta en personas VIH positivas recibiendo TARAE que en individuos VIH negativos. (10) La progresión de estos cambios metabólicos tempranos a enfermedades significativas es aun poco entendida, se necesita realizar más estudios de investigación para averiguarlo. (3)

Los mecanismos fisiopatológicos de los cambios en el metabolismo de la glucosa son complejos e incluyen efectos por la TARAE, relacionados al VIH y factores inmunológicos, influencia genética, sedentarismo, y tipo de dieta. Los inhibidores de la proteasa afectan directamente la sensibilidad a la insulina inhibiendo el transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) en los miocitos y adipocitos, y disminuyendo la respuesta de las células beta en el páncreas. Sin embargo, los estudios que relacionan a estos fármacos con la resistencia a la insulina son controvertidos. Los análogos de timidina (inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa), como la estavudina, zidovudina y didanosina provocan resistencia a la insulina al afectar la función mitocondrial, la distribución de grasa corporal y provocar mayor inflamación y desregulación de los ácidos grasos libres. Las alteraciones en el balance de la adiponectina y concentraciones de leptina (bajas) provocadas por la TARAE también pueden afectar la homeostasis de la insulina-glucosa. (3, 10, 27)

Teóricamente el desarrollo de diabetes secundaria a destrucción pancreática por un episodio inflamatorio es posible; sin embargo no hay ningún caso reportado en niños. La causa más frecuentes de daño pancreático en pacientes con SIDA es provocada por medicamentos como didanosina (inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa), lamivudina, jeudauridina (utilizado antiguamente como profilaxis de *Pneumocystis carinii*) y trimetoprin-sulfametoxazol. Puede haber disglucemias entre los pacientes con VIH que tienen pancreatitis por infecciones oportunistas como CMV y tuberculosis, daño por el virus per se o infiltración neoplásica. (10) La incidencia de pancreatitis en niños con VIH es desconocida, algunos autores proponen medir amilasa y lipasa al menos en los pacientes críticamente enfermos. (7)

En la literatura también se describe un forma infrecuente de DM autoinmune. Hay una serie de casos que reporta 3 pacientes con VIH que desarrollaron DM autoinmune, con niveles altos de anticuerpos anti-islole y anticuerpos anti-tiroideos simultáneos. Parece que la DM autoinmune y las patologías asociadas a la misma están asociadas a la reconstitución inmune por TARAE, al mimetismo molecular y la falta de regulación autoinmune por linfocitos T cooperadores. (10)

Los médicos deben monitorizar los datos clínicos de hiperglucemia e hiperinsulinismo (polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso no intencionada y acantosis nigricans). Se recomienda realizar determinaciones de glucosa al azar al inicio de la TARAE, 3 a 6 meses después, y posteriormente un seguimiento anual (tabla 7). (3)

Signos y Síntomas	Polidipsia, poliuria, polifagia, cambio en el habito corporal, acantosis nigricans
Glucosa al azar (si >140mg/dl, obtener glucosa con 8 horas de ayuno)	Antes del inicio de TARAE 3-6 meses después del inicio de TARAE Cada 12 meses mientras esté con TARAE

El tratamiento de primera línea de la resistencia a la insulina es el cambio en el estilo de vida. De manera simultanea, se ha descrito el cambio de régimen de TARAE a uno que no incluya inhibidores de la proteasa (con efavirenz, y con tenofovir en vez e estavudina) para mejorar la resistencia a la insulina. El uso de metformina esta aprobado para niños mayores de 10 años (aunque cada vez se utiliza más en niños menores). El uso de biguanidas en combinación con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa esta relacionado a un aumento del riesgo de acidosis láctica. Otras drogas como sulfonilureas e insulina pueden agregarse si no se logra un adecuado control glucémico. (3, 10)

La detección y prevención de la resistencia a la insulina y diabetes mellitus en niños y adolescentes infectados con VIH es muy importante para poder evitar complicaciones multisistémicas a largo plazo y mejorar la calidad y expectativa de vida. (31)

G. Metabolismo Mineral & Enfermedad Ósea

La fase más importante de ganancia ósea ocurre durante la infancia y la pubertad. Las niñas presentan el pico de acreción cálcica alrededor de los 12.5 años, mientras que los niños llegan a esta etapa más o menos a los 14 años; un estudio estimó que el 26% del calcio total del esqueleto se establece en los primeros 2 años del pico puberal. Los esteroides sexuales son críticos para la maduración ósea y la adquisición y mantenimiento de la densidad mineral ósea (DMO). En ambos sexos, el hipogonadismo provoca osteoporosis. Los estrógenos juegan un papel muy importante en la estimulación de la formación de hueso nuevo y el incremento de su mineralización; los andrógenos tienen un rol menor. Además de los esteroides gonadales, la GH y el IGF-1 contribuyen al mantenimiento de la masa ósea. (3)

Los trastornos en el metabolismo óseo y mineral son muy frecuente en pacientes con VIH. Las patologías óseas más frecuentemente asociadas a esta infección son la osteopenia, osteoporosis y osteonecrosis. La osteopenia se presenta en poco más del 50% de los adultos con VIH, la osteoporosis en el 15%. La osteonecrosis puede presentarse antes del uso de TARAE, con la administración de glucocorticoides, el alcoholismo, la presencia de una enfermedad definitoria de SIDA y niveles bajos de CD4. (10, 32)

La causa de una baja DMO en el VIH es probablemente multifactorial. La glicoproteína de cobertura gp120 parece promover la apoptosis de osteoblastos y la proliferación de osteoclastos; los estudios con animales han revelado que la infección por VIH ocasiona un incremento en la resorción ósea osteoclastogénica relacionada a citocinas. Otros contribuyentes incluyen la TARAE y factores de riesgo más tradicionales como peso bajo y un pobre estado nutricional. Además, la infección por VIH en muchos pacientes y en diferentes contextos se asocia a niveles bajos de vitamina D. La baja ingesta, poca exposición solar, la existencia de co-morbilidades como obesidad, malabsorción intestinal, insuficiencia renal o hepática, así como la existencia de citocinas pro-inflamatorias (TNF- α) pueden provocar deficiencia de vitamina D. (3, 10, 33).

Aunque los trastornos de la mineralización ósea provocada por el VIH han sido menos estudiados en niños que en adultos, esta población parece estar más afectada pues presenta un tiempo mayor de exposición al virus y/o su tratamiento. Se ha encontrado una pérdida de DMO progresiva con el tiempo de evolución de la enfermedad e independientemente de la edad. (28) Los efectos del VIH y TARAE en el crecimiento y pubertad pueden, de manera secundaria, afectar la salud ósea al provocar interrupciones en los procesos normales de acreción ósea. (3)

La disfunción paratiroidea en pacientes con VIH es rara. Algunos autores han demostrado que en la infección por VIH puede haber hipoparatiroidismo

secundario y una alteración en la liberación de vitamina D. La hipercalcemia con niveles bajos de PTH y calcitriol también ha sido descrita. (7)

Múltiples estudios han encontrado una masa ósea menor en niños VIH positivos. Existen muchas diferencias en la DMO de la población pediátrica infectada con VIH probablemente por la alta prevalencia de peso bajo. Los adolescentes con adquisición perinatal de VIH tiene una menor DMO al final de la pubertad en comparación con individuos sanos. Un estudio reciente mostro una disminución de las z de DMO corporal total y de columna vertebral en niños entre 7 y 15 años que se infectaron de manera perinatal con VIH, asociada de manera significativa a puntuaciones z más bajas de peso-edad y talla-edad. Al ajustar las puntuaciones z a una menor edad cronológica y edad ósea, estos niños aun seguían presentando una z de DMO <-2. Un estudio de casos y controles de adultos daneses demostró que el riesgo de fracturas en individuos con VIH no controlado es 3 veces mayor.

(3)

Los niños con TARAE también tienen una DMO menor y un tasa de remodelación más alta (estudiada con marcadores serológicos) al compararlos con controles. Los estudios han encontrado que, tanto en niños como en adultos, los regímenes potencializados con inhibidores de la proteasa, lamivudina e indinavir (conocido por su actividad osteoclastica) están asociados a una menor DMO. El porcentaje de CD4, la carga viral y exposición prolongada a TARAE también afectan la DMO. Los adultos expuestos a TARAE tienen un riesgo 2.5 veces más alto que los vírgenes a TARAE. (3, 32) El tenofovir esta asociado a una baja DMO en la población general pues estimula la excreción de fosfato y aumenta la tasa de remodelación ósea asociada a toxicidad tubular proximal (síndrome de Fanconi). El efavirenz provoca una disminución de la hidroxilización de vitamina D (disminuye la actividad de la 1-a hidroxilasa a nivel renal) disminuyendo los niveles de 1-25 dihidroxicolecalciferol (vitamina D activa). (10) La evidencia sobre los inhibidores de la proteasa en el metabolismo mineral es controvertida.

La realización de densitometría ósea a todos los pacientes pediátricos con VIH actualmente no esta recomendada, sin embargo, debe solicitarse en casos especiales (como el tener antecedente de fracturas patológicas o por fragilidad, o al inicio o durante el tratamiento con un antiretroviral que conlleve un mayor riesgo de baja DMO, por ejemplo tenofovir). Los estándares para valorar la DMO en niños están ya establecidos, y se sugiere ajustarlos a edad y etnia. Se recomienda tener una ingesta adecuadas de vitamina D y calcio, así como la realización de ejercicio, suspender el tabaquismo y/o alcoholismo y evitar otros factores de riesgo modificables como los corticoesteroides y la medroxiprogesterona.(2) La actividad física vigorosa ha demostrado ser protectora de la DMO en niños con VIH. Niveles de vitamina D >30mmol/l son recomendados para la población VIH positiva, pero el efecto del reemplazo con Vitamina D en la acreción ósea no es muy bien conocido. El tratamiento de la hipovitaminosis D antes de que exista hiperparatiroidismo es de vital importancia para prevenir deterioro de la masa ósea. (33). La información sobre la seguridad o eficacia de la terapia con bifosfonatos en niños con VIH es inadecuada. (3)

H. Equilibrio de Sodio y Agua

Los desequilibrios de agua y sal pueden provocar anomalías en el estado del volumen extracelular y/o el sodio sérico dependiendo de la naturaleza de esta alteración (aumento o disminución), su severidad (leve o grave) o magnitud relativa (contenido de sodio corporal en relación al contenido de agua corporal total). Una pérdida significativa de sal y agua genera hipovolemia real; si la depleción involucra la pérdida de un exceso de líquido hipotónico puede producirse hipernatremia (sodio sérico $>145\text{mmol/l}$); si la pérdida de sal supera a la del agua puede haber hiponatremia (sodio sérico $<135\text{mmol/l}$). (34)

La retención de sodio y agua induce un aumento del volumen extracelular, y dependiendo de su mecanismo fisiopatológico puede manifestarse como hipervolemia y edema (por ejemplo falla renal) o hipovolemia arterial efectiva y edema (por ejemplo cirrosis, falla cardíaca, algunos síndromes nefróticos). (34)

Existen múltiples alteraciones del sodio y agua en pacientes con VIH. Algunas de éstas son provocadas por alteraciones endocrinológicas; mencionaremos las más importantes. (34)

1. Hiponatremia

Hiponatremia Isotónica

La hiponatremia normotónica o pseudohiponatremia consiste en un sodio sérico bajo en el contexto de una osmolaridad plasmática normal provocado como artefacto de un incremento en la fracción sólida del plasma debido principalmente a hiperlipidemia o hiperproteinemia. La administración de osmoles sin electrolitos (sorbitol, manitol, sucrosa) también puede provocar este trastorno por movimiento del sodio del volumen extracelular al intracelular. La pseudohiponatremia ha sido descrita en pacientes con VIH que desarrollan hipergammaglobulinemia relacionada a progresión de la enfermedad, respuesta a la terapia antiretroviral o co-infección por hepatitis C. Es de vital importancia detectar y tratar de manera oportuna la pseudohiponatremia pues puede causar deshidratación severa o incluso la muerte. (34)

Hiponatremia Hipertónica

En la ausencia de insuficiencia renal, la osmolaridad plasmática está determinada principalmente por el sodio sérico y los niveles de glucosa; la hiponatremia hipertónica se observa en la variedad hipertónica de la diabetes mellitus descontrolada con hiperglucemia severa. La hiperglucemia aumenta la tonicidad extracelular y provoca la extracción de agua sin sodio del volumen intracelular, ocasionando una dilución del sodio extracelular e hiponatremia subsecuente. Otros solutos como el sorbitol y el manitol también pueden actuar de la misma manera. (34)

Hiponatremia Hipotónica

Los pacientes con enfermedades cardíacas, hepáticas, pulmonares, intracraneales o endocrinas pueden desarrollar hiponatremia hipotónica debido al excesivo consumo (voluntario) o administración (iatrogénico) de agua, cuando la excreción de agua libre esta comprometida por un descenso del volumen circulatorio (falla cardíaca), tubulopatias y/o secreción (excesiva/inapropiada) de hormona antidiurética. (34)

Debido a que la función de los órganos mencionados esta afectada de manera frecuente en los pacientes con VIH, la hiponatremia hipotónica es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente (23.5-75%) tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios ya sea en la infección por VIH o SIDA. Los pacientes con SIDA e hiponatremia tienen mayor tasa de morbilidad y mortalidad, y tienden a tener infecciones oportunistas complicadas (particularmente CMV y *Pneumocystis jiroveci*). Las causas de hiponatremia hipotónica pueden clasificarse de acuerdo a las características del liquido extracelular (tabla 8). Muchas de ellas ya han sido descritas en apartados previos. (34)

Tabla 8 – Causas de Hiponatremia Hipotónica en pacientes infectados con VIH (34)
Hiponatremia con un Volumen Extracelular Normal
SIADH: Infección o neoplasia de pulmones o sistema nervioso central
Hipotiroidismo: Síndrome eutiroides enfermo, infección pituitaria, tiroiditis o miconazol
Deficiencia de glucocorticoides: Daño del eje glucocorticoide
Hiponatremia con un Volumen Extracelular Disminuido (Depleción de Volumen)
Pérdida digestiva de agua: Vómito diarrea
Pérdida renal de agua: cerebro perdedor de sal, nefritis intersticial, resistencia a cortisol e insuficiencia adrenal
Hiponatremia con un Volumen Extracelular Aumentado (Estados edematosos)
Causas no renales: Cirrosis, falla cardíaca
Causas renales: Necrosis tubular aguda, obstrucción intra-tubular, nefritis intersticial nefrocalcinosis, síndrome urémico-hemolítico, glomerulonefritis colapsante focal y segmentaria
Hiponatremia Secundaria a Drogas
Insuficiencia renal: Co-trimoxazol
Nefritis intersticial: Trimetoprim-sulfametoxazol, diuréticos de asa, tiazidas
Deficiencia de Cortisol: Rifampin, ketoconazol, suramin
Efecto SIADH: Pirazinamida, etambutol, narcóticos, lopinavir, ritonavir
Mecanismo desconocido: Anfotericina B, pentamidina

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) es una entidad inducida por la retención de agua secundaria a la secreción inapropiada (para los niveles de osmolaridad sérica) de vasopresina o un exceso en la

respuesta de su receptor (receptor V2) en los túbulos colectores, en el contexto de una tasa de filtración glomerular normal, una función adrenal y tiroidea adecuada, y en ausencia de hiponatremia inducida por drogas. (34)

