

**Incidencia y tiempo de inducción postratamiento de alteraciones metabólicas en pacientes
con diagnóstico de VIH antes de los 18 años y terapia antirretroviral**

Stefanía Roca López

**Proyecto de investigación realizado como requisito para optar al título de
Especialista En Pediatría**

Director

Luis Miguel Sosa Ávila

Pediatra Infectólogo

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud

Escuela de Medicina

Especialización en Pediatría

Bucaramanga

2020

Contenido

Introducción	12
1. Estado del arte	13
1.1 Generalidades del Virus De Inmunodeficiencia Humana (VIH)	13
1.2 Incidencia de la transmisión materno-fetal de VIH	14
1.3 Diagnóstico de VIH	15
1.3.1 Pacientes menores de 13 años.	15
1.3.2 Pacientes mayores de 13 años.	16
1.4 Seguimiento de pacientes con infección por VIH	18
1.5 Terapia antirretroviral	19
1.5.1 Grupos de fármacos antirretrovirales	22
1.5.1.1 Inhibidores de la transcriptasa reversa.	22
1.5.1.1.1 Análogos de nucleósidos:	22
1.5.1.1.2 No análogos de nucleósidos:	22
1.5.1.2 Inhibidores de la proteasa.	23
1.5.1.3 Inhibidores de la integrasa.	23
1.5.2 Efectos adversos de la terapia antirretroviral.	24
1.5.2.1 Fisiopatología de las alteraciones metabólicas.	26
1.5.2.2 Dislipidemias.	27
1.5.2.3 Resistencia a la insulina	28
1.5.2.4 Toxicidad renal.	28
1.5.2.5 Alteración en la densidad mineral ósea y osteoporosis.	29
1.5.2.6 Síndrome de lipodistrofia o redistribución de grasa.	30

2. Objetivos	31
2.1 Objetivo General	31
2.2 Objetivos específicos	31
3. Metodología	31
3.1 Tipo de estudio	31
3.2 Población y muestra	32
3.2.1 Población objetivo.	32
3.2.2 Criterios De Inclusión	32
3.2.3 Criterios De Exclusión	32
3.2.4 Cálculo de tamaño de muestra	32
3.2.4.1 Hipótesis.	32
3.2.4.2 Tabla de poder.	33
3.3 Variables	34
3.3.1 Variables clínicas iniciales	34
3.3.2 Variables de seguimiento	35
3.3.3 Desenlace primario	36
3.4 Procedimientos	36
3.5 Recolección y estudio de datos de los pacientes	37
3.6 Análisis estadístico	39
4. Consideraciones éticas	40
5. Resultados	43
6. Discusión	57
7. Conclusión	60
Referencias	64

Apéndices	65
-----------	----

Lista de Figuras

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de VIH en menores de 13 años	16
Figura. 2 Diagnóstico de VIH en pacientes mayores de 13 años	17
Figura 3. Identificación de pacientes, según criterios de inclusión.	44
Figura 4. Seguimiento en años de los 37 pacientes	45
Figura 5. Seguimiento de 12 pacientes de la cohorte (paciente 1 al 12), > 18 años. Cada paciente tiene seguimiento de 5 parámetros de laboratorio, en orden descendente de las filas: Triglicéridos (TG), Colesterol total (CT), LDL, HDL y glucosa)	47
Figura 6. Seguimiento de 12 pacientes de la cohorte (paciente 13 a 24), < 18 años. Cada paciente tiene seguimiento de 5 parámetros de laboratorio, en orden descendente de las filas: Triglicéridos (TG) , Colesterol total (CT), LDL, HDL y glucosa)	48
Figura 7. Seguimiento de 12 pacientes de la cohorte (paciente 25 a 37), < 18 años. Cada paciente tiene seguimiento de 5 parámetros de laboratorio, en orden descendente de las filas: Triglicéridos (TG) , Colesterol total (CT), LDL, HDL y glucosa)	49
Figura 8. Curva de supervivencia de hipertrigliceridemia	54
Figura 9. Curva de supervivencia de hipercolesterolemia	54
Figura 10. Curva de supervivencia de LDL elevado	55
Figura 11. Curva de supervivencia de HDL bajo	55
Figura 12. Curva de supervivencia de hiperglucemia	56

Lista de Tablas

Tabla. 1 <i>Antirretrovirales en Pediatría</i>	23
Tabla. 2 <i>Niveles de colesterol en niños y adolescentes</i>	38
Tabla. 3 <i>Estadio de infección por VIH, basado en el conteo de T CD4+ específicos de la edad o el porcentaje de linfocitos T CD4+ en linfocitos totales, según clasificación CDC</i>	39
Tabla 4. <i>Características demográficas y clínicas de los participantes al inicio de la cohorte</i>	50
Tabla 5. <i>Tipo de terapia ARV al inicio de la cohorte</i>	51
Tabla 6. <i>Valor medio y prevalencia de alteraciones lipídicas al inicio de la cohorte</i>	52
Tabla 7. <i>Incidencia acumulada de las alteraciones metabólicas</i>	53

Lista de Apéndices

Apéndice 1. Consentimiento informado	66
Apéndice 2. Asentimiento informado	73

RESUMEN

Título: Incidencia y tiempo de inducción postratamiento de alteraciones metabólicas en pacientes con diagnóstico de VIH antes de los 18 años y terapia antirretroviral*

Autor: Stefania Roca Lòpez **

Palabras Claves: VIH, antirretrovirales, anormalidades lipídicas, niños.

Los avances a lo largo de la historia en el conocimiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) han conducido al desarrollo de terapias que controlen el virus; sin embargo, estas no están excluidas de efectos adversos, tal como alteraciones metabólicas que incrementan el riesgo de enfermedades cardiovasculares, por su exposición a largo plazo. Determinar la incidencia de alteraciones en el perfil lipídico, glucemia y antropometría en pacientes con diagnóstico de infección por VIH antes de los 18 años.