El SIADH puede estar presente hasta en el 36% de los pacientes con infección por VIH avanzada y puede ser inducido por infección (neurosifilis), neoplasia del sistema nervioso central o pulmonar. El SIADH se presenta con hiponatremia sérica, hipernatremia urinaria, índice urea:creatinina bajo y ácido úrico bajo. (34)

El síndrome perdedor de sal (SPS) es un trastorno raro caracterizado por hiponatremia, depleción de volumen y respuesta clínica a la reposición con agua y sal. La etiología de esta entidad ha sido atribuida a la disminución de la actividad del sistema nervioso parasimpático que provoca una menor reabsorción tubular de sodio en los túbulos proximales, inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona y liberación de péptidos natriuréticos (por ejemplo péptidos natriuréticos atrial y cerebral). El SPS ocurre en pacientes con patología del sistema nervioso central, su similitud con el SIADH hace crucial su reconocimiento, pues el tratamiento con restricción de líquidos (indicado en SIADH) es deletéreo en este padecimiento. A pesar, de que diferenciar entre SIADH y SPS no es sencillo, el SPS tiende a destacarse por la presencia de hipovolemia clínica, niveles de ácido úrico y urea normal o incrementada, y poliuria con una excreción renal de sodio mucho más alta que en el SIADH. (34)

La mielosis pontina central, una enfermedad neurológica severa que se puede observar cuando la hiponatremia se corrige demasiado rápido, también ha sido documentada en pacientes con SIDA. Algunos factores de riesgo para presentar esta complicación son: infección por VIH avanzada, hiponatremia prolongada, anorexia, hipoalbuminemia, alcoholismo crónico, metástasis y pacientes tratados con quimioterapia sistémica. La presentación clínica varía desde el desarrollo de paraparesia espástica hasta la parálisis pseudobulbar. Existen cambios en estado mental como confusión o coma. (34)

2. Hipernatremia

Este trastorno ocurre cuando hay una gran pérdida de agua libre en combinación con una ingesta inadecuada de agua o una insuficiente reposición (iatrogénica) de líquidos en pacientes inconscientes; y está reportada hasta en el 31% de los pacientes con enfermedad muy avanzada. Entre las causas principales de pérdida de agua libre en pacientes con VIH están: (1) fiebre con pérdida de líquidos insensibles por el sudor y la piel; (2) pérdida digestiva de agua: diarrea o vómito; (3) diabetes insípida central secundaria a toxoplasmosis o encefalitis por CMV; y (4) diabetes insípida nefrogénica secundaria a nefrocalcinosis o enfermedad túbulo-intersticial causada por infecciones (CMV, *Mycobacterium avium*, micosis sistémica), tumores (linfoma) o medicamentos (rifampicina, foscarnet o anfotericina B). (34)

La hiponatremia secundaria a baja ingesta de líquidos en individuos con VIH, ha sido descrita en pacientes con un estado de conciencia alterado por un trastorno neurológico, o en aquellos pacientes que sufren de adipsia. La adipsia es una condición hipotalámica en donde un paciente consciente desarrolla hiperosmolaridad secundaria a una ingesta de agua disminuida porque el/ella no tiene sed. Este trastorno se asocia comúnmente a falta de secreción de vasopresina, que puede ser atribuida a destrucción vascular, neoplásica o granulomatosa del osmoreceptor o el centro de sed. (34)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hay aproximadamente 2.1 millones de niños viviendo con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) a nivel mundial. En 2016 se diagnosticaron 160,000 casos nuevos de VIH en niños, casi el 90% de estos se adquieren de manera perinatal. ⁽⁶⁾ La terapia antiviral altamente efectiva (TARAE), creada en 1996, ha disminuido de manera dramática la mortalidad relacionada a VIH tanto en niños como en adultos. Los niños infectados de manera perinatal con VIH actualmente sobreviven hasta la adultez; el cuidado de los pacientes con VIH ha cambiado del manejo de una enfermedad mortal al tratamiento de un padecimiento crónico. A pesar de que la mortalidad por VIH ha disminuido, el acceso a tratamiento antiretroviral en niños en algunas regiones es aun problemático, y las complicaciones por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) son todavía una realidad para muchos. Aun en los niños que reciben TARAE, las complicaciones por el VIH y/o su tratamiento pueden afectar varios aspectos de la salud, incluyendo la función endocrina. Los pacientes pediátricos son particularmente susceptibles a estas complicaciones debido a la exposición prolongada al VIH y tratamiento antiretroviral. Además, los niños, al estar expuestos a cambios en el crecimiento y desarrollo (como la pubertad), presentan complicaciones difíciles de comparar con las de los adultos. El correcto diagnóstico de las disfunciones endocrinas requiere un alto índice de sospecha, porque los signos y síntomas de las anomalías hormonales pueden ser difíciles de reconocer. ⁽³⁾

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) en la Ciudad de México, es referente nacional para el diagnóstico y tratamiento de niños infectados con el VIH. A través de su clínica de VIH integrada por pediatras infectólogos, psicólogos y trabajadores sociales, el INP, brinda atención integral a pacientes que padecen VIH o SIDA. Sin embargo, a pesar de que los pacientes llevan un seguimiento estrecho en el mismo Instituto, los trastornos endocrinológicos causados por el VIH y/o su tratamiento son poco estudiados. El propósito de este estudio fue investigar estas comorbilidades

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles fueron las enfermedades del sistema endócrino que padecieron los pacientes con VIH?

¿Cuál fue la frecuencia de las enfermedades del sistema endócrino que padecieron los pacientes con VIH?

4. JUSTIFICACIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede atacar cualquier tejido humano, incluyendo el sistema endocrino. Existen muchos reportes de cambios endocrinos en forma de disfunción tiroidea, gonadal, ósea y metabólica en la infección por VIH temprana o tardía. Estos desordenes probablemente estén ocasionados directamente por la infección por VIH, involucro de órganos endocrinos por infecciones oportunistas, efecto indirecto de citocinas, infiltración neoplásica o por los medicamentos utilizados para el tratamiento de VIH y/o sus complicaciones. (12, 22)

Muchas de las manifestaciones de la infección por VIH pueden enmascarar alteraciones endocrinas; y las alteraciones por estas pueden manifestarse por cambios bioquímicos muy sutiles o falla glandular franca. Las endocrinopatías asociadas al VIH pueden tener un impacto clínico, afectando crecimiento y desarrollo, la preservación de la masa muscular y la función sexual, la distribución de grasa y la calidad de vida. El acceso a tratamiento antiretroviral altamente efectivo (TARAE) ha incrementado la supervivencia por VIH y por ende la cantidad de alteraciones endocrinológicas asociadas al virus. (12, 22)

Hasta el alcance de nuestro conocimiento, hay muy pocos estudios que evalúen la función endocrina completa en niños con VIH. En México, no hay hasta la fecha ningún reporte que estudie la frecuencia de la disfunción adrenal, tiroidea, gonadal, ósea, metabólica o hidroelectrolítica en menores de 18 años infectados con VIH.

Consideramos que la detección oportuna de las enfermedades endocrinológicas provocadas por la infección del VIH y su manejo es una estrategia vital para mejorar la calidad y expectativa de vida de los pacientes que padecen dicha enfermedad. Este estudio pretende posicionar al diagnóstico de alteraciones endocrinológicas en estos pacientes como una medida más para su manejo integral.

Aunque en nuestro país no hay reportes oficiales sobre los costos del manejo de VIH, se estima que los gastos asociados al tratamiento de este virus y sus comorbilidades pueden ascender a \$31,147 USD. Existe una necesidad importante para invertir en programas de prevención e intervención oportuna, para poder reducir la transmisión del VIH y facilitar una vida más sana y larga en personas que padecen VIH/SIDA.⁽⁴⁴⁾

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Estimar la frecuencia de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría que padecían el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y presentaban alguna enfermedad del sistema endocrino.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar la magnitud de pacientes con VIH que fueron en el INP y clasificarlos de acuerdo a su edad y género, así como mecanismo de transmisión, estado y tiempo de evolución de la infección.
- Identificar a los pacientes con VIH que padecían alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal
- Identificar a los pacientes con VIH que padecían alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides
- Identificar a los pacientes con VIH que padecían alteraciones en el crecimiento
- Estimar la distribución de peso y talla de los pacientes con VIH e identificar a los pacientes con VIH que sufrieron desnutrición, sobrepeso y/u obesidad
- Estimar la frecuencia de pacientes con VIH que presentaban alteraciones en el desarrollo de la pubertad.
- Identificar a los pacientes con VIH que presentaban hiper o hipoprolactinemia
- Estimar la frecuencia de pacientes con VIH que padecían lipodistrofia, dislipidemia o resistencia a la insulina
- Identificar a los pacientes con VIH que tenían trastornos de la mineralización ósea, alteraciones en la bioquímica de remodelación ósea y deficiencia o insuficiencia de vitamina D
- Estimar la frecuencia de desequilibrios de agua y/o sodio en los pacientes con VIH del INP

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio Transversal

- a. Por Intervención: Observacional
- b. Por direccionalidad: Retrospectivo
- c. Por seguimiento: Transversal
- d. Por fuente de datos: Retrolectivo
- e. Por análisis: Descriptivo.
- f. Por comparación: Concurrente
- g. Por tipo de muestra: Heterodémica

6.2 POBLACIÓN

A. Población Objetivo

Expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

B. Población Elegible

Expedientes de pacientes con VIH que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido entre 01 de Enero del 2012 al 31 de Diciembre del 2017.

6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

A. Criterios de Inclusión

Pacientes atendidos durante 2012-2017 en INP que tenían diagnóstico confirmado de VIH, ya sea por pruebas virales específicas en menores de 18 meses, o ELISA y Western blot positivos en mayores de 18 meses. Se incluyeron expedientes clínicos activos que contaban con somatometría (peso, y talla), exploración física y estudios de laboratorio y/o gabinete para valorar al menos un eje o alteración

endocrinológica. Los pacientes podían ser de cualquier género, pero deberán tener una edad entre 3 meses y 18 años.

B. Criterios de Exclusión

Se excluyeron pacientes en quienes los estudios endocrinológicos fueron realizados al diagnóstico de la enfermedad (primeros 3 meses) o durante una hospitalización. No se tomaron en cuenta pacientes que hubieran padecido Síndrome de Desgaste por VIH (tabla)

Tabla 9 – Criterios Diagnósticos de Síndrome de Desgaste por VIH ^(35, 36)

Perdida de Peso igual o mayor

- a. 10% en 12 meses o desde la primera consulta
- b. 7.5% en 6 meses
- c. 5% en 3 meses

Fiebre de más de 1 mes de duración

Diarrea de más de 1 mes de duración

6.4 VARIABLES

Las variables que se incluyeron en el estudio se mencionan en la tabla 10

Tabla 10 – Variables ⁽³⁷⁾

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Edad Cronológica	Tiempo de existencia desde el nacimiento.	Se calculó según la fecha de nacimiento	Cuantitativa Continua	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas.	Se definió según los genitales externos del paciente.	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Mecanismo de Transmisión de VIH	Es el conjunto de estrategias que utiliza el VIH para ponerse en contacto con el huésped. Mecanismo por el cual el VIH pasa de un hospedero a otro	Se corroboró con el expediente	Cualitativa Nominal	Sexual Parenteral o Sanguínea Vertical (Madre-Hijo)
Años de Evolución del VIH	Tiempo de padecimiento de la enfermedad desde su sospecha diagnóstica	Se corroboró con el expediente	Cuantitativa Continua	Años
Cantidad de Linfocitos CD4 o Cooperadores	Es el valor o nivel de linfocitos CD4 que se encuentra por cada mililitro de sangre. Porcentaje de leucocitos que son linfocitos CD4.	Determinada por laboratorio	Cuantitativa Continua	Cantidad/Mililitro (No/ml) ó Porcentaje
Clasificación Inmunológica del VIH	Estadio de la infección del VIH según edad y cantidad de linfocitos CD4. Utilizado para estadificar el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas	De acuerdo a los parámetros dictados por la CDC (tabla 2)	Cualitativa Ordinal	Categoría 1 Categoría 2 Categoría 3
Carga Viral de VIH	Término empleado para referirse a la cantidad de VIH (material genético) en sangre.	Determinada por laboratorio	Cuantitativa Continua	Copias/Mililitro (No/ml)
Tratamiento del VIH y Enfermedades	Es el conjunto de medios de cualquier clase (para fines de este proyecto farmacológicos) cuya finalidad es la curación o el alivio	Se corroboró con el expediente	Cualitativa Nominal	Nombre de el (los) Medicamento (s)

Asociadas	(paliación) del VIH o las enfermedades o síntomas provocadas por el mismo			
Hormona Adrenocorticotropa (ACTH)	Hormona polipeptídica, producida por la hipófisis y que estimula a las glándulas suprarrenales. Ejerce su acción sobre la corteza suprarrenal, estimula la esteroidogénesis, el crecimiento de la corteza suprarrenal y la secreción de corticosteroides.	Determinada por laboratorio (0.1-46pg/ml)	Cuantitativa Continua	Picogramos/Mililitro (pg/ml)
Cortisol en am	Hormona esteroidea, o glucocorticoide, producida por la glándula suprarrenal. Se libera como respuesta al estrés. Sus funciones principales son incrementar la glucemia a través de la gluconeogénesis, suprimir el sistema inmunológico y ayudar al metabolismo de las grasas, proteínas y carbohidratos.	Determinada por laboratorio (a las 8am: 5-25mcg/dl)	Cuantitativa Continua	Microgramos/Decilitro (mcg/dl)
Hormona Estimulante de Tiroides (TSH)	Hormona producida por la hipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas.	Determinada por laboratorio (0.4-4.0mUI/l)	Cuantitativa Continua	Miliunidades Internacionales/Litro (mUI/l)
Tiroxina Total (T4T)	Principal hormona producida por la glándula tiroides. T4 unida a proteínas transportadoras, lo que previene que entre en los tejidos. Es considerada la pro-hormona de la T3.	Determinada por laboratorio (4.5-12.5mcg/dl)	Cuantitativa Continua	Microgramos/Decilitro (mcg/dl)
Tiroxina Libre (T4L)	Forma activa de la tiroxina. T4 no unida a proteínas, lo que ocasiona que entre a los tejidos para ejercer sus funciones. Los niveles de T4L reflejan la calidad de la función tiroidea.	Determinada por laboratorio (0.8-1.9ng/dl)	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Decilitro (ng/dl)
Tiyodotironina Total (T3T)	Hormona tiroidea que es varias veces más potente que la T4. T3 unida a proteínas.	Determinada por laboratorio (70-180ng/ml)	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Decilitro (ng/dl)