Estudio retrolectivo de cohorte abierta, de dos instituciones en la ciudad de Bucaramanga - Colombia entre 2002 - 2019; se registró el control de perfil lipídico, glucemia y antropometría a lo largo del seguimiento en el programa de cada institución. 53 pacientes incluidos, edad promedio al inicio de la cohorte de 5 años; se encontró una incidencia acumulada mayor para alteración de HDL (54.1%), seguido de hipertrigliceridemia (39%) e hipercolesterolemia (31%). La densidad de incidencia de hipertrigliceridemia fue de 7.0/1000 m-p, 7.4/1000 m-p para hipercolesterolemia, 3.8/1000 m-p para LDL elevado, 8.6/1000 m-p para HDL baja y 1.8/1000 m-p para hiperglucemia.

Los pacientes expuestos a terapia antirretroviral a largo plazo desarrollan alteraciones en su perfil metabólico, en nuestros resultados de mayor incidencia HDL bajo, lo que difiere con estudios de otras poblaciones. Es importante el seguimiento de esta población para determinar acciones correspondientes a controlar los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

* Trabajo de Grado

** Escuela de Medicina. Director Dr. Luis Miguel Sosa Ávila Md. Pediatra Infectólogo

ABSTRACT

Title: Incidence and induction time after treatment of metabolic alterations in patients diagnosed with HIV before age 18 and antiretroviral therapy*

Author: Stefania Roca Lòpez**

Keywords: HIV, antiretrovirals, lipid abnormalities, children.

Advances throughout history in the knowledge of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) have led to the development of treatments that control the virus; However, these are not excluded from adverse effects that contribute to the development of comorbidities, such as the metabolic alterations that carry the risk of cardiovascular diseases, due to their long-term exposure. Determine the incidence of abnormalities in the lipidic profile, glycemia and anthropometry in patients diagnosed with HIV infection before the age of 18.

Open - cohort retrolective study in two institutions in the city of Bucaramanga - Colombia between 2002-2019; lipid profile, glycemia and anthropometry control was recorded throughout the follow-up in each institution program. 53 patients included, average age at the beginning of the cohort of 5 years; a higher cumulative incidence was found for HDL alteration (54.1%), followed by hypertriglyceridemia (39%) and hypercholesterolemia (31%). The incidence density of hypertriglyceridemia was 7.0 / 1000 m-p, 7.4 / 1000 m-p for hypercholesterolemia, 3.8 / 1000 m-p for high LDL, 8.6 / 1000 m-p for low HDL and 1.8 / 1000 m-p for hyperglycemia.

Patients exposed to long-term antiretroviral therapy develop alterations in their metabolic profile, in our results with a higher incidence of low HDL, which differs from studies of other populations. It is important to monitor this population to determine actions that mitigate the risk of cardiovascular disease.

* Degree work

** School of Medicine. Director Dr. Luis Miguel Sosa Ávila Md. Pediatrician Infectologist

Introducción

Desde los primeros casos de VIH descritos en 1981 no tardó mucho tiempo en presentarse en la edad pediátrica, dando a conocer la vía de transmisión vertical, madre a hijo. Por lo que las estrategias y esfuerzos con el fin de dar manejo a la infección se dirigieron a evitar o disminuir la infección infantil (Luzuriaga & Mofenson, 2016), lográndose en los últimos años un gran avance en su control, pero no curación, a través del uso de los antirretrovirales, generando mayores expectativas y calidad de vida, sin embargo, no están excluidos los efectos adversos derivados de la terapia, entre los más relevantes y de interés a largo plazo, los que generan factores de riesgo cardiovascular, pasando a ser enfermedades no derivadas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, si no de la terapéutica empleada que genera cambios metabólicos condicionantes de la enfermedad cardiovascular (Usuga , 2012) (Gómez-Elias & Leyva-Macías , 2011)

Estos factores de riesgo cardiovascular han sido ampliamente estudiados en la población adulta, al momento están aumentando los realizados en la edad pediátrica, dada la preocupación por el mantenimiento a largo plazo de la terapéutica y la exposición a la infección viral, que conlleva a presentar enfermedades crónicas cardiovasculares, morbilidad no derivada de la infección por VIH. Por tal motivo es relevante establecer el desarrollo de estos factores de riesgo cardiovascular como lo son las alteraciones metabólicas, dislipidemias, hiperglicemia, cambios en el índice de masa corporal, en la edad pediátrica, su momento de aparición, y su impacto a largo plazo, que ayude a establecer medidas dirigidas a su control y prevención (Galvis-Blanco WAC-ASJ & Palmezano-Díaz ÉFG-RJM, 2017).

1. Estado del arte

1.1 Generalidades del Virus De Inmunodeficiencia Humana (VIH)

VIH es un lentivirus que pertenece al grupo de los retrovirus, su origen proviene de la transmisión de retrovirus infectantes de chimpancés, considerándose como hipótesis la adquisición a partir del consumo de carnes de la especie mencionada. Se clasifica en 2 tipos, VIH-1 y VIH-2, siendo el primero el de mayor potencial transmisor. Su mecanismo de infección está dirigido a células vitales del sistema inmune como los linfocitos T CD4+, macrófagos y células dendríticas; uno de estos mecanismos causa la muerte celular de los linfocitos T CD4+, a través del reconocimiento por parte de los T-CD8 citotóxicos (Delgado , 2011).

Los primeros casos descritos de VIH en adultos se presentaron en 1981 en Estados Unidos, la mayoría relacionados con la condición sexual de homosexualidad; en esta población la mayoría presentaban síntomas correspondientes a neumonía por microorganismos oportunistas, como el *Pneumocystis jirovecii*, enfermedad que solo se había observado en pacientes inmunocomprometidos; por lo que se dedujo el patrón de afectación del virus y sus desenlaces (Luzuriaga & Mofenson, 2016).