Tiyodotironina Libre (T3L)	Forma activa del triyodotironina. T3 no unida a proteínas. Aumenta la termogénesis, el metabolismo, el crecimiento y es permisiva para la producción de otras hormonas. Es la que, en definitiva, ejerce la función biológica.	Determinada por laboratorio (1.8-6pg/ml)	Cuantitativa Continua	Pìcogramos/Mililitro (pg./ml)
Anticuerpos Anti-Tiroglobulina (AcTg)	Inmunoglobulina de tipo G (IgG) en contra de la proteína tiroglobulina, molécula precursora de las hormonas tiroideas.	Determinada por laboratorio (0-40UI/ml)	Cuantitativa Continua	Unidades Internacionales/Mililitro (UI/ml)
Anticuerpos Anti-Peroxidasa (AcTPO)	Inmunoglobulina de tipo G (IgG) en contra de la peroxidasa tiroidea, enzima que cataliza la reacción de oxidación del ion yoduro a yodo necesario para la síntesis de hormonas tiroideas.	Determinada por laboratorio (0-35UI/ml)	Cuantitativa Continua	Unidades Internacionales/Mililitro (UI/ml)
Inmunoglobulina Estimuladora de Tiroides (TSI)	Anticuerpos que actúan en el receptor de TSH y le ordenan a la glándula tiroides que se vuelva más activa y libere cantidades excesivas de hormona tiroidea en la sangre.	Determinada por laboratorio (<130% de actividad basal)	Cuantitativa Continua	Porcentaje
Masa ó Peso	Medida de la cantidad de materia que posee un cuerpo. Comúnmente confundida con peso que es la medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto. En este trabajo se usaran como sinónimos.	Determinado por báscula.	Cuantitativa Continua	Kilogramos (kg)
Percentil de Masa o Peso	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtuvo comparando el peso del individuo con las medidas de las tablas de la CDC para su edad y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número
Puntuación z de Masa o Peso	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtuvo restando al peso del individuo la media para la edad y sexo según la CDC y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número

Talla	Estatura, altura.	Determinado estadímetro.	Cuantitativa Continua	Centímetros (cm)
Percentil de Talla	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtuvo comparando la talla del individuo con las medidas de las tablas de la CDC para su edad y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número
Puntuación z de Talla	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtuvo restando a la talla del individuo la media para la edad y sexo según la CDC y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número
Índice de Masa Corporal (IMC)	Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo.	Se calculó dividiendo el peso entre la talla ²	Cuantitativa Continua	Kilogramos/Metro ² (kg/m ²).
Percentil de IMC	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtuvo comparando el IMC del individuo con las medidas de las tablas de la CDC para su edad y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número
Puntuación z de IMC	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtuvo restando al IMC del individuo la media para la edad y sexo según la CDC y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número
Área de Superficie Corporal	Medida o cálculo de la superficie del cuerpo humano. Para distintos propósitos es mejor indicador metabólico que el peso, pues está menos afectado por la masa adiposa anormal.	Se calculó de acuerdo a su peso. Para menores de 10kg (peso x 4 + 9)/100; para mayores de 10kg (peso x 4 + 7)/(peso + 90)	Cuantitativa Continua	Metros ² (m ²)
Talla Blanco Familiar	Potencial genético de crecimiento para un individuo. Estatura esperada con base a la talla de los padres.	Se calculó obteniendo el promedio de las tallas de los padres en cm y sumando o restando 6.5cm si es niño o	Cuantitativa Continua	Centímetros (cm)

Puntuación z de la Talla Blanco Familiar	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	niña, respectivamente. Se obtuvo restando a la talla blanco familiar del individuo la media a los 18 años para su sexo según la CDC y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número
Velocidad de Crecimiento	Ritmo de crecimiento o cambio en las mediciones de crecimiento durante un período de tiempo.	Se estimó para 1 año mediante regla de 3.	Cuantitativa Continua	Centímetros/Año (cm/año)
Percentil de Velocidad de Crecimiento	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtuvo comparando la velocidad de crecimiento del individuo con las medidas de las tablas de la CDC para su edad y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número
Factor de Crecimiento Parecido a la Insulina 1 (IGF-1)	También llamado somatomedina C, es una hormona proteica que juega un papel importante en el crecimiento infantil y tiene un efecto anabólico en adultos.	Determinada por laboratorio	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Mililitro (ng/ml)
Puntuación z de IGF-1.	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtuvo restando a la IGF-1 del individuo la media para su edad y sexo, y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número
Proteína de Unión del Factor de Crecimiento Parecido a la Insulina 3 (IGFBP-3)	Principal proteína de transporte de IGF1 e IGF2. Tiene una función estabilizadora.	Determinada por laboratorio	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Mililitro (ng/ml)
Puntuación z de IGFBP-3	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra	Se obtuvo restando a la IGFBP-3 del individuo la media	Cuantitativa Continua	Número

	un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	para su edad y sexo, y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar		
Edad Ósea	Hace referencia al grado de desarrollo de las estructuras óseas (grado de maduración ósea),	Se obtuvo comprando la radiografía del individuo con el atlas de Greulich & Pyle (anexo 7)	Cuantitativa Continua	Años
Estadio Tanner Púbico y Genital	Valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico.	Se obtuvo comparando las características sexuales externas del individuo con la escala de Tanner (anexo 8)	Cualitativa Ordinal	Tanner 1 Tanner 2 Tanner 3 Tanner 4 Tanner 5
Hormona Folículo Estimulante (FSH)	Hormona gonadotropina sintetizada y secretada por las células gonadotropas en la glándula pituitaria anterior. La FSH regula el desarrollo, el crecimiento, la maduración en la pubertad y los procesos reproductivos del cuerpo humano.	Determinada por laboratorio (Hombres: prepuberal <0.3mUI/ml; pospuberal 0.4-7.0mUI/ml. Mujeres: prepuberal <0.2mUI/ml; pospuberal 0.4-12mUI/ml)	Cuantitativa Continua	Miliunidades internacionales/Mililitro (mUI/ml)
Hormona Luteinizante (LH)	Hormona gonadotropina producida por la glándula pituitaria anterior. En las mujeres, un aumento acusado de la LH (pico de LH) desencadena la ovulación. En los hombres, estimula a las células de Leydig para que produzcan testosterona.	Determinada por laboratorio (Hombres: prepuberal 0.3-3.0mUI/ml; pospuberal 1.0-11.0mUI/ml. Mujeres: prepuberal 1-0-4.2mUI/ml; pospuberal 1.0-12.8mUI/ml)	Cuantitativa Continua	Miliunidades internacionales/Mililitro (mUI/ml)
Testosterona	Hormona esteroidea sexual del grupo andrógeno, es producida principalmente en los testículos, ovarios y glándulas suprarrenales. Es la principal hormona sexual masculina y también un esteroide anabólico.	Determinada por laboratorio (Prepuberal: <10ng/ml. Pospuberal: hombres 100-1000ng/ml; mujeres: 7-40ng/ml)	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Mililitro (ng/ml)
Estradiol (E2)	Hormona esteroide sexual femenina. Estrógeno predominante durante los años reproductivos tanto en los niveles séricos	Determinada por laboratorio (0.1-56pg/ml)	Cuantitativa Continua	Picogramos/Mililitro (pg/ml)

	absolutos como también en la actividad estrogénica.					
Prolactina	Hormona peptídica segregada por células lactotropas de la adenohipófisis que estimula la producción de leche en las glándulas mamarias y la síntesis de progesterona en el cuerpo lúteo.	Determinada (2-25ng/ml)	por	laboratorio	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Mililitro (ng/ml)
Triglicéridos	Tipo de glicerol que pertenece a la familia de los lípidos. Constituyen la principal reserva energética del organismo animal (como grasas).	Determinada (Anexo 9)	por	laboratorio	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro (mg/dl)
Colesterol Total	Esterol (lípidos) que se encuentra en los tejidos corporales. Es una sustancia esencial para la síntesis de hormonas y la producción de la membrana plasmática.	Determinada (Anexo 9)	por	laboratorio	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro (mg/dl)
Lipoproteína de Alta Densidad (HDL)	Complejos macromoleculares que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado. Están compuestas de una alta proporción de proteínas.	Determinada (Anexo 9)	por	laboratorio	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro (mg/dl)
Lipoproteína de Baja Densidad (LDL)	Complejos macromoleculares que transportan la mayor parte del colesterol en la sangre.	Determinada (Anexo 9)	por	laboratorio	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro (mg/dl)
Lipoproteína de muy Baja Densidad (VLDL)	Complejos macromoleculares sintetizados por el hígado que transportan triglicéridos, ésteres de colesterol y fosfolípidos hacia los tejidos extrahepáticos.	Determinada (2-30mg/dl)	por	laboratorio	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro (mg/dl)
Masa Magra	Cantidad de masa que es hueso, músculos y otros tejidos.	Determinada por densitometría			Cuantitativa Continua	Kilogramos (kg)
Porcentaje de Masa Magra	Proporción del peso total que representa la masa magra	Se obtuvo mediante regla de 3			Cuantitativa Continua	Porcentaje (%)

Masa Grasa	Cantidad de masa que es grasa (tejido adiposo)	Determinada por densitometría	Cuantitativa Continua	Kilogramos (kg)
Porcentaje Masa Grasa	Proporción del peso total que representa la masa grasa	Se obtuvo mediante regla de 3	Cuantitativa Continua	Porcentaje (%)
Composición Mineral Ósea (CMO)	Cantidad de masa que es hueso	Determinada por densitometría	Cuantitativa Continua	Kilogramos (kg)
Porcentaje Composición Mineral ósea	Proporción del peso total que representa la CMO	Se obtuvo mediante regla de 3	Cuantitativa Continua	Porcentaje (%)
Glucosa	Es un monosacárido. Forma de azúcar. Fuente principal de energía.	Determinada por laboratorio (70-100mg/dl)	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro (mg/dl)
Insulina	Hormona producida por el páncreas, que se encarga de regular la cantidad de glucosa de la sangre.	Determinada por laboratorio (2-20mcUI/ml)	Cuantitativa Continua	Microunidades Internacionales/Mililitro (mcUI/ml)
Índice de Resistencia a la Insulina (HOMA-IR)	Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina. Valora si existe resistencia periférica a la acción de insulina y evalúa indirectamente la función de las células beta del páncreas.	Se calculó multiplicando la glucosa e insulina en ayuno, y dividiendo el resultado entre 405. (<3.0)	Cuantitativa Continua	Número ó Puntaje
Hemoglobina Glucosilada (HbA1c)	Heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con glúcidos. Prueba de laboratorio que refleja control glucémico en los últimos 3 meses.	Determinada por laboratorio (Resistencia a la insulina: 5.7-6.4%. Diabetes >6.5%)	Cuantitativa Continua	Porcentaje
Paratohormona (PTH)	Hormona peptídica secretada por la glándula paratiroides que interviene en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo.	Determinada por laboratorio (5.6 - 46.8pg/ml)	Cuantitativa Continua	Picogramos/Mililitro (pg/ml)
Osteocalcina	Hormona peptídica producida por los osteoblastos durante la formación ósea.	Determinada por laboratorio (2-21ng/ml)	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Mililitro (ng/ml)
Deoxipiridinolina (DPD)	Aminoácido implicado en el enlace covalente entre las cadenas de colágeno y la matriz	Determinada por laboratorio (3 a 9 años: 13.0-41.9nmol/mmol)	Cuantitativa Continua	Nanosmoles/Nanosmoles de Creatinina

ósea. Su estimación constituye un índice fiable del grado de reabsorción ósea.

crea. 10 a 13 años: 11.8-35.1nmol/mmol crea. 14-19 años: 6.8-27.7 nmol/mmol crea)

(nmol/mmol crea)

Relación DPD/Osteocalcina	Cociente de la división entre DPD y osteocalcina. Marcador de recambio óseo.	Determinada por laboratorio (<2.5)	Cuantitativa Continua	Número
25-hidroxi Vitamina D (25-(OH) D)	Prohormona que se produce en el hígado por hidroxilación de la vitamina D3 (colecalfiferol) por la enzima colecalfiferol-25-hidroxilasa.	Determinada por laboratorio (30-100ng/ml)	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Mililitro (ng/ml)
Calcio Sérico (Ca)	Elemento químico que en el organismo se encuentra como ion calcio (Ca ²⁺). En los vertebrados se encuentra en su gran mayoría precipitado en los huesos.	Determinada por laboratorio (8.5-10.2mg/dl)	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro
Fósforo Sérico (P)	Elemento químico. Forma parte de la molécula de fosfato inorgánico, así como de las moléculas de ADN y ARN y de los fosfolípidos en las membranas lipídicas. Las células lo utilizan para almacenar y transportar la energía mediante el adenosín trifosfato.	Determinada por laboratorio (2.5-4.5mg/dl)	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro (mg/dl)
Magnesio Sérico (Mg)	Elemento químico que en el organismo como ion de Mg ²⁺ . Esencial para el ser humano; la mayor parte se encuentra en los huesos y sus iones desempeñan papeles de importancia en la actividad de muchas coenzimas y en reacciones que dependen del ATP.	Determinada por laboratorio (1.5-2.5mEq/l)	Cuantitativa Continua	Miliequivalentes/Litro (mEq/l)
Creatinina Sérica (Crea)	Compuesto orgánico generado como producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo en una tasa muy constante y que normalmente filtran los riñones excretándola en la orina.	Determinada por laboratorio (Recién nacidos pretérmino: 0.2mg/dl. Recién nacidos término 0.3mg/dl lactantes 0.4mg/dl. Preescolar 0.5mg/dl. Escolar 0.6mg/dl. Adolescente 0.7mg/dl)	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro (mg/dl)

Calcio Urinario (CaO)	Cantidad de Ca que es excretado en la orina	Determinada por laboratorio	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro (mg/dl)
Fósforo Urinario (PO)	Cantidad de P que es excretado en la orina	Determinada por laboratorio	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro (mg/dl)
Creatina Urinaria (CreaO)	Cantidad de Crea que es excretada en la orina	Determinada por laboratorio	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro (mg/dl)
Relación Calcio/Creatina Urinarias	Indicador de hipercalciuria; marcador de recambio óseo.	Cociente de la división entre el calcio y la creatinina urinarios.	Cuantitativa Continua	Número
Calciuria	Calcio urinario que proviene del metabolismo general y representa la cantidad filtrada por los glomérulos y no reabsorbida a nivel de los túbulos renales. Marcador de recambio óseo.	Se obtuvo al multiplicar el calcio urinario en mg/ml por el volumen urinario de 24 horas (1440 minutos), y dividiendo el resultado entre el peso del individuo (<4mg/kg/día)	Cuantitativa Continua	Miligramos/Kilogramo/Día (mg/kg/día)
Reabsorción Tubular de Fósforo (RTP)	Fracción del fósforo filtrado que es reabsorbido por los túbulos renales. La detección de diuresis excesiva de fosfato puede resultar útil para distinguir las etiologías de la hipercalcemia.	Se obtuvo restando uno menos la fracción excretada de fósforo (relación (P/PO)/(Crea/CreaO)) y multiplicar por 100 el resultado. (82-95%)	Cuantitativa Continua	Porcentaje (%)
Densidad Mineral Ósea Corporal Total	Cantidad de materia mineral por unidad de área en los huesos de todo el cuerpo	Determinada por densitometría	Cuantitativa Continua	Gramos/Centímetros ³ (g/cm ³)
Puntuación z Internacional de la Densidad Mineral Ósea Corporal Total	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia..	Se obtuvo restando a la densidad mineral ósea corporal total del individuo la media internacional para la edad y sexo y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número