Esta condición dio paso al llamado título de “enfermedad rosa”; que fue cambiando por la presencia de casos en población de diferentes características, como mujeres heterosexuales; y 18 meses mas tarde los primeros casos descritos en niños. El primer caso pediátrico reportado fue en noviembre de 1982. Lo que llevó a pensar en otra vía de transmisión del virus diferente a la vía sexual, como lo es la transmisión vertical (madre-hijo), representado la principal vía de contagio en la población infantil, y un pequeño porcentaje dado por otros mecanismos, como las transfusiones sanguíneas (Luzuriaga & Mofenson, 2016) (JA. L-H. , 2001)

1.2 Incidencia de la transmisión materno-fetal de VIH

La tasa de transmisión de madre-hijo contribuye en un 90% de todos los casos presentados de infección por VIH en la infancia, su contagio determinado principalmente por la carga viral materna (>1000 copias/ml aumentan el riesgo) (Luzuriaga & Mofenson, 2016) (Azkune, Ibarguren, Camino, & Iribarren, 2011). Hacia 2012 se calculaba que 260.000 niños habían sido infectados por esta vía de transmisión y que 3.3 millones ya se encontraban con la infección activa. Del 15 al 30% de las mujeres infectadas en estado de gestación sin tratamiento óptimo, infectarán a sus hijos de forma vertical durante gestación y parto; y otros 5 al 10% se infectarán al ser amamantados (Sobre , 2015).

De las estadísticas mundiales del año 2015, 36.9 millones de personas que están infectadas con VIH, aproximadamente unos 22 millones no tienen acceso a servicios de salud y tratamiento, de los cuales 1.8 millones son niños. En América Latina en 2014 el número de infecciones por VIH fue un 17.1% menos en comparación con el año 2000 (Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el SIDA/VIH (ONUSIDA)., 2015).

El anterior descenso de las cifras de nuevos casos de VIH, corresponde con las estrategias implementadas para el diagnóstico oportuno antes y durante la gestación, con el fin de iniciar el manejo antirretroviral, que disminuye la transmisión del virus a menos del 2%. Sin embargo se tiene en cuenta que en los países en desarrollo, existen condiciones que interrumpen las medidas estratégicas de disminución de los nuevos casos, como lo es la falta de acceso a los servicios de salud, a medicamentos y pruebas diagnósticas, que hacen que aumenten la presencia casos nuevos (Luzuriaga & Mofenson, 2016) (Usuga , 2012). Las estadísticas de Colombia, en el año 2014 para la transmisión materno-infantil de VIH, muestran una reducción del 21% desde el año 2008 (Ministerio de salud y protección social Colombia, 2014).

Los objetivos actuales de la ONU, en su programa sobre SIDA (ONUSIDA), dirigido a la eliminación de la transmisión vertical de VIH, con metas a cumplir al año 2030, se basan en la determinación de las características tanto demográficas como económicas, de la población a estudiar, con el fin de dirigir las estrategias para la eliminación de la transmisión vertical de VIH, o inicialmente cumplir con la reducción de los casos nuevos. En julio de 2015, Cuba fue el primer país en recibir la validación de la eliminación de la transmisión presentando una reducción a menos de 50 casos por cada 100.000 nacidos vivos, con una tasa de transmisión menor al 5% por lactancia materna y del 2% en los alimentados con fórmula infantil (Luzuriaga & Mofenson, 2016) (Sobre , 2015).

1.3 Diagnóstico de VIH

1.3.1 Pacientes menores de 13 años. En niños menores de 18 meses, en quienes se sospecha o se ha documentado infección materna por VIH, la recomendación fuerte para el diagnóstico de infección son las pruebas moleculares ya sean por carga viral o detección de ácidos nucleicos. Se sigue el algoritmo presentado a continuación (Espa , 2012).

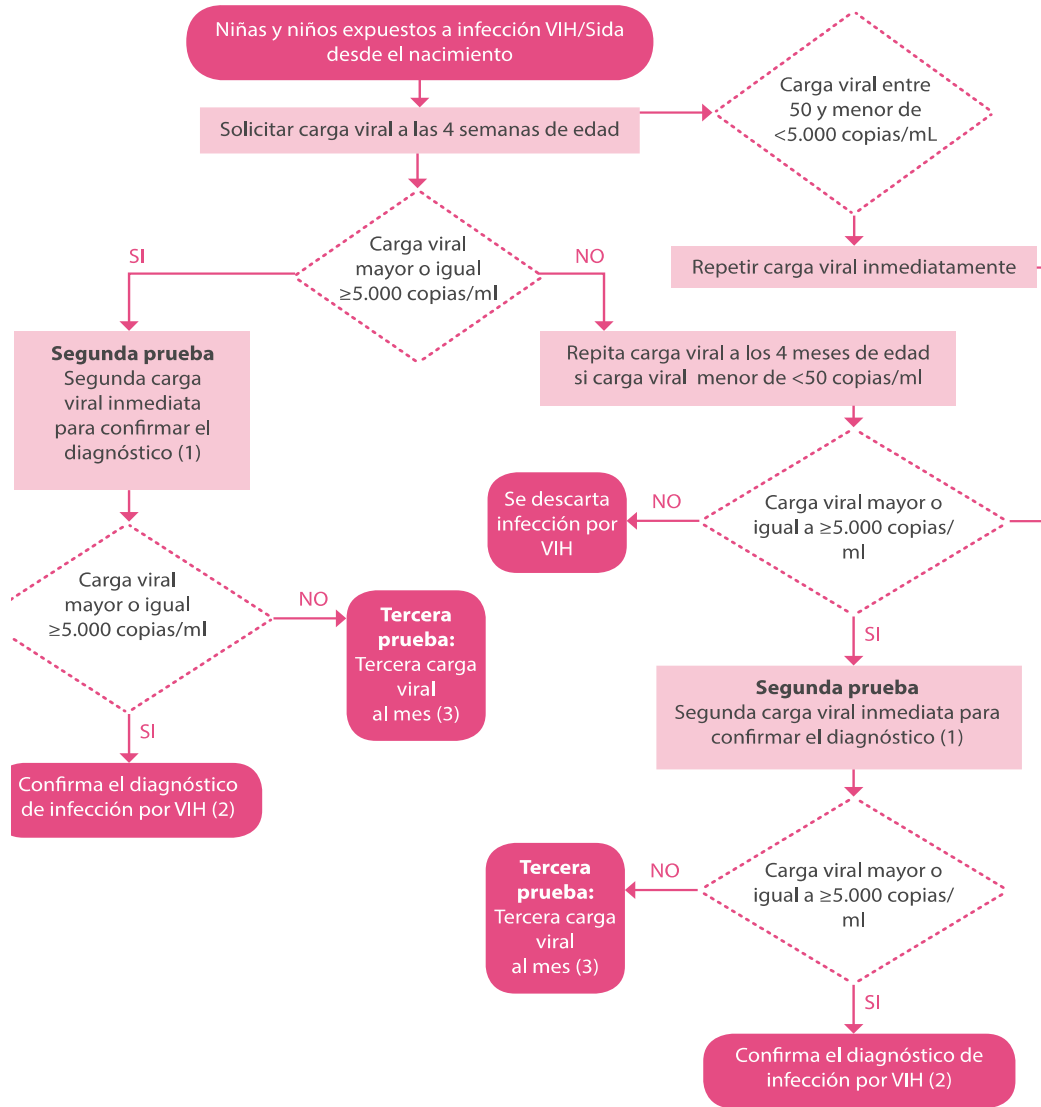


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de VIH en menores de 13 años

Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad. Ministerio de Salud y Protección Social.

1.3.2 Pacientes mayores de 13 años. En los pacientes mayores de 13 años la conducta diagnóstica se realiza con iguales indicaciones a los adultos (no gestantes), según el siguiente algoritmo planteado en la Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención

de la infección por VIH/SIDA en adolescentes (13 años de edad o más) y adultos del ministerio de Salud y Protección Social.

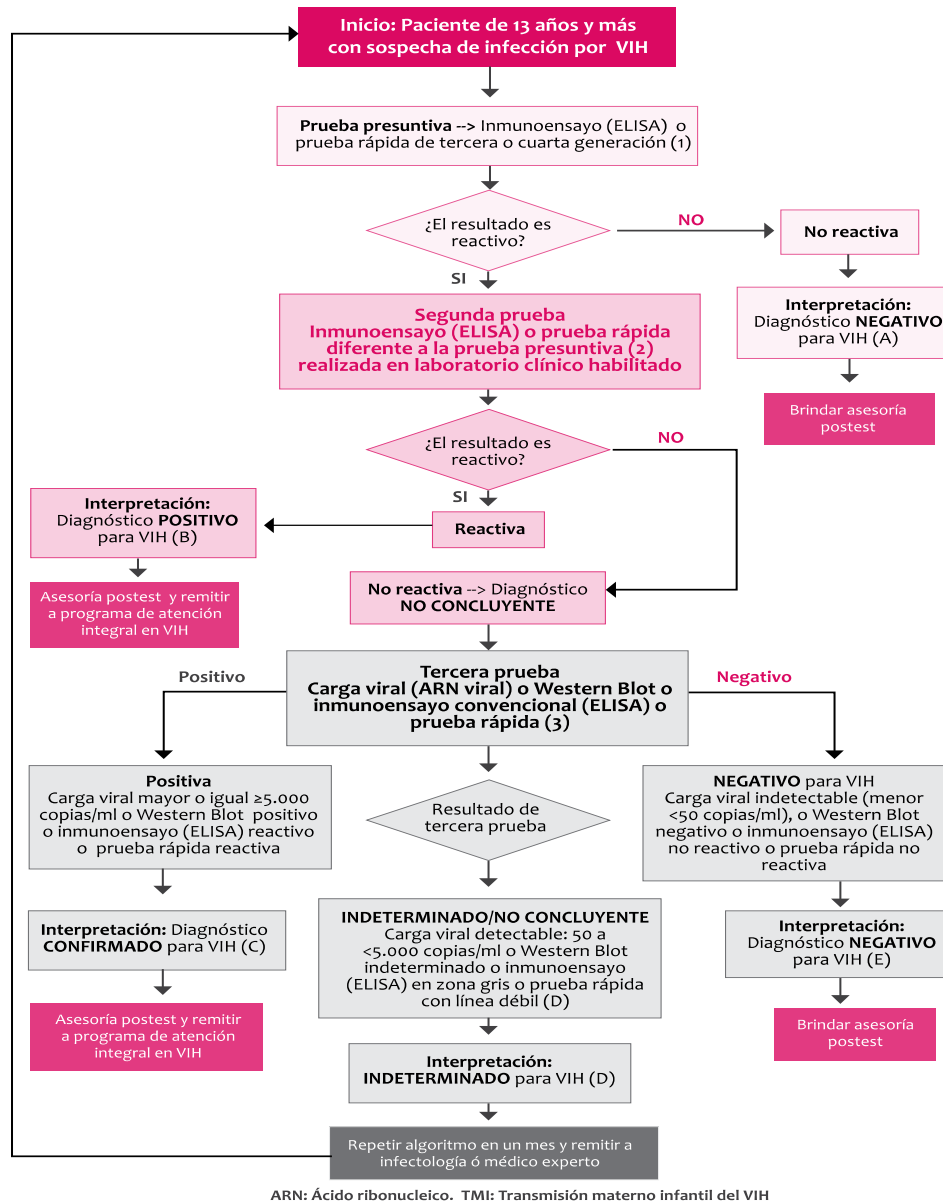


Figura. 2 Diagnóstico de VIH en pacientes mayores de 13 años

Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en adolescentes (13 años de edad o más) y adultos

1.4 Seguimiento de pacientes con infección por VIH

Siguiendo las recomendaciones de la Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en niñas y niños, el seguimiento debe ser realizado por un grupo multidisciplinario con las pautas a mencionar:

- Establecimiento del tiempo de diagnóstico e inicio de la terapia antirretroviral.
- Monitoreo clínico y paraclínico de la respuesta al tratamiento antirretroviral teniendo en cuenta:
 - Adherencia al manejo
 - Infecciones oportunistas
 - Crecimiento y desarrollo
 - Examen físico (antropometría Z score)
 - Carga viral y recuento de LT CD4+

Evaluación de posible toxicidad de los antirretrovirales por medio de:

- Hemograma
- Química sanguínea (colesterol total, triglicéridos, hemoglobina y glicemia)

Requerimiento de uso de antibióticos profilácticos

Inmunizaciones

Evaluación psicológica que incluye:

- Apoyo a la familia

- La revelación del diagnóstico (proceso gradual a partir de los 6 - 8 años, dependiendo de las necesidades y situaciones familiares)

Recomendaciones para vivencia en comunidad

Este seguimiento se hace al momento del diagnóstico, a los dos meses y continuando cada 6 meses, realizado por especialista (Infectólogo pediatra), el pediatra o médico entrenado en el manejo de pacientes con VIH.