Puntuación z Mexicana de la Densidad Mineral Ósea Corporal Total	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtuvo restando a la densidad mineral ósea corporal total del individuo la media mexicana para la edad y sexo y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número
Densidad Mineral Ósea de la Columna Vertebral (L1-L4)	Cantidad de materia mineral por unidad de área en los huesos de la columna lumbar (L1-L4)	Determinada por densitometría	Cuantitativa Continua	Gramos/Centímetros ³ (g/cm ³)
Puntuación z Internacional de la Densidad Mineral Ósea de la Columna Vertebral (L1-L4)	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtuvo restando a la densidad mineral ósea de la columna vertebral (L1-L4) del individuo la media internacional para la edad y sexo y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número
Puntuación z Mexicana de la Densidad Mineral Ósea de la Columna Vertebral (L1-L4)	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtuvo restando a la densidad mineral ósea de la columna vertebral (L1-L4) del individuo la media mexicana para la edad y sexo y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número
Densidad Mineral Ósea de la Cadera Izquierda	Cantidad de materia mineral por unidad de área en los huesos de la cadera	Determinada por densitometría	Cuantitativa Continua	Gramos/Centímetros ³ (g/cm ³)
Puntuación z Mexicana de la Densidad Mineral	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto	Se obtuvo restando restando a la densidad mineral ósea de la cadera izquierda del	Cuantitativa Continua	Número

Ósea de la Cadera Izquierda	a la media de referencia.	individuo la media mexicana para la edad y sexo y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar			
Densidad Mineral Ósea del Cuello Femoral Izquierdo	Cantidad de materia mineral por unidad de área en el cuello femoral izquierdo	Determinada por densitometría	Cuantitativa Continua	Gramos/Centímetros ³ (g/cm ³)	
Puntuación z Mexicana de la Densidad Mineral Ósea del Cuello Femoral Izquierdo	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtuvo restando a la densidad mineral ósea del cuello femoral izquierdo del individuo la media mexicana para la edad y sexo y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar		Cuantitativa Continua	Número
Sodio Sérico (Na)	Elemento químico. Mantiene el volumen y la osmolaridad, participa en el impulso nervioso, en la contracción muscular, el equilibrio ácido-base y la absorción de nutrientes por las membranas.	Determinada por laboratorio (135-145 mEq/l)	Cuantitativa Continua	Miliequivalentes/Litro (mEq/l)	
Osmolaridad Sérica (OsmS)	Número de partículas osmóticamente activas por litro de plasma.	Determinada por laboratorio (275-295mosm/l)	Cuantitativa Continua	Miliosmoles/Litro (mosm/l)	
Sodio Urinario (NaO)	Cantidad de Na que es excretado en la orina.	Determinada por laboratorio (20-30mEq/l)	Cuantitativa Continua	Miliequivalentes/Litro (mEq/l)	
Osmolaridad Urinaria (OsmO)	Número de partículas osmóticamente activas por litro de orina.	Determinada por laboratorio (50-1300mosm/l)	Cuantitativa Continua	Miliosmoles/Litro (mosm/l)	
Densidad Urinaria (DU)	Método sencillo para valorar la concentración total de solutos en una muestra de orina.	Determinada por laboratorio (1.005-1.020)	Cuantitativa Continua	Número	
Volumen Urinario Total	Cantidad de orina recolectada	Determinada por laboratorio		Cuantitativa Continua	Mililitros (ml)
Tiempo de Recolección de	Periodo determinado durante el cual se realizó una recolección de orina	Determinada por laboratorio. Se le preguntó al familiar y/o		Cuantitativa Continua	Minutos (min)

Orina	paciente		
Diuresis	<p>Secreción de orina tanto en términos cuantitativos como cualitativos. También se define como la cantidad de orina producida en un tiempo determinado.</p> <p>Se calculó dividiendo la cantidad de orina producida por hora entre el peso del paciente en kg (si es <10kg) o la superficie corporal en m² (si es >10kg). (1-3.5ml/kg/hora y 20-85ml/m²d, respectivamente</p>	Cuantitativa Continua	<p>Mi litros/Kilogramo/Hora (ml/kg/h) ó Mililitros/Metro²/Hora (ml/m²/h)</p>

6.7 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

1. Se identificaron los expedientes de los pacientes con VIH que hayan sido atendidos en el INP de 2012 a 2017 con ayuda del servicio de Infectología y Archivo Clínico
2. Se hizo revisión de los expedientes y se recabaron datos como género, edad, mecanismo de transmisión de la enfermedad, tiempo de evolución, carga viral y tratamiento.
3. De última nota de consulta externa se obtuvo peso y talla, se calculó índice de masa corporal (IMC), y se percentilaron y obtuvieron puntuaciones z de estos datos de acuerdo a edad y sexo. Se calculó la talla blanco familiar por los datos referidos en el expediente. Se revisó la exploración física realizada, según lo referido se obtuvo la ausencia o presencia de lipodistrofia; la maduración sexual se estadificó de acuerdo a la escala de Tanner
4. Según se refiera en las notas o por medio de sistema electrónico de reporte de laboratorios Winlab se revisó los resultados de ACTH, cortisol, TSH, T4L, T4T, T3L, T3T, AcTg, AcTPO, IGF-1, IGFBP-3, Prolactina, Triglicéridos, Colesterol total, HDL, LDL, VLDL, Glucosa, Insulina, HbA1c, Vitamina D, Osteocalcina, PTH, Ca, P, Mg, Na, Osmolaridad Sérica, DPD, Ca, P y Na urinarios, y/o Osmolaridad urinaria Si las notas referían que un paciente presenta clínicamente datos compatibles con pubertad o pubertad retrasada (varones de 14 años con volumen testicular menor de 4ml o mujeres de 13 años sin telarquia) se buscó intencionadamente los resultados de FSH, LH y Testosterona o Estradiol, según el género. Se calculó el HOMA-IR con los resultados de Glucosa e Insulina. Se calculó la relación DPD/Osteocalcina, calciuria, RTP y diuresis horaria por kg (si el paciente es <10kg) o m2 (si el paciente es >10kg)
5. Según se refirió en las notas o por medio de sistema electrónico de reporte de estudios de gabinete Carestream se valoró la edad ósea mediante una radiografía de la mano no dominante; se comparó la misma con el Atlas de Greulich & Pyle de acuerdo a su género (Anexo 4)
6. En los paciente mayores de 5 años se buscó de manera intencionada resultados de densitometría ósea de 1 y 2 regiones, ya sea en el expediente o en el Archivo del Departamento de radiología e imagen del INP.
7. Toda la información se registró en un formato especial de recolección (anexo 2). Posteriormente se ingreso a una base de datos para su análisis.
8. Se reportaron las distintas alteraciones endocrinológicas de acuerdo a las a sus criterios diagnósticos (Bases Conceptuales de las Diferentes Enfermedades del Sistema Endocrino - anexo 3)

7. PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos de toda la información en Microsoft Office Excel, misma que posteriormente se exportó a SPSS v.21. En dicho programa se realizó el análisis descriptivo de las variables (según el tipo de variable: nominal, continua o de intervalo), para poder presentarlas en cuadros y gráficos.

Se reportaron frecuencias y proporciones para las variables cualitativas, y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Para conocer la frecuencia de las alteraciones endocrinológicas en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se categorizaron los valores cuantitativos de acuerdo a las definiciones operacionales y los criterios diagnósticos de las enfermedades del sistema endocrino (anexo 3)

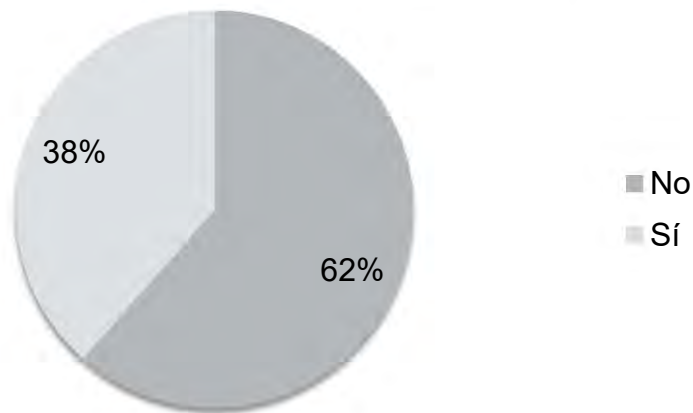
8. RESULTADOS

Se encontraron 60 expedientes en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría (INP) con el diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (código CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión) B.24 Enfermedades no especificadas del Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)). De ellos 16 tenían pruebas virales específicas o ELISA y Western blot negativos, 4 eran mayores de 18 años y 2 habían fallecido. En total se analizaron 39 expedientes de pacientes con infección por VIH.

De los 39 expedientes de pacientes con VIH solo 15 (38%) habían sido valorados por el servicio de Endocrinología (tabla 11 y gráfico 1).

Valoración	Cantidad	Porcentaje
No	24	62%
Sí	15	38%
Total	39	100%

Gráfico 1 - Valoración por Endocrinología

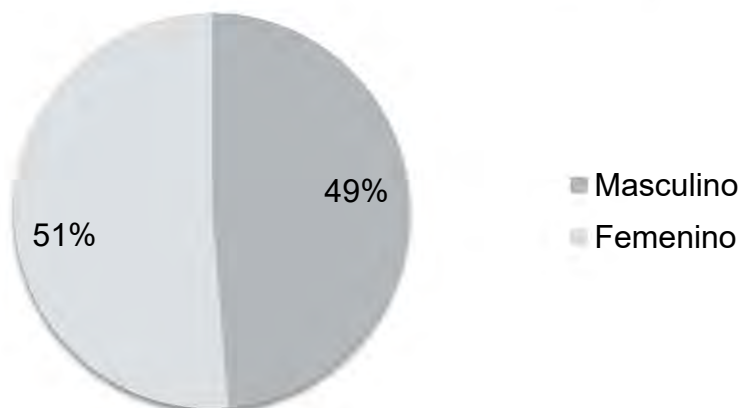


8.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

De los pacientes con VIH entre 3 meses y 18 años que fueron atendidos en INP entre diciembre del 2012 y diciembre del 2017, y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión previamente señalados, 19 (49%) eran del sexo masculino y 20 (51%) del sexo femenino (tabla 12 y gráfica 2)

Tabla 12 - Población de Estudio Según el Sexo		
Sexo	Cantidad	Porcentaje
Masculino	19	49%
Femenino	20	51%
Total	39	100%

Gráfico 2 - Población de Estudio Según el Sexo



El paciente más pequeño tenía 2 años, el paciente más grande 18. La mediana de edad fue de 9 años, la moda 7; la población de estudio no tenía una distribución normal (tabla 13).

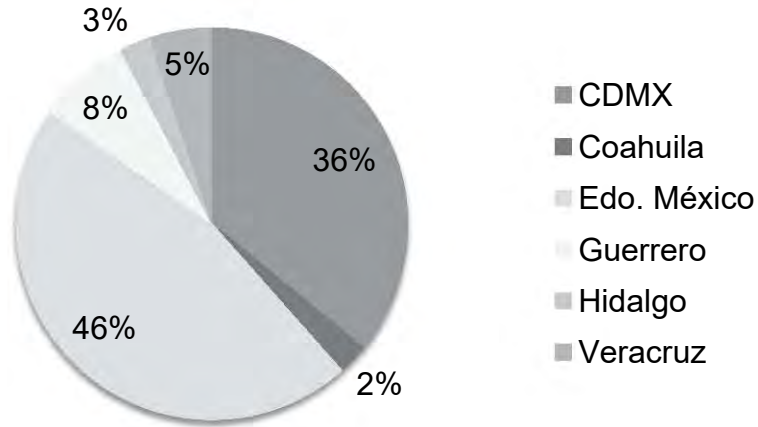
Tabla 13 - Medidas Estadísticas de la Edad	
Máximo	18
Mínimo	2
Mediana	9
Moda	7
Media	9.8
Desviación Estándar	4.0

La mayoría de los pacientes con VIH atendidos en el INP eran procedentes del Estado de México (18, 46%). 14 pacientes (36%) eran de la Ciudad de México, 3 (8%) de Guerrero, 2 (5%) de Veracruz y 1 (3%) de Coahuila (tabla 14 y gráfico 3)

Tabla 14 - Lugar de Procedencia		
Lugar	Cantidad	Porcentaje
CDMX	14	36%
Coahuila	1	3%
Edo. México	18	46%
Guerrero	3	8%
Hidalgo	1	3%

Veracruz	2	5%
Total	39	100%

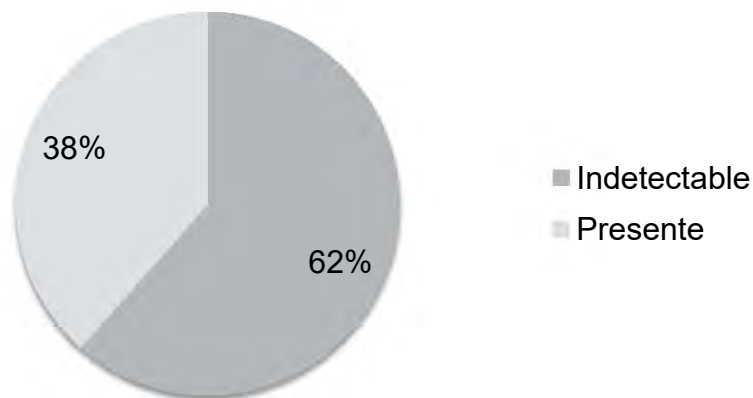
Gráfico 3 - Lugar de Procedencia



El 100% de los pacientes estudiados adquirieron la enfermedad de manera vertical (perinatal). Para diciembre del 2012 la gran mayoría de los pacientes (24 de 39; 62%) tenía una carga viral indetectable (tabla 15 y gráfico 4). El resto no tenía control por mal apego a tratamiento.