1.5 Terapia antirretroviral

El inicio de la terapia antirretroviral (TARV) como primera medida al hacer el diagnóstico de la infección por VIH, tiene la capacidad de mejorar la supervivencia, la calidad de vida de la madre y disminuir el riesgo de infección vertical, siendo una indicación con pocas objeciones, sin embargo no erradica el virus y no excluye los efectos adversos derivados de la terapia; teniendo en cuenta que la presentación de estos está ligada a la exposición prolongada (Espa , 2012)

Los efectos observados en los adultos no son extrapolables a los niños y adolescentes que reciben TARV, por lo que es necesario siempre tener en cuenta la edad en el momento de la valoración del riesgo de progresión de la enfermedad. La progresión de la infección de VIH en niños tiene diferencias con relación a la del adulto, por ejemplo en el primero se encuentra un organismo en crecimiento y maduración, en el que su sistema inmune al nacer es inmaduro, lo que lo hace más susceptible a una rápida progresión hacia el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), con todas las complicaciones derivadas de la instauración de síndrome; además la farmacocinética de los antirretrovirales se modifica con las etapas del desarrollo, por lo cual las

dosis y formas de administración deben ser modificadas para lograr adherencia al manejo (Espa , 2012). (World Health Organization., 2013)

Desde 2010, están indicados por la OMS regímenes de antirretrovirales (ARV) triple combinados desde el inicio del embarazo hasta finalizar la lactancia materna, como tratamiento en las mujeres con recuento de LT CD4+ <350 células/mm³, y profilaxis en aquellas que tienen un adecuado control de la enfermedad con carga viral indetectable (<50 copias) (Espa , 2012)

La elección del régimen terapéutico se basa en gran medida en los recursos y la disponibilidad de control de carga viral y LTCD4+; la recomendación en la actualización 2013 indica que todas las embarazadas reciban una terapia unificada independiente de los criterios de manejo, de esta forma se garantiza que todas reciban ARV para la prevención de la TMI, y lograr la supervivencia de la madre, por el retraso en la progresión de la infección (Luzuriaga & Mofenson, 2016) (World Health Organization., 2013)

En los niños, su mayor vía de transmisión es la vertical, la presentación clínica inicial es asintomática; aquellos que presentan adenopatías y organomegalias tiene riesgo de 40% de progresar al SIDA durante el primer año de vida. Como primera medida en todo paciente con sospecha de infección por VIH, se debe iniciar el manejo con ARV, los cuales ya deben estar establecidos en la madre durante la gestación (Espa , 2012).

La TARV establecida para la edad pediátrica ha sido un reto debido a que algunos de los ARV no tienen dosis específicas ajustadas por edad, y los estudios realizados en niños son escasos, sin embargo, en algunos casos se hace necesario el uso de estos ARV dado por la clínica que presente el paciente. No obstante la terapia ARV es la indicación inicial en todo niño con sospecha de infección connatal que no se tenga claro el control materno, y también como manejo profiláctico en los hijos de madre con adecuado control prenatal, hasta tener los exámenes que indiquen ausencia de la infección (en régimen establecido de 6 semanas desde el momento del nacimiento

en los casos de profilaxis) (Espa , 2012).

El manejo ARV indicado a los niños a quienes se confirma la infección por VIH, será una terapia que se sostenga en el tiempo para control de la enfermedad y que permita el adecuado desarrollo del mismo, si bien la indicación por parte de la OMS es iniciar tratamiento independiente del estado inmunológico o clínico; sin embargo, como todo medicamento, implica la presencia de efectos adversos no deseados que se superponen a la enfermedad (Espa , 2012).

Se han descrito alteraciones metabólicas derivadas del uso de ARV en los adultos, que dependen del grupo del fármaco utilizado, y se asocian al proceso inflamatorio que produce el virus y condiciona así alteraciones del perfil metabólico, como son: alteraciones en el perfil lipídico y de carbohidratos, como también modificaciones en somatometría (Usuga , 2012).

De igual forma, en niños también existen estudios que evidencian las anteriores alteraciones metabólicas relacionadas con la TARV, y teniendo en cuenta que en esta población la exposición a la terapia puede ser mayor, dado el diagnóstico desde el nacimiento; esto condiciona a largo plazo a alteraciones que representan factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas de origen cardiovascular (Hazra R, 2012).

En Latinoamérica, aparte de las consideraciones del manejo establecido a nivel mundial, se tiene en cuenta que en algunos países el acceso a los recursos diagnósticos y terapéuticos para la infección por VIH son limitados, lo que puede cambiar la evolución de la enfermedad, así como la respuesta y los efectos adversos derivados de la terapia, por lo que se debe conocer las condiciones sociodemográficas que puedan intervenir en la evolución natural y respuesta al manejo (Hazra R, 2012).

La TARV ha marcado el manejo de la infección por VIH, mejorando a largo plazo la morbimortalidad causada por la enfermedad, reduciendo el riesgo de infecciones por gérmenes oportunistas y mejorando la calidad de vida de los pacientes; sin embargo no está exenta de generar

efectos adversos, de los cuales los más destacados y de interés a largo plazo en la población infantil, son las alteraciones del perfil metabólico, que incluye hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y la resistencia a la insulina, los cuales proyectados a la vida adulta de los pacientes que reciben manejo con ARV, los condiciona a factores de riesgo cardiovascular (Usuga , 2012).