Carga Viral	Cantidad	Porcentaje
Indetectable	24	62%
Presente	15	38%
Total	39	100%

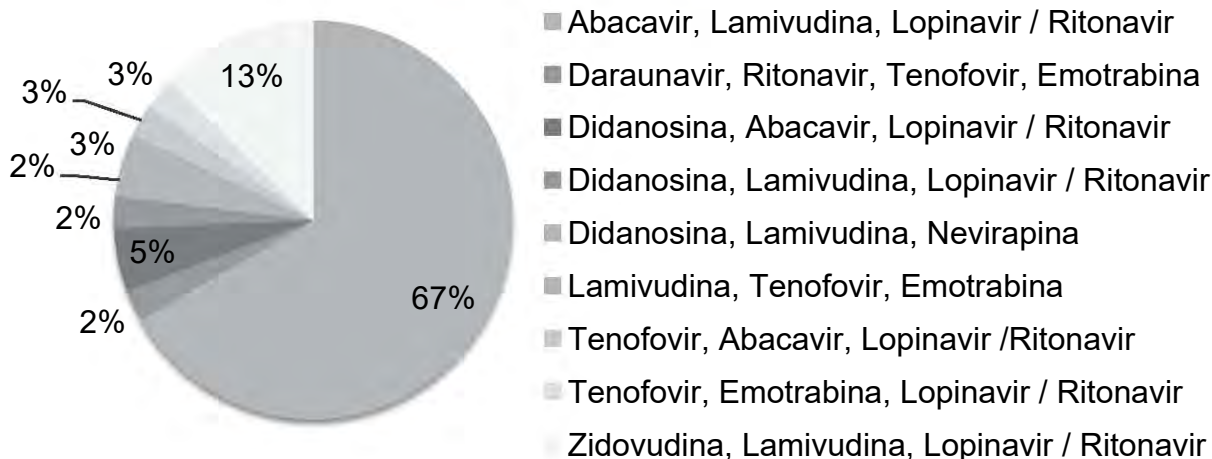
Gráfico 4 - Carga viral



El esquema de TARAE más utilizado fue Abacavir, Lamivudina, Lopinavir / Ritonavir (67%) seguido de Zidovudina, Lamivudina, Lopinavir / Ritonavir (5%) y Didanosina, Abacavir, Lopinavir / Ritonavir (5%) (tabla 16 y grafico 6)

Tratamiento	Cantidad	Porcentaje
Abacavir, Lamivudina, Lopinavir / Ritonavir	26	67%
Daraunavir, Ritonavir, Tenofovir, Emotrabina	1	3%
Didanosina, Abacavir, Lopinavir / Ritonavir	2	5%
Didanosina, Lamivudina, Lopinavir / Ritonavir	1	3%
Didanosina, Lamivudina, Nevirapina	1	3%
Lamivudina, Tenofovir, Emotrabina	1	3%
Tenofovir, Abacavir, Lopinavir /Ritonavir	1	3%
Tenofovir, Emotrabina, Lopinavir / Ritonavir	1	3%
Zidovudina, Lamivudina, Lopinavir / Ritonavir	5	13%
Total	39	100%

Gráfico 5 - TARAE



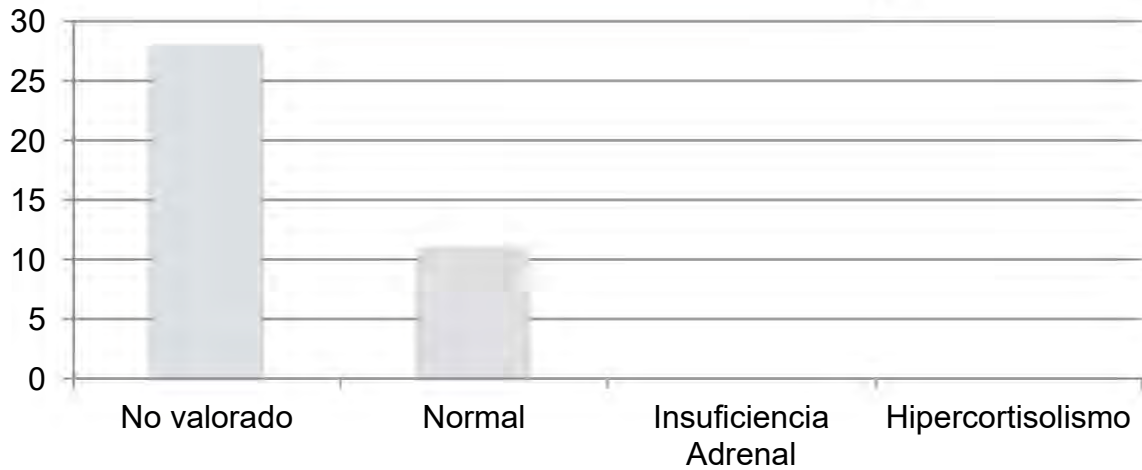
8.2 ALTERACIONES EN EL EJE ADRENAL

De los 39 pacientes analizados, solo 11 (28%) contaban con valoración del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal mediante ACTH y cortisol am. Ninguno de ellos presento alteraciones (tabla 17 y gráfica 6).

Alteración	Cantidad	Porcentaje
No valorado	28	72%

Normal	11	28%
Insuficiencia Adrenal	0	0%
Hipercortisolismo	0	0%
Total	39	100%

Gráfica 6 - Alteraciones en el Eje Adrenal



8.3 ALTERACIONES EN EL EJE TIROIDEO

Se encontró que 18/39 pacientes habían sido valorados con pruebas de función tiroidea. 9 de ellos estaban eutiroideos (23% del total, 50% de los que contaban con perfil tiroideo), 5 presentaban hipertirotropinemia (28% de los valorados), 2 hipotiroidismo subclínico (11% de los valorados), 1 hipotiroidismo primario franco y 1 hipotiroidismo central (5.5% de los valorados, respectivamente). (tabla 18 y gráfica 7)

Gráfica 7 - Alteraciones en el EjeTiroideo

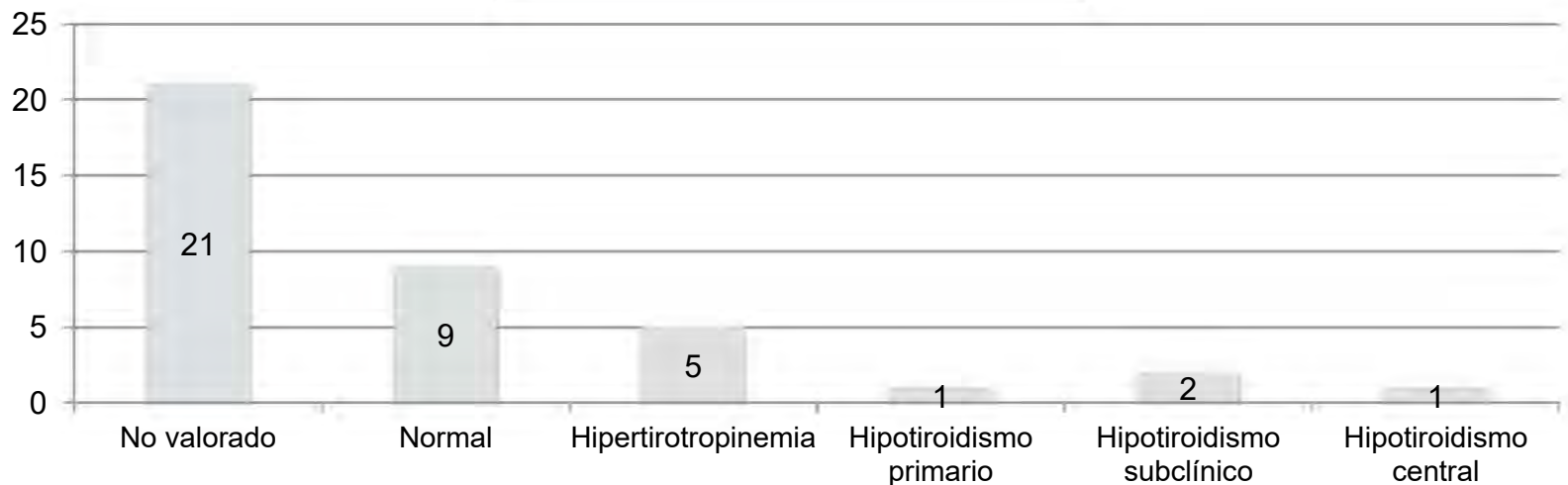


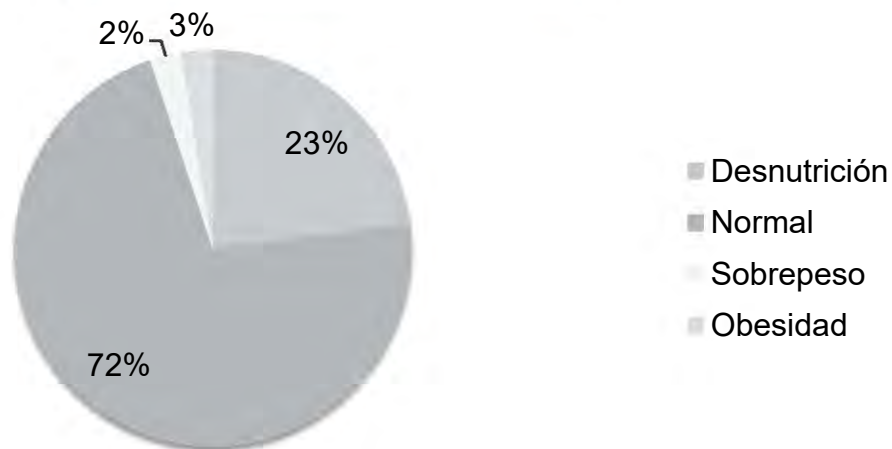
Tabla 18 - Alteraciones en el Eje Tiroideo		
Alteración	Cantidad	Porcentaje
No valorado	21	54%
Normal	9	23%
Hipertirotropinemia	5	13%
Hipotiroidismo primario	1	3%
Hipotiroidismo subclínico	2	5%
Hipotiroidismo central	1	3%
Total	39	100%

8.4 ESTADO NUTRICIONAL DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los distintos percentiles de IMC de los 39 pacientes se clasificaron en desnutrición (percentil<5), normo peso (percentil 6-84), sobrepeso (percentil 85-94) u obesidad (percentil>95). 28 (72%) pacientes presentaron un peso normal, 9 (23%) desnutrición, 1 sobrepeso y 1 obesidad (3% cada uno) (tabla 19 y gráfico 14).

Tabla 19 - Estado Nutricional de la Población de Estudio		
Estado Nutricional	Cantidad	Porcentaje
Desnutrición	9	23%
Normal	28	72%
Sobrepeso	1	3%
Obesidad	1	3%
Total	39	100%

Gráfico 14 - Alteraciones en la HDL

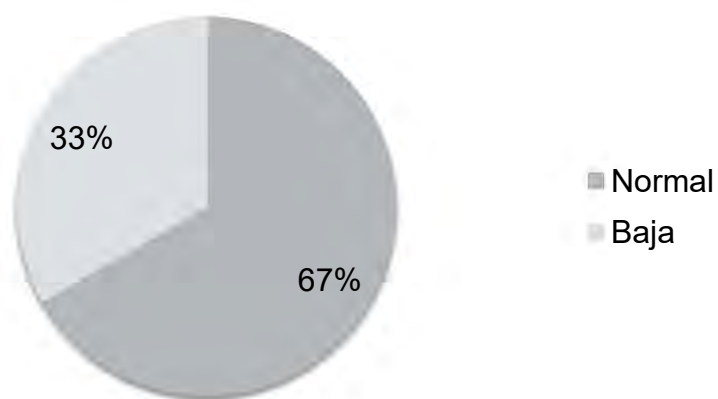


8.5 ALTERACIONES EN EL EJE SOMATOTROPO

Se clasificó a los pacientes con infección por VIH según las definiciones operacionales de talla. De acuerdo a parámetros poblacionales, 26 (67%) individuos tenían talla normal y 13 (33%) talla baja; de estos últimos 1 en realidad presentaba talla baja familiar. Solo se pudo determinar el patrón de crecimiento de 1 de los pacientes con talla baja; retrasado. (tabla 20 y gráfico 15)

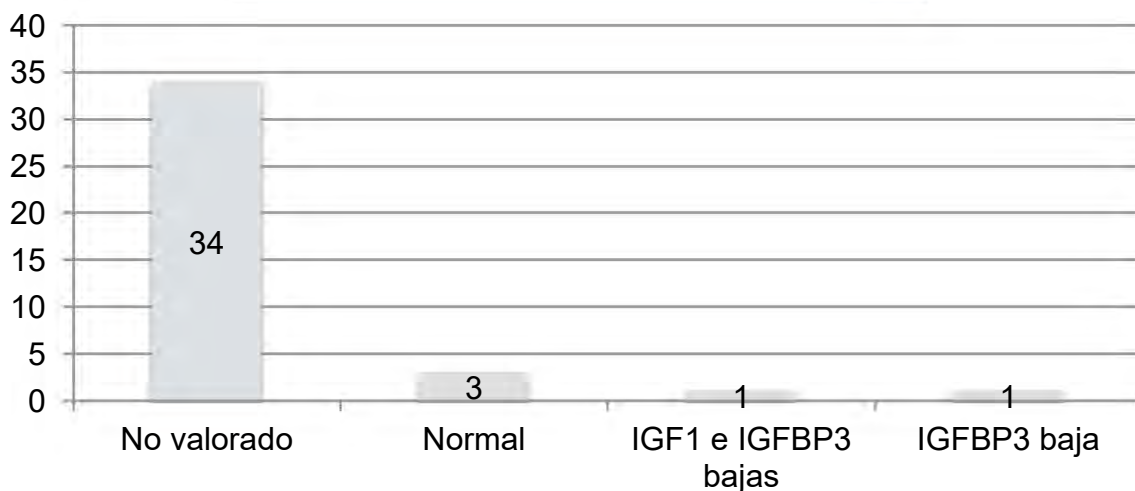
Tabla 20 - Alteraciones en la Talla		
Alteración	Cantidad	Porcentaje
Normal	26	67%
Baja	13	33%
Total	39	100%

Gráfico 9 - Alteraciones en la Talla



Los niveles de somatomedinas solo fueron valorados en 4 pacientes. Solo 2 tuvieron alteraciones en las mismas; ninguno era desnutrido o tenía talla baja. (tabla 21 y gráfica 10)

Gráfica 10 - Alteraciones en las Somatomedinas



Alteracion	Cantidad	Pordentaje
No valorado	34	87%
Normal	3	8%
IGF1 e IGFBP3 bajas	1	3%
IGFBP3 baja	1	3%
Total	39	100%

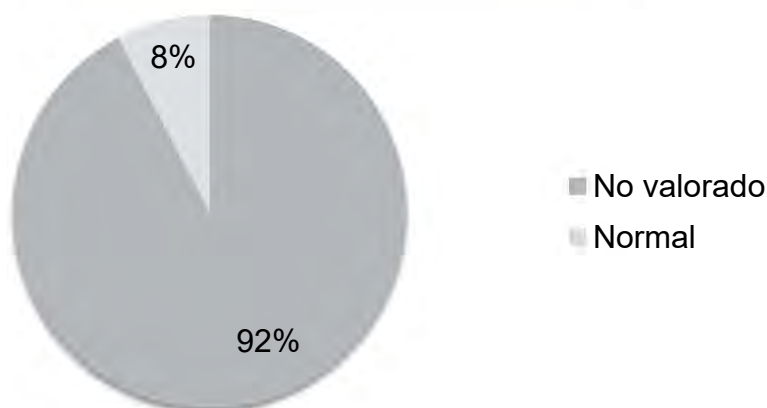
8.6 ALTERACIONES EN LA PUBERTAD

No se encontraron reportes en los expedientes de pubertad precoz o retrasada. Destacamos que prácticamente ninguna de las exploraciones físicas describía el estadio de Tanner de los pacientes. No se realizo ningún laboratorio para valorar el eje hipotálamo-hipófisis-gónada.

8.7 ALTERACIONES EN LA PROLACTINA

Solo se encontró reporte de niveles de prolactina en 3 de 39 pacientes con VIH (8%); estaban normales. (tabla 22 y gráfico 11)

Gráfico 11 - Alteraciones en la Protactina



Alteración	Cantidad	Porcentaje
No valorado	36	92%
Normal	3	8%
Total	39	100%

8.8 COMPLICACIONES METABÓLICAS

A. Lipodistrofia

No se encontraron reportes de lipodistrofia en los expedientes clínicos revisados; la ausencia de la misma tampoco fue referida de manera explícita.

B. Dislipidemia

Todos los pacientes atendidos en el INP por el diagnóstico de infección de VIH contaban con varios perfiles de lípidos; se utilizaron las cifras plasmáticas referidas en el anexo 6 para clasificar los mismos. Desconocemos si los perfiles que se reportaron fueron obtenidos en ayuno o no.

37 de los 39 pacientes (95%) padecieron hipertrigliceridemia en algún momento de su seguimiento, 29 individuos (74%) tuvieron hipercolesterolemia e hipoalfalipoproteinemia; 3 sujetos (8%) tuvieron niveles altos de colesterol HDL (tablas 23-25 y gráficos 12-14)

Tabla 23 - Alteraciones Triglicéridos		
Alteración	Cantidad	Porcentaje
Normal	2	5%
Hipertrigliceridemia	37	95%
Total	39	100%

Gráfico 12 - Alteraciones en Triglicéridos

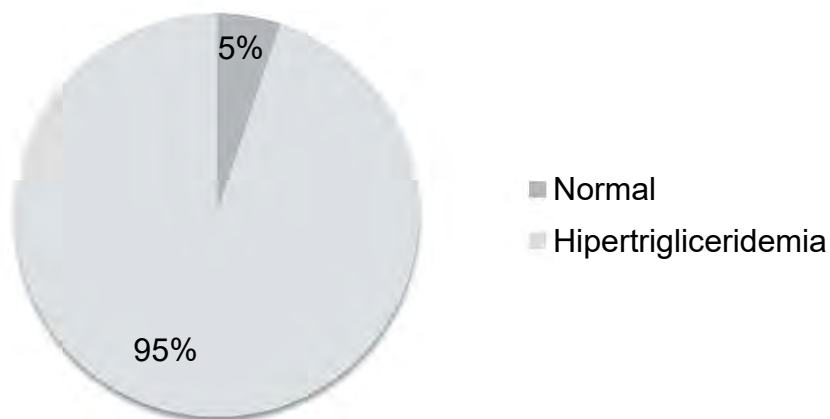
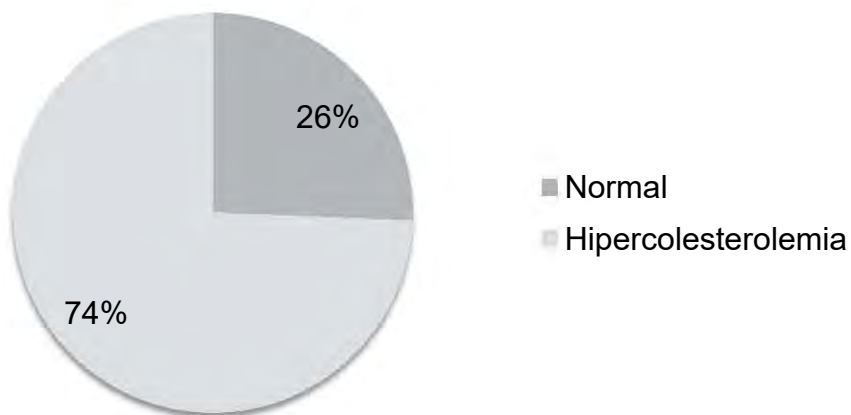


Tabla 24 - Alteraciones en Colesterol		
Alteración	Cantidad	Porcentaje
Normal	10	26%

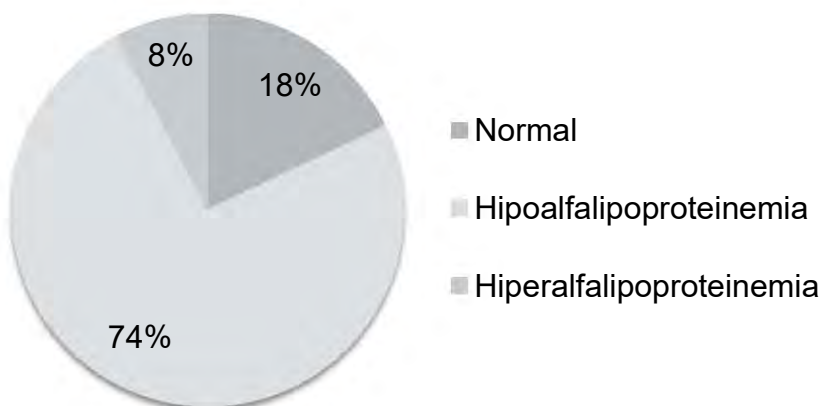
Hipercolesterolemia	29	74%
Total	39	100%

Gráfico 13 - Alteraciones en Colesterol



Alteración	Cantidad	Porcentaje
Normal	7	18%
Hipoalfalipoproteinemia	29	74%
Hiperalfalipoproteinemia	3	8%
Total	39	100%

Gráfico 14 - Alteraciones en la HDL



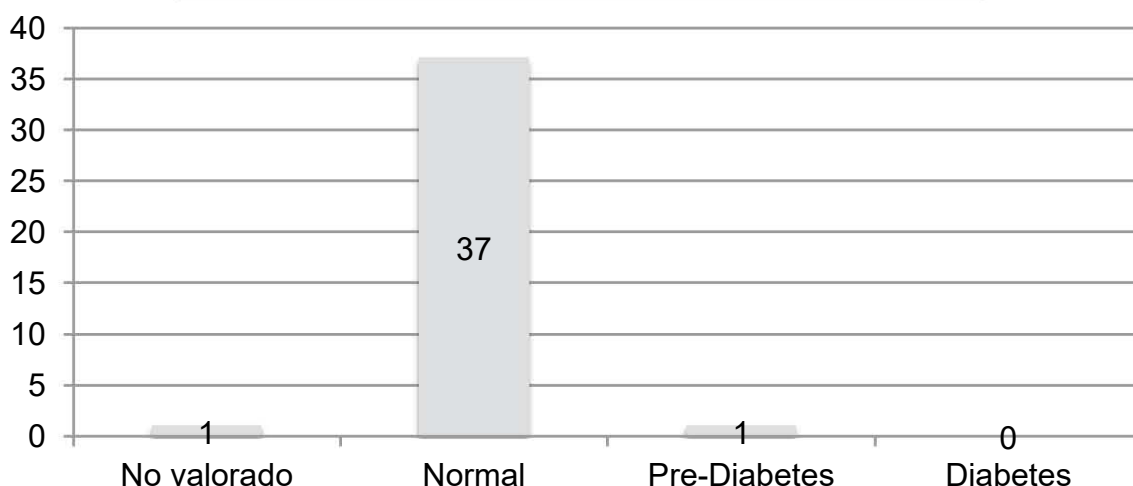
C. Disglucemia

Las recomendaciones internacionales para la detección de disglucemias y resistencia a la insulina no fueron acatadas en la población de estudio. Las tomas de

glucosa no fueron realizadas con la periodicidad necesaria y 1 de los pacientes no tenía ni una determinación. Aun así, 37 pacientes (95%) tuvieron glucosas normales, solo 1 tenía glucosas en rangos de pre-diabetes (tabla 26 y gráfica 15)

Tabla 26 - Alteraciones en el Metabolismo de la Glucosa		
Alteración	Cantidad	Porcentaje
No valorado	1	3%
Normal	37	95%
Pre-Diabetes	1	3%
Diabetes	0	0%
Total	39	100%

Gráfica 15 - Alteraciones en el Metabolismo de Glucosa



8.9 ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL

En general, el metabolismo mineral en los pacientes con VIH del INP fue poco valorado. Dentro de lo estudiado, solo se reportó 1 caso de calciuria; no se encontraron alteraciones en los niveles de PTH. 75% de los pacientes con niveles de 25-OH vitamina D tenían alguna alteración. (tablas 27-29 y gráficas 16-17)

Tabla 27 - Alteraciones en PTH		
Alteración	Cantidad	Porcentaje
No valorado	34	87%
Normal	5	13%
Total	39	100%

Gráfico 16 - Alteraciones en PTH

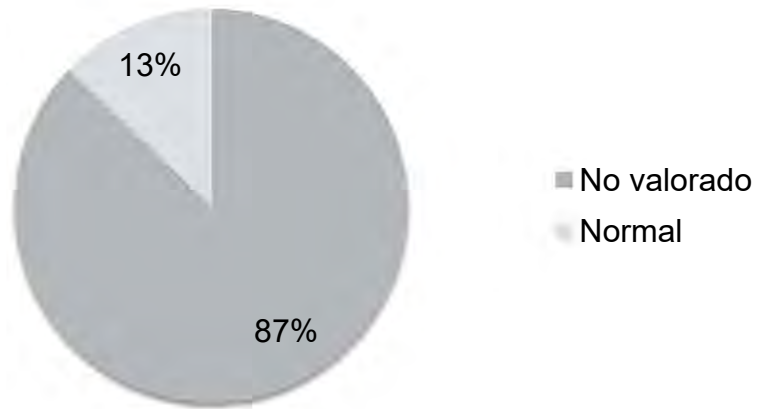


Tabla 28 - Alteraciones en el Metabolismo de calcio

Alteración	Cantidad	Porcentaje
No Valorable	31	79%
Normal	7	18%
Calciuria	1	3%
Total	39	100%

Gráfica 17 - Alteraciones en el Metabolismo de Calcio

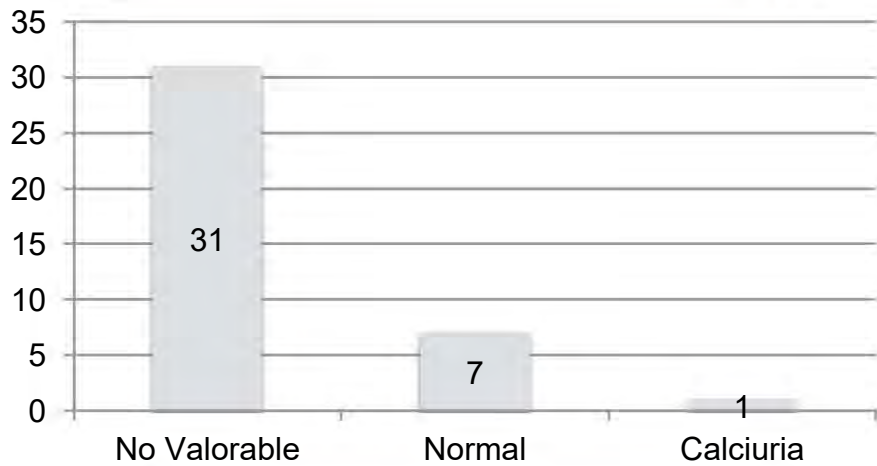
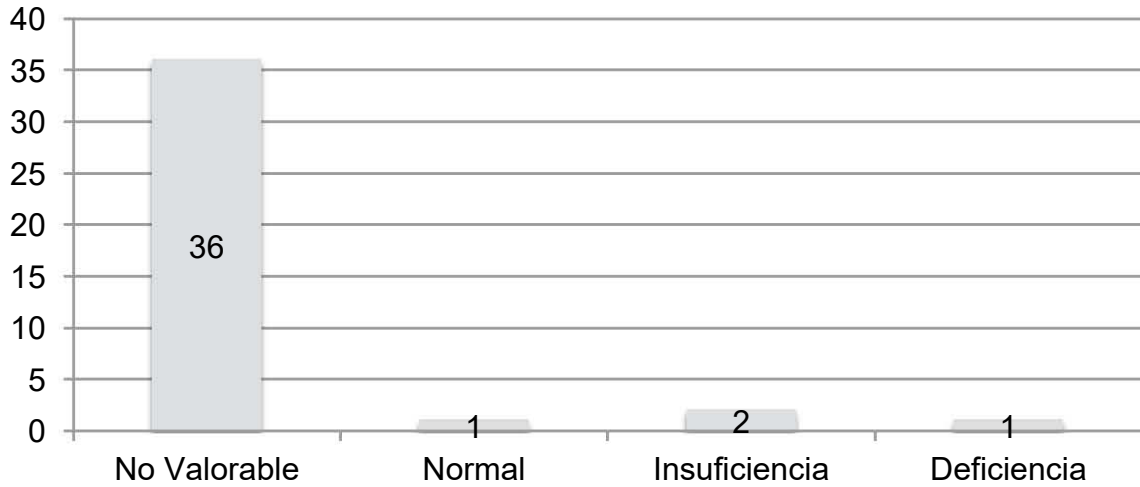


Tabla 29 - Alteraciones en Vitamina D

Alteración	Cantidad	Porcentaje
No Valorable	36	90%
Normal	1	3%
Insuficiencia	2	5%
Deficiencia	1	3%
Total	39	100%

Gráfica 18 - Alteraciones en Vitamina D



8.10 ALTERACIONES EN EL SODIO

En cuanto a las alteraciones del sodio en los pacientes con VIH estudiados, 27 no presentaban ninguna alteración, 2 presentaron hipernatremia sin encontrarse la causa y 8 tuvieron hiponatremia (tabla 30 y gráfica 19). 2 de las hiponatremias fueron secundarias a desnutrición y 1 por diarrea, en el resto no se reportaron las causas. Hubo un paciente con acidosis tubular distal

Gráfica 19 - Alteraciones en el Sodio

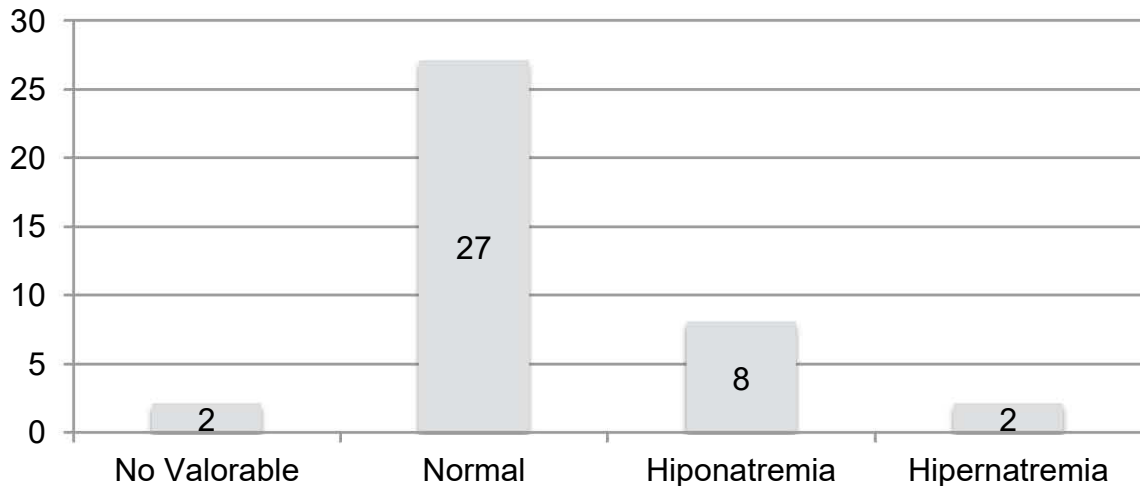


Tabla 29 - Alteraciones en el Sodio

Alteración	Cantidad	Porcentaje
No Valorable	2	5%

Normal	27	69%
Hiponatremia	8	21%
Hipernatremia	2	5%
Total	39	100%

9. DISCUSIÓN & CONCLUSIONES

Los hallazgos en la frecuencia de las alteraciones endocrinológicas en niños con VIH de este estudio transversal difieren con lo encontrado por la mayoría de otros autores (tabla 31). Hasta el alcance de nuestro conocimiento este es uno de los primeros estudios que intenta valorar prácticamente todas las endocrinopatías en niños infectados por el VIH.

Tabla 31 - Alteraciones Endocrinas en la Infección por VIH			
Eje Hormonal	Alteración	Frecuencia	Referencia
Glándula Suprarrenal	Insuficiencia Adrenal	0.5-72%	7, 10, 11
Tiroides	Síndrome Eutiroideo Enfermo	14%	3, 12
Crecimiento	Talla Baja	Incierto	3, 12, 19
Gonadal	Disfunción Gonadal	88.3%	3, 7, 22
Prolactina	Hiperprolactinemia	Incierto	23, 25, 26
	Lipodistrofia	27-65%	3
Metabólico	Dislipidemia	20-50%	3, 29
	Disglucemia	8-35%	10, 27, 31
Óseo	Osteopenia	50%	10, 32
Sodio y Agua	Hiponatremia hipotónica	23%-75%	34

Las endocrinopatías más frecuentes en nuestra población de estudio fueron las dislipidemias (95% de los pacientes presentaron hipertrigliceridemia, 74% hipercolesterolemia y/o hipoalfalipoproteinemia) seguidas de alteraciones en la talla (33% de los niños tenían talla baja) aunque no se documentaron alteraciones per se en el eje somatotropo.