1.5.1 Grupos de fármacos antirretrovirales

1.5.1.1 Inhibidores de la transcriptasa reversa. Esta es la enzima necesaria para la transcripción del ARN del virus a ADN que se integrará al núcleo de la célula infectada, por lo que estos ARV actúan impidiendo la replicación viral por este mecanismo. Se dividen en análogos de bases púricas (adenosina-guanosina), pirimidínicas (timidina –citidina) y análogos no nucleósidos. (Espa , 2012) Su metabolismo no depende de la citocromo P450, por lo que son poco susceptibles a interacciones medicamentosas relevantes (Ribera E, 2011).

1.5.1.1.1 Análogos de nucleósidos: derivados de bases purínicas y pirimidínicas, los que una vez son fosforilados, se convierten en nucleótidos y se integran al material genético viral en formación. La mayoría aprobados para administración en niños, excepto tenofovir (Espa , 2012).

1.5.1.1.2 No análogos de nucleósidos: a diferencia de los anteriores no requieren ser fosforilados para su acción(16), poseen actividad inhibitoria específica de VIH-1, no poseen acción contra VIH-2, actúan en la posición 181 y 188 de aminoácidos. En este grupo se encuentran: efavirenz, nevirapina, etravirina, rilpivirina y delavirdina; solo aprobado el uso del efavirenz y nevirapina para niños (Espa , 2012) (Ribera E, 2011).

1.5.1.2 Inhibidores de la proteasa. Medicamentos de gran potencia, dependientes del metabolismo del complejo enzimático citocromo P450, lo que interviene aumentando o disminuyendo la eficacia de los mismos; por tal razón se utilizan combinaciones de inhibidores de proteasa para potenciar uno de los dos fármacos. La mayoría aprobados para el uso en niños (Espa , 2012).

1.5.1.3 Inhibidores de la integrasa. Esta enzima participa en la replicación de VIH-1, cataliza la inserción del ADN proviral en el genoma de la célula hospedera. Este grupo de fármacos representan los utilizados en casos de resistencia a las tres familias anteriores de medicamentos.

El uso para pacientes pediátricos se encuentra en estudio (Espa , 2012).

Los últimos dos grupos de fármacos, inhibidores del co-receptor CCR5 y los inhibidores de fusión, no tienen mayor indicación en pediatría, de los primeros no hay estudios que avalen su uso, y de los segundos se da indicación en mayores de 6 años y su vía de administración es parenteral, lo que limita su uso (Espa , 2012).

Tabla. 1

Antirretrovirales en Pediatría

Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa	Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa	Inhibidores de la Proteasa	Inhibidores de la Integrasa	Inhibidores de la Fusión
Zidovudina AZT	Nevirapina NVP	Ritonavir r	Raltegravir RAL	Enfuvirtide ENF
Lamivudina 3TC	Efavirenz EFV	Lopinavir/Ritonavir	Dolutegravir DVR	Maraviroc MVC

Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa	Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa	Inhibidores de la Proteasa	Inhibidores de la Integrasa	Inhibidores de la Fusión
LPV/r				
Abacavir ABC	Etravirina ETR	Atazanavir ATV	Elvitegravir EVG	
Didanosina DDI	Rilpivirina RPV	Fosamprenavir FPV		
Tenofovir TDF		Darunavir DRV		
Emtricitabina		Nelfinavir NFV		
FTC				
Saquinavir SQV				
Tipranavir TPV				

1.5.2 Efectos adversos de la terapia antirretroviral. Con la TARV se han descrito complicaciones metabólicas, entre las que se encuentra dislipidemia, resistencia a la insulina, síndrome de lipodistrofia, riesgo cardiovascular, toxicidad renal y disminución de la densidad mineral ósea (Fortuny C, 2015). Inicialmente estos efectos se observaron en la edad adulta, sin embargo en los últimos años se han descrito en la edad pediátrica, debido al aumento de diagnóstico temprano, tratamiento ARV instaurado y al tiempo prolongado de exposición, que en su mayoría es de por vida (Gómez-Elias & Leyva-Macías , 2011).

En un estudio realizado entre 2002 y 2006, en países latinoamericanos (Brasil, Perú, México y Argentina), se estudió una población de niños y adolescentes, con al menos 2 años de edad al iniciar el estudio, y que no tuvieran otra comorbilidad, y estuvieran recibiendo terapia antirretroviral; se midieron los niveles de colesterol y triglicéridos, observando que las mayores alteraciones en el perfil lipídico se presentaban en los niños que recibían inhibidores de proteasa, en comparación

con los análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa. Otro hallazgo encontrado, en los niños con cargas virales detectables eran menos propensos a hipercolesterolemia, esto reflejando la no adherencia al tratamiento y por tanto disminuyendo los riesgos de alteraciones de los lípidos. Sin embargo en el anterior estudio ha de considerarse que es de características transversales, y por tanto aporta información de punto, y no contempla influencias retrospectivas, como regímenes de terapia ARV previa, que hayan podido intervenir en los datos recogidos (Brewinski M, 2011).

Además, los estudios han sido limitados por el número de pacientes y el seguimiento a largo plazo. De otro lado se observa en relación al tiempo, en los pacientes con poca adherencia al manejo ARV, alteraciones similares, dadas por los efectos inflamatorios crónicos propios de la infección por VIH no controlada (Fortuny C, 2015).

En el estudio ensayo de estrategias para el tratamiento antirretroviral, SMART, publicado en 2006, que incluyó más de 5.000 pacientes mayores de 13 años con infección por VIH que recibieran ARV, aleatorizándolos en dos grupos, uno en el que se interrumpía la terapia ARV realizando controles cada 2 meses durante el primer año y cada 4 meses durante el segundo año, al llegar a recuentos de LT CD4+ mayores a 350 células/mm³, reiniciándola cuando se encontraran recuentos <250 células, y el segundo grupo que no interrumpían la terapia ARV; se observó que al interrumpir la terapia no se observaba mejoría en la calidad de vida de los pacientes, por el contrario los pacientes sin interrupción de la misma se mantenían en iguales condiciones que al inicio del estudio. Lo anterior revela la importancia de mantener el tratamiento con el fin de evitar la progresión de la enfermedad, SIDA, y sin cambios significativos con relación al riesgo de enfermedades no relacionadas con el SIDA, como lo son las cardiovasculares (Spannuth WA, 2006).