La hipertirotopinemia aislada fue la alteración tiroidea más frecuente (28% de los individuos con perfil tiroideo la presentaban). De los pacientes que contaban con niveles de 25-OH Vitamina D 75% tenían alguna alteración (50% insuficiencia y 25% deficiencia). No encontramos alteraciones en el eje adrenal, pubertad, prolactina o PTH. La detección de disglucemias y/o resistencia a la insulina no se realizó de manera adecuada, aun así reportamos 1 paciente con pre-diabetes. Se observaron distintas alteraciones en el sodio pero ninguna fue persistente o de causa endocrinológica.

Una de las principales desventajas de este trabajo fue que no todos los pacientes presentaban valoraciones de todos los ejes hormonales y que esto provoco que en

el estudio de algunas alteraciones la población fuera muy pequeña. Debido al tamaño de las muestras no se pudieron establecer correlaciones entre el tratamiento, tiempo de evolución de la enfermedad y control de la misma, y las diferentes endocrinopatías. Se requieren estudios de cohorte más amplios para determinar prevalencias e incidencias de manera adecuada e intentar establecer causalidades.

La mayoría de los pacientes estudiados (62%) no contaba con una valoración formal por el servicio de Endocrinología. Consideramos que debido a la expectativa de vida que tienen los niños con VIH actualmente y las comorbilidades que pueden presentar de causa multifactorial, el abordaje y seguimiento de los mismos debe ser multidisciplinario. Si bien no pretendemos tomar ejes hormonales a todos los pacientes con la infección, al menos mediante un interrogatorio y exploración física especializada discernir quienes lo ameritan o no. La detección de dislipidemias y disglucemias debe realizarse en todos los pacientes con VIH de acuerdo a estándares internacionales.

Afortunadamente, la mayoría de los pacientes con VIH atendidos en el INP presenta un control adecuado de su enfermedad (62% tienen carga viral indetectable), sin embargo el 29% de estos presentan algún tipo de malnutrición (23% desnutrición, 6% exceso de peso); esto debe hacernos enfocar recursos de manera adecuada y actuar a tiempo en la detección de complicaciones

Este proyecto pretende ser una herramienta más para el manejo integral de los pacientes con VIH. La detección correcta y oportuna de las distintas endocrinopatías puede mejorar la calidad de vida de estos niños y ser una pieza más para un seguimiento adecuado e individualizado.

Esperamos que este trabajo sea fuente de inspiración para otras líneas de investigación.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Siberry GK. Preventing and Managing HIV Infection in Infants, Children, and Adolescents in the United States. *Pediatrics in Review*. 2014; 35: 268-286
2. Rockstroh J, Guaraldi G, Deray G. HIV and the body: a review of multidisciplinary management. *HIV Medicine*. 2010; 11 (2): 1-8
3. Loomba-Albrecht LA, Bregman T, Chantry CJ. Endocrinopathies in Children Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2014; 43: 807-828
4. McFarland EJ. Chapter 41: Human Immunodeficiency Virus infection. En: Hay WW, Levin MJ, Deterding RR, Abzug MJ. *CURRENT Diagnosis & Treatment Pediatrics*. 23va ed. USA: McGraw-Hill; 2016.
5. Burchett SK, Pizzo PA. HIV Infection in Infants, Children and Adolescents. *Pediatrics in Review* 2003; 24 (6): 186-194
6. Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS Data 2017. United Nations Territory: UNAIDS; 2017. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf
7. Chiarelli F, Verrotti A, Galli L, Basciani F, de Martino M. Endocrine Dysfunction in Children with HIV-1 Infection. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 1999; 12: 17-26
8. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. USA: AIDS info; 2017. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
9. Sokalski KM, Chu J, Mai AY, Qui AQ, Albert AYK, Zanet DAL, Mann JM, Pick N, Prior JC, Money DM, Murray MCM. Endocrine abnormalities in HIV-infected women are associated with peak viral load – the Children and Women: AntiRetrovirals and Markers of Aging (CARMA) Cohort. *Clinical Endocrinology*. 2016; 84: 452-462
10. Kibirige D, Ssekitoleko R. Endocrine and metabolic abnormalities among HIV-infected patients: A current review. *International Journal of STD & AIDS*. 2013; 0 (0): 1-9
11. Ekpebegh CO, Ogbera AO, Longo-Mbenza B, Blanco-Blanco E, Awotedu A, Oluboyo P. Basal Cortisol Levels and Correlates of Hypoadrenalism in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Med Princ Pract*. 2011; 20: 525-529.
12. Panamonta O, Kosalaraska P, Thinkhamrop B, Kirdpon W, Ingchanin C, Lumbiganin P. Endocrine Function in Thai Children Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2004; 17: 33-40.
13. Norbiato G. Endocrine, metabolic, and immunologic components of HIV Infection. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012; 1262: 51-55.
14. Thee S, Zöllner EW, Willemse M, Hesselong AC, Magdorf K, Schaaf HS. Abnormal thyroid function tests in children on ethionamide treatment. *Int J Tuberc Dis*. 2011; 15 (9): 1192-1193

15. Hatzl M, Öllinger A, Gelt M, Wiesinger K, Angerbauer K, Auböck, J, Gabriel M. Thyroid screening in HIV-infected patients with antiretroviral therapy. *The Central European Journal of Medicine*. 2015; 127 (15-16): 601-605.
16. Prener PC. Disfunción tiroidea relacionada a la progresión de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana [Tesis]. Argentina: Universidad Nacional de la Plata, Facultad de Ciencias Exactas; 2015.
17. Thongam S, Keithelakpam S, Singh TY, Singh RL, Singh AM, Ranabir S. Thyroid dysfunction in human immunodeficiency virus-infected children and its correlation with CD4+ T lymphocyte count. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2015; 19 (2): 272-276
18. Gómez CH, Vesga JF, Lowenstein E, Suárez JO, Gil FA, Valderrama SL, Tamara JR, Castro NA, Álvarez CA. Detección de hipotiroidismo en un programa de atención de VIH/SIDA en un hospital de Bogotá, Colombia. *Rev Chil Infect*. 2011; 28 (1): 59-63
19. Majaliwa ES, Mohn A, Chiarelli F. Growth and puberty in children with HIV infection. *J. Endocrinol. Invest*. 2009; 32: 85-90
20. Rochira V, Guaraldi G. Growth hormone deficiency and human immunodeficiency virus. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017; 31: 91-111.
21. Williams PL, Abzug MJ, Jacobson DL, Wang J, Van Dyke RB, Hazra R, Patel K, Dimeglio LA, McFarland JE, Sillio M, Borkowsky W, Seage GR, Oleske JM, Geffner ME. Pubertal Onset in HIV-infected Children in the Era of Combination Antiretroviral Treatment. *AIDS*. 2013; 27(12): 1959-1970.
22. Tripathy SK, Agrawala RK, Baliarsingha AK. Endocrine alterations in HIV-infected patients. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2015; 19 (1): 143-147.
23. Montero A, Bottasso OA, Luraghi MR, Giovannoni AG, Sen L. Association Between High Serum Prolactin Levels and Concomitant Infections in HIV-Infected Patients. *Human Immunology*, 2001; (62): 191-196.
24. Leños-Miranda A, Contreras-Miranda I. Antiprolactin Autoantibodies are associated with Hyperprolactinemic Status in Men Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Endocrine*. 2002; 19 (2): 139-146.
25. Orlando G, Brunetti L, Vacca M. Ritonavir and Saquinavir Directly Stimulate Anterior Pituitary Prolactin Secretion, in vitro. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2002; 15 (1); 65-68.
26. Archarya S, Fernando JJR, Gama R. Gynecomastia, hyperprolactinaemia and HIV infection. *Ann Clin Biochem*. 2005; 42: 301-303
27. Lake JE, Currier JS. Metabolic Disease in HIV Infection. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 964-975
28. López P, Rubiano LC, Cortés CA, Valencia A, Ramirez O, Sierra A, Echeverri LM. Alteraciones metabólicas con terapia antirretroviral altamente efectiva en niños positivos para VIH, Cali, Colombia. *Infectio*. 2009; 13 (4): 282-292.
29. Mehta R, Loredó B, Sañudo ME, Hernández Jiménez S, Rodríguez Carranza SI, Gómez Pérez FJ, Rull JA, Aguilar Salinas AS. Epidemiología de las anomalías metabólicas en pacientes con infección por VIH. *Rev Invest Clín*. 2004; 56 (2): 209-221.

30. Jallow A, Ljunggren G, Wändell P, Carlsson AC. Prevalence, incidence, mortality and co-morbidities amongst human immunodeficiency virus (HIV) patients in Stockholm County, Sweden – The Greater Stockholm HIV Cohort Study. *AIDS Care*. 2015; 27 (2): 142-149.
31. Rosso R, Parodi A, d’Annunzio G, Ginocchio F, Nicolini L, Torrisi C, Sormani MP, Lorini R, Viscoli C, Vignolo M. Evaluation of insulin resistance in a cohort of HIV-infected youth. *European Journal of Endocrinology*. 2007; 157: 655-659
32. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006; 20: 2165-2174
33. Sudjarituk T, Bunupuradah T, Aurbul L, Kosalaraska P, Kurniati N, Prasitsuebsai W, Sophonphan J, Ananworanicj J, Puthanakit T. Hypovitaminosis D and hyperparathyroidism: effects on bone turnover and bone mineral density among perinatally HIV-infected adolescents. *AIDS*. 2016; 30: 1059-1067
34. Musso CG, Belloso WH, Glassock RJ. Water, electrolytes, and acid-base alterations in human immunodeficiency virus infected patients. *World Journal of Nephrology*. 2016; 5 (1): 33-42
35. Mindel A, Tenant-Flowers M. Natural history and management of early HIV infection. *BMJ*. 2001; 322 (7297): 1290-1293.
36. Mangili A, Murman DH, Zampini AM, Wanke CA. Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 (6): 836-842.
37. Argente Oliver J, Soriano Guillén L. *Manual de Endocrinología Pediátrica*. 2da ed. Madrid: Ergon; 2014.
38. Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas Clínicas (GT/BPC). *Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas*. Territorio de las Naciones Unidas: Organización Mundial de la Salud; 2017. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>
39. *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud*. Diario Oficial de la Federación. Cámara de Diputados del H. Congreso de La Unión. 1984
40. *Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública*. Diario Oficial de la Federación. Cámara de Diputados del H. Congreso de La Unión. 2015.
41. Organización Panamericana de la Salud. *VIH Virus de Inmunodeficiencia Humana: Normas de Bioseguridad*. EUA: OPS; 1989. Disponible en: <http://www.bvsde.paho.org/bvsars/fulltext/bio.pdf>
42. CENETEC. *Guía de Práctica Clínica, Tratamiento Antiretroviral del paciente adulto con infección por VIH (IMSS-245-09)*. México: CENETEC; 2009. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaes>
43. Consejo Nacional para la Prevención y Control del Sida (Censida). *Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas con VIH*. 6ed. México: Censida; 2014. Disponible en: <http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/principal>
44. Ritchwood TD, Bishu KG, Egede LE. Trends in healthcare expenditure among people living with HIV/AIDS in the United States: evidence from 10 Years of nationally representative data. *Int J Equity Health*. 2017; 16: 188.

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 32 - Cronograma de Actividades														
Actividad	2017							2018						
	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Búsqueda Bibliográfica	x	x	x											
Marco Teórico - Antecedentes			x	x	x									
Planteamiento del Problema				x	x									
Justificación				x	x									
Objetivos					x									
Material y Métodos					x	x								
Análisis Estadístico							x							
Revisión por Tutor							x		x					
Entrega de Protocolo									x					
Realización e Base de Datos										x	x			
Procesamiento de Información											x			
Análisis de Resultados												x		
Discusión													x	
Conclusiones													x	
Revisión por Tutor													x	
Presentación de Tesis														x

FORMATO DE CUMPLIMIENTO DE CRITERIOS DE SELECCIÓN

TÍTULO DEL PROTOCOLO

“Enfermedades del Sistema Endocrino en Niños con Diagnóstico Conocido”

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Expediente: Fecha:

Código: Expediente:

Nombre:

Sexo: M F Edad:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

	Sí	No
Paciente atendido en la Clínica de VIH durante 2012-2017	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnóstico confirmado de VIH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Edad entre 3 meses y 18 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

	Sí	No
Diagnóstico reciente (< 3 meses)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paciente hospitalizado durante toma de estudios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síndrome de Desgaste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

	Sí	No
Defunción	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abandono por otras causas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

TÍTULO DEL PROTOCOLO

“Enfermedades del Sistema Endocrino en Niños con Diagnóstico Conocido”

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Expediente: Fecha:

Código: Expediente:

Nombre:

Sexo: M F Edad:

DATOS DE LA ENFERMEDAD

Evolución: Transmisión:

Carga Viral: CD4:

Categoría: Tratamiento:

SOMATOMETRÍA

Peso: p Peso: z Peso:

Talla: p Talla: z Talla:

IMC: p IMC: z IMC:

Talla Madre: Talla Padre: TBF:

z TBF: VC: p VC:

SC:

EXPLORACIÓN FÍSICA

Lipodistrofia: Sí No

¿Dónde?

ANEXO 2

Otras Sí No

¿Cuáles?

Tanner Púbico: Genital:

GLÁNDULAS SUPRARRENALES

ACTH: Cortisol:

TIROIDES

TSH: T4L: T4T:

TSI: T3L: T3T:

AcTg: AcTPO:

CRECIMIENTO

IGF-1: z IGF-1: Edad Ósea:

IGFBP-3: z IGFBP-3:

PUBERTAD

FSH: LH: T / E2:

PROLACTINA

Prolactina:

LIPIDOS

HDL: LDL: VLDL:

Colesterol: Triglicéridos:

Composición Corporal

Magra: Grasa: CMO:

% Magra: % Grasa: % CMO:

ANEXO 2

CARBOHIDRATOS

Insulina: Glucosa: HOMA-IR:
HbA1c:

METABOLISMO MINERAL

PTH: DPD: Oc:
DPD/Oc: 25-(OH) D: Crea:
Ca: P: Mg:
CaO: PO: CreaO:
CaO/CreaO: Calciuria: RTP:

Densitometría Ósea

Total: z Int. Total: z Mex Total:
L1-L4: z Int. L1-L4: z Mex L1-4:
Cuello Izq: z Cuello Izq: Cadera Izq:
z Cadera Izq:

SODIO & AGUA

Na: NaO: OsmS:
OsmO: DU: VoIT:
TR: Diuresis:

DIAGNÓSTICO(S)

BASES CONCEPTUALES DE LAS DIFERENTES ENFERMEDADES DEL SISTEMA ENDOCRINO

Bases Conceptuales de las Diferentes Enfermedades del Sistema Endocrino ⁽³⁷⁾	
Insuficiencia Suprarrenal	Alteración en la síntesis y/o secreción de una o varias hormonas adrenocorticales a. Primaria: Por alteración de la glándula suprarrenal b. Central: Por alteración an la producción y/o acción de ACTH
Hiperkortisolismo	Exceso de glucocorticoides circulantes, cuyo origen puede ser endógeno o exógeno - Enfermedad de Cushing o hipersecreción de ACTH
Hipotiroidismo	Disminución tisular de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a. Primario: TSH alta, T4L baja b. Central: TSH normal ó baja, T4L baja c. Subclínico: TSH alta, T4L normal d. Resistencia a hormonas tiroideas: TSH alta, T4L alta y síntomas de hipotiroidismo. e. Síndrome de Eutiroidismo Enfermo: TSH normal, T4L normal, T3 baja, rT3 alta
Tiroiditis Autoinmune	Presencia de hipotiroidismo primario, bocio y anticuerpos antitiroideos positivos
Hipertiroidismo	Aumento de síntesis de hormonas tiroideas por la tiroides a. Primario: TSH baja, T4L o T3L elevadas b. Central: TSH normal o alta, T4L alta
Tirotoxicosis	Conjunto de signos y síntomas clínicos que se derivan de la presencia en sangre de cantidades excesivas de hormonas tiroideas
Enfermedad de Graves-Basedow	Afección de mecanismo autoinmune que conlleva la producción de anticuerpos contra el receptor de TSH (generalmente de tipo TSI, estimuladores de tiroides) - Talla por debajo de -2 desviaciones estándar (DS) para la edad y sexo. - Predicción de talla adulta más de 2 DS por debajo de la talla blanco familiar - Talla que aun estando +/-2 DS para la poblacional general, se situa menos de -2 DS por debajo de la talla blanco familiar
Talla Baja	Talla baja más: - Velocidad de crecimiento que independientemente de la talla se mantiene más de 2 años por debajo de -1 DS para su edad y sexo
Hipocrecimiento	- Talla por encima de +2 DS para la edad y sexo - Talla que aun estando +/-2 DS para la poblacional general, se situa más de +2 DS por debajo de la talla blanco familiar
Talla Alta	Talla alta más - Velocidad de crecimiento por encima de +2 DS
Hipercrecimiento	1. Intrínseco: Talla baja, velocidad de crecimiento normal, edad ósea igual a cronológica 2. Atrasado: Talla baja, velocidad de crecimiento normal, edad
Patrones de Crecimiento	

ANEXO 3

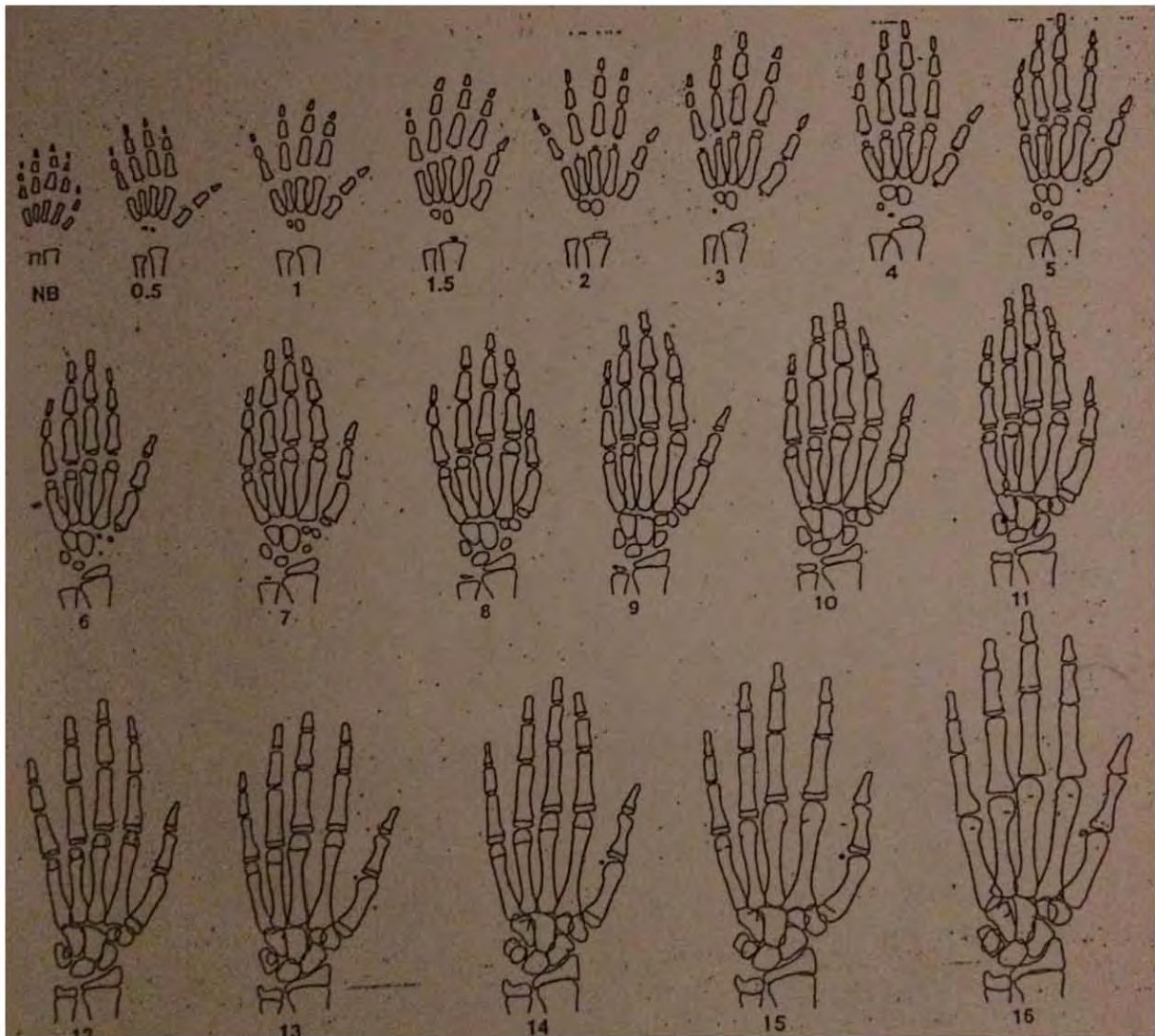
	osea menor a cronológica
	3. Atenuado: Talla baja, velocidad de crecimiento baja, edad osea menor a cronológica
	4. Adelantado: Talla alta, velocidad de crecimiento normal, edad osea mayor a cronológica
	5. Acelerado: Talla alta, velocidad de crecimiento alta, edad osea mayor a cronológica
Desnutrición	a. Desnutrición Leve: IMC entre -1 y -2 DS para la edad y sexo b. Desnutrición Moderada: IMC entre -2 y -3 DS para la edad y sexo c. Desnutrición Severa: IMC por encima de -3 DS para la edad y sexo
Obesidad	- IMC por encima de +2 DS para la edad y sexo - Percentil de IMC mayor 95 para la edad y sexo - Perímetro abdominal encima del percentil 90
Sobrepeso	- IMC por entre +1 y +2 DS para la edad y sexo - Percentil del IMC entre 85 y 95 para la edad y sexo
Pubertad Precoz	- Aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños a. Pubertad precoz central: Dependiente de gonadotropinas b. Pubertad precoz periférica: Independiente de gonadotropinas c. Pubertad precoz mixta
Pubertad Retrasada	- Ausencia de aparición de caracteres sexuales secundarios a los 13 años en niñas y 14 años en niños a. Hipogonadismo Hipergonadotropo: Fallo gonadal b. Hipogonadismo Hipogonadotrópico: Por alteración en la síntesis de gonadotropinas
Hiperprolactinemia	Niveles de prolactina de >25mcg/L en niñas o >20mcg/L niños; "definitivo" >47.6mcg/L
Dislipidemia	Valores por encima del percentil 95 para la edad y sexo de colesterol total, LDL, triglicéridos y los valores de HDL debajo del percentil 10
Alteración del Metabolismo de los Carbohidratos	- Glucemia en ayuno entre 100 y 125mg/dl ó
	- HbA1c entre 5.6 y 6.4%
Intolerancia a los Hidratos de Carbono	- Glucemia entre 140 y 200mg/dl a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral con 75g de glucosa ó
	- HbA1c entre 5.6 y 6.4%
Resistencia a la Insulina	HOMA-IR mayor a 3.5 en prepúberes, mayor a 4.5 en pospúberes
	- Glucemia en ayuno entre >126mg/dl* ó
	- Glucemia entre >200mg/dl a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral con 75g de glucosa* ó
Diabetes Mellitus	- HbA1c entre >6.5%* ó
	- Glucemia al azar >200mg/dl y síntomas clásicos de hiperglucemia (perdida de peso, poliuria, polidipsia) o crisis hiperglucémica

ANEXO 3

	*Los resultados deben ser repetidos en 2 ocasiones diferentes 3 o más:
Síndrome Metabólico	<ul style="list-style-type: none"> - Obesidad - Alteración en el metabolismo del carbohidratos - Intolerancia a los hidratos de carbono - Diabetes Mellitus - Dislipidemia (disminución de HDL o elevación de triglicéridos) - Hipertensión arterial (tensión arterial sistólica o diastólica >p95 para la edad y sexo)
Raquitismo	Enfermedad del esqueleto del niño en crecimiento, resultado de una mineralización defectuosa del tejido óseo
Insuficiencia de Vitamina D	Niveles de 25-(OH) D entre 20 y 29ng/ml
Deficiencia de Vitamina D	Niveles de 25-(OH) D menores de 30ng/ml
Osteoporosis	<ul style="list-style-type: none"> - Fractura lumbar por compresión (no traumática) ó - Historia de fractura significativa: fractura de 2 o más huesos largos a los 10 años ó fractura de 3 o más huesos largos a cualquier edad antes de los 19 años - z de DMO menor a -2DS - Poliuria (diuresis >2l/m²/24horas) - Hipostenuria (osmolaridad urinaria <300mosm/l) - Osmolaridad plasmática >300mosm/l - Hipernatremia >150mEq/l
Diabetes Insípida	<ul style="list-style-type: none"> a. Central: Por deficiencia parcial o total de hormona antidiurética (ADH) b. Nefrogénica: Debida a una insensibilidad del túbulo colector renal a la acción de la ADH
Síndrome de Secreción Inapropiada de ADH (SIADH)	<ul style="list-style-type: none"> - Euvolemia clínica con disminución de la osmolaridad plasmática (<275mosm/l) - Osmolaridad urinaria inapropiadamente elevada (>1000mosm/l) - Hipernatriuria (>30mosm/l) - Función tiroidea y adrenal normal - Ausencia de empleo de diuréticos

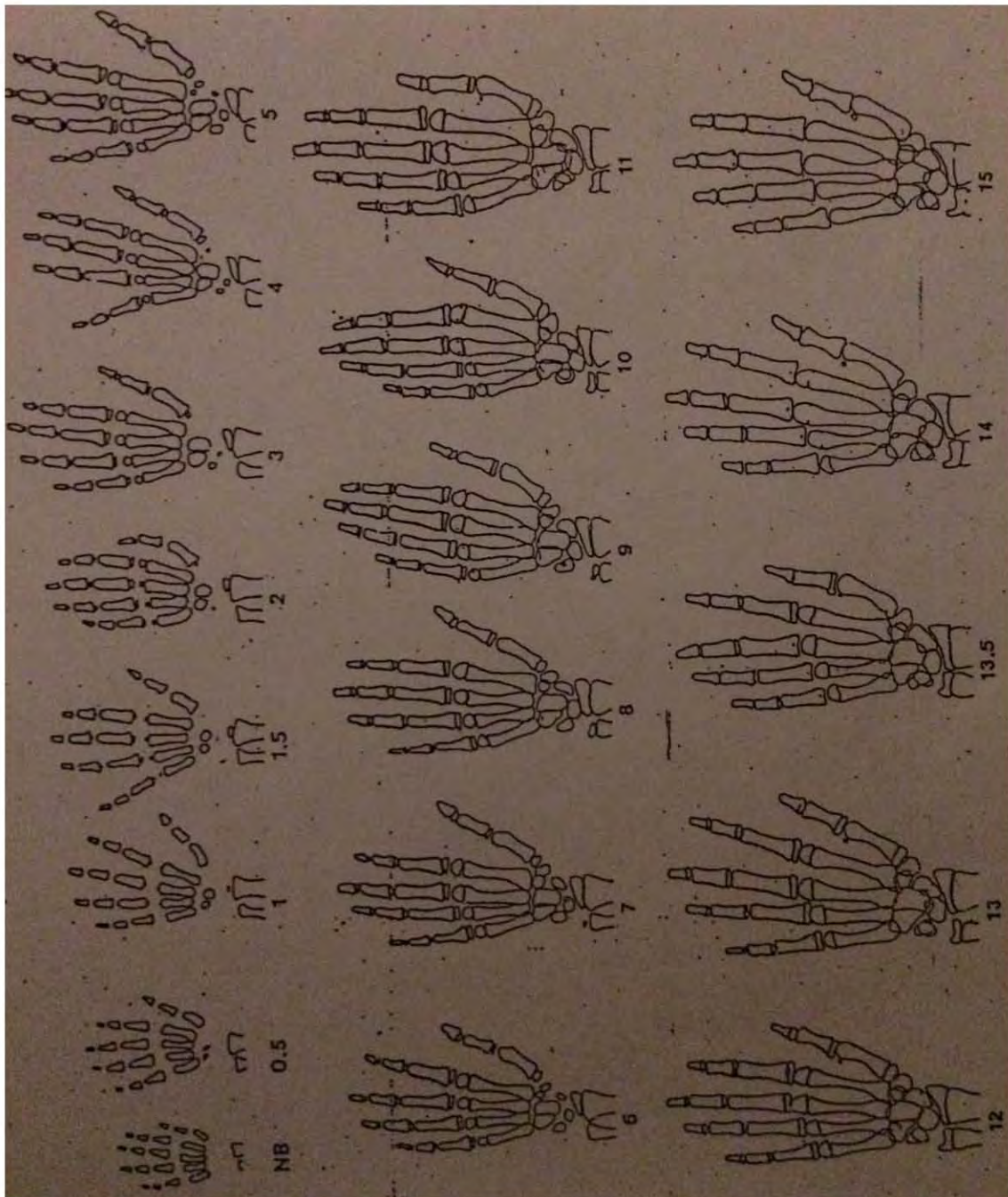
ATLAS DE GREULICH & PYLE

NIÑOS























ATLAS DE GREULICH & PYLE

NIÑAS



ESCALA DE TANNER

	$<2,5$ 3	2,5-3,2 4	3,6 10	4,1-4,5 16	$>4,5$ 25
					
	I	II	III	IV	V
					
					
					
	I	II	III	IV	V

NIVELES PLASMÁTICOS DE LÍPIDOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Niveles Plasmáticos de Lípidos en Niños y Adolescentes ⁽³⁷⁾			
	Aceptable	Limitrofe	Alto
Triglicéridos			
0-9 años	<75mg/dl	75-99mg/dl	>100mg/dl
10-19 años	<90mg/dl	90-129mg/dl	>130mg/dl
Colesterol Total	<170mg/dl	170-199mg/dl	>200mg/dl
LDL	<110mg/dl	110-129mg/dl	>130mg/dl
HDL	>45mg/dl	40-45mg/dl	<40mg/dl