1.5.2.1 Fisiopatología de las alteraciones metabólicas. Múltiples mecanismos fisiopatológicos a cerca de las alteraciones metabólicas y cardiovasculares se han descrito en la población adulta, originados tanto por la infección por VIH como por el uso de la TARV (4). Factores relacionados directamente con la infección viral, la respuesta inmune, la cardiotoxicidad por los medicamentos, deficiencias nutricionales y la inmunosupresión prologada; sin dejar de lado los factores tradicionales agregados como el tabaquismo, el sedentarismo, factores genéticos y la historia familiar (Taquini AC & Risso , 2012).

La relación entre la respuesta inmune y la inflamación crónica genera mayor predisposición a eventos cardiovasculares, sobretudo en pacientes sin control de la infección. Sin embargo también se ha observado la inflamación crónica en paciente con adecuado control, lo que no los excluye de la presentación de dichos eventos (Galvis-Blanco WAC-ASJ & Palmezano-Díaz ÉFG-RJM, 2017).

La inflamación crónica puede explicarse por la liberación continua de marcadores inflamatorios como la Proteína C Reactiva (PCR), IL6 y el dímero D, de regiones celulares como la corteza cerebral y células cardíacas que se comportan como reservorio viral a pensar de la TARV, pudiendo generar encefalopatía y miocardiopatía (Galvis-Blanco WAC-ASJ & Palmezano-Díaz ÉFG-RJM, 2017) (Spannuth WA, 2006) (Taquini AC & Risso , 2012).

Otro de los mecanismos inflamatorios descritos es la inflamación de las células endoteliales, dado por quimiocinas y proteínas de adhesión celular como las ICAM-1, V-CAM1 y la E-selectina, que promueven el reclutamiento de monocitos, generando inflamación endotelial que condiciona a cambios, como la aterosclerosis, que a largo plazo se presenta como factores de riesgo cardiovascular (Galvis-Blanco WAC-ASJ & Palmezano-Díaz ÉFG-RJM, 2017).

En un estudio realizado en Londres durante el 2005, se estudiaron los cambios estructurales y funcionales tempranos en la vasculatura, en niños infectados con VIH, observando que estos cambios se encuentran presentes en edades iniciales, dados por procesos inflamatorio por la

infección viral, y que en los casos que se administraban ARV del grupo de inhibidores de proteasa, aumentaban los cambios en la vasculatura, como presentación de placas ateroscleróticas, y de aquí los riesgos consecuentes de enfermedad cardiovascular (Charakida M, 2005).

La literatura presenta como mayor predisponente a alteraciones metabólicas, del tipo lipídico a los ARV inhibidores de proteasa, esto debido a que su punto de acción, la región catalítica de la proteasa de VIH, es similar con dos proteínas humanas encargadas de regular el metabolismo de los lípidos, la proteína 1 ligadora del ácido retinoico citoplásmico y la proteína relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad, lo que genera la alteración (Galvis-Blanco WAC-ASJ & Palmezano-Díaz ÉFG-RJM, 2017).

1.5.2.2 Dislipidemias. Los puntos de cohorte para los niveles de lípidos en niños se definen según los percentiles para edad y género, de forma estándar, teniendo en cuenta 12 horas de ayuno; se determinan triglicéridos (TG) > 100 mg / dl hasta 10 años de edad y > 130 mg / dl en pacientes de mayor edad, colesterol total > 200 mg / dl, lipoproteína de baja densidad > 130 mg / dl y lipoproteínas de alta densidad ≤ 40 mg / dL (Guarner ME, 2017).

Las alteraciones lipídicas se ven tempranamente al inicio de la TARV, y generalmente asociado a los esquemas que incluyen inhibidores de proteasa (principalmente por ritonavir) representado en un 50% en monoterapia, y llegando al 90% cuando se tiene terapia dual (Gómez-Elias & Leyva-Macías, 2011).

Por otro lado, se describen los factores inherentes a cada pacientes, como los antecedentes personales de obesidad, sedentarismo, en algunos casos hipertensión arterial y tabaquismo, observado en la población adolescente; y los antecedentes familiares que intervienen en la aparición en etapas iniciales de las complicaciones metabólicas (Fortuny C, 2015).

La dislipidemia puede ser una alteración aislada o ser parte del síndrome de lipodistrofia, con las características descritas, disminución de HDL, aumento de LDL, colesterol y triglicéridos (Gómez-Elias & Leyva-Macías , 2011).

1.5.2.3 Resistencia a la insulina. La prevalencia de resistencia a la insulina, hiperglicemia y desarrollo de diabetes mellitus en niños es menor a la observada en las dislipidemias. Esta alteración se mide con el índice de resistencia, HOMA, donde se toman valores de glicemia e insulina en ayunas. Entre los factores de riesgo estudiados para el desarrollo de alteraciones de la glicemia se identifican el uso de ARV del tipo inhibidores de proteasa y en algunos casos los derivados de la timidina, la enfermedad avanzada, el mal control de la misma y la historia familiar de dislipidemia (Fortuny C, 2015).

Los estudios de seguimiento en la edad pediátrica se basan en medición de la glicemia en ayunas en tomas aleatorias. No está recomendado de rutina la determinación de curva de tolerancia a la glucosa o de hemoglobina glicosilada, solo en los casos que sea necesario derivar al endocrinólogo por valores de glucosa alterados (Fortuny C, 2015).

1.5.2.4 Toxicidad renal. La toxicidad renal observada en los paciente infectados con VIH que reciben ARV, está relacionada con el uso de tenofovir, inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleósido, aprobado para el uso en mayores de 2 años y los inhibidores de proteasa (Fortuny C, 2015). La etiopatogenia de estas alteraciones se basa en alteraciones funcionales de las proteínas transportadoras epiteliales del túbulo contorneado distal, toxicidad mitocondrial, lesión vascular y precipitación de cristales en el túbulo (Española S, 2014)

Los reportes de insuficiencia renal asociados a tenofovir son raros en la infancia, tampoco se conoce con exactitud la frecuencia y el tiempo de exposición al antirretroviral que son requeridos

para la toxicidad renal en pacientes pediátricos infectados con VIH. Por lo que se indica el cribado de función renal cada 6 meses y los cambios realizados en la terapia, en especial los que incluyen inhibidores de proteasa ya que se ha documentado interacciones que disminuyen el aclaramiento del tenofovir (Infection PHI V. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection., 2015).

El régimen de seguimiento se realiza cada 6 meses, e incluye monitoreo de función renal, análisis de orina con glucosa y cuantificación de proteínas. En caso de considerarse un seguimiento en menor tiempo se justificaría porque surjan anomalías o porque se indique el uso de otros antirretrovirales nefrotóxicos, entre los cuales están lopinavir/ritonavir o didanosina (Fortuny C, 2015).

1.5.2.5 Alteración en la densidad mineral ósea y osteoporosis. La baja densidad mineral ósea es una de las complicaciones reconocidas de la infección por VIH y el manejo con ARV, siendo los inhibidores de proteasa los mayormente documentados en osteoporosis. Durante la infancia y adolescencia existe un aumento considerable de la masa ósea a través del crecimiento longitudinal; esto influido por múltiples factores como el sexo, la carga genética, la actividad física, la nutrición y las hormonas durante la pubertad. En los niños infectados con VIH, varias condiciones contribuyen con la disminución de la densidad ósea, como la prematurez y el retraso puberal (Fortuny C, 2015).

Se ha documentado prevalencia de valores bajos de densidad mineral ósea en población pediátrica con VIH en comparación con pares no infectados de 7 al 32%. En estos estudios, el tipo de terapia, como uso de tenofovir, estavudina e inhibidores de proteasa, y etapas tardías de la pubertad se identifican como factores de riesgo (DLJC, 2011).

1.5.2.6 Síndrome de lipodistrofia o redistribución de grasa. Las dislipidemias están estrechamente relacionadas con el síndrome de redistribución de grasas o lipodistrofia, el cual está asociado al estado clínico previo al tratamiento antirretroviral, al tiempo de evolución de la infección y a manejos específicos con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa o inhibidores de proteasas (Usuga , 2012).

Este síndrome está caracterizado por lipoatrofia periférica, redistribución de grasa visceral y anormalidades de las grasas (hiperlipidemias) y de la glucosa, presentando 3 patrones clínicos, la pérdida de grasa subcutánea (siendo el principal), en extremidades y glúteos, como también la presencia de venas prominentes. Su etiología no está completamente dilucidada, se consideran cambios ocurridos *per se* por la infección, los efectos derivados de la TARV, características particulares de cada individuo y las enfermedades concomitantes. Su prevalencia en niños se estima del 20 al 30% (Muñoz-Hernández MR, 2009).

En un estudio realizado en México en una de las clínicas de referencia para niños y adolescentes con VIH/SIDA, se incluyeron 92 niños entre los 2 a 18 años sin condiciones de SIDA y bajo manejo ARV, se observó lipodistrofia en un 16%, lipoatrofia en un 60% seguido de un patrón mixto en 40%, con un promedio de 7.4 años de tratamiento y 2.4 esquemas, como también cambios de lípidos, Hipertrigliceridemia en 40% y hipercolesterolemia en 34%, lo que da a conocer la relación entre el síndrome de lipodistrofia y las alteraciones metabólicas. Sin embargo el diagnóstico en medios de escasos recursos, del síndrome sigue limitándose a la observación clínica, siendo subjetiva por lo que puede variar la prevalencia (Muñoz-Hernández MR, 2009).

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Determinar la incidencia y el tiempo de inducción postratamiento de alteraciones del perfil lipídico, de la glucemia basal y de la antropometría en pacientes con diagnóstico antes de los 18 años infectados con VIH que reciben terapia antirretroviral.

2.2 Objetivos específicos

Determinar la incidencia de las dislipidemias y de las alteraciones en la glicemia basal y antropometría.

Establecer la prevalencia de las dislipidemias y de las alteraciones en la glicemia basal y antropometría al inicio de la TARV.

Evaluar la relación entre el tiempo de exposición a los ARV y la aparición de alteraciones metabólicas.

Describir antecedentes personales y familiares de trastornos metabólicos, que puedan considerarse factor de riesgo adicional para la aparición de alteraciones metabólicas.

3. Metodología

3.1 Tipo de estudio

Estudio retrolectivo de cohorte abierta, en pacientes con diagnóstico de infección por VIH antes de

los 18 años que se encuentran recibiendo TARV.

3.2 Población y muestra

3.2.1 Población objetivo. Pacientes infectados por VIH con diagnóstico antes de los 18 años que estén recibiendo TARV, asistentes al programa de VIH de la IPS Milagros y del Centro de Atención y Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas (CDI).

3.2.2 Criterios De Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de infección por VIH antes de los 18 años.
- Asistentes a la consulta del programa de VIH de la IPS Milagros y del CDI.
- Que se encuentren recibiendo TARV.
- Contar con el consentimiento y asentimiento informado para participar en el estudio.

3.2.3 Criterios De Exclusión

- Paciente incluido en el programa que no tengan como mínimo un seguimiento a los seis meses posterior al inicio del tratamiento antirretroviral.
- Retiro del consentimiento o asentimiento informado.

3.2.4 Cálculo de tamaño de muestra

3.2.4.1 Hipótesis. Pacientes con diagnóstico de infección por VIH antes de los 18 años que

reciben terapia antirretroviral que incluye inhibidores de proteasa, tienen una probabilidad de prevalencia del 20% de alteraciones metabólicas a partir de 2 años postratamiento. No existe una incidencia definida en la literatura de las alteraciones metabólicas y el tiempo de aparición de las mismas, por tanto se toma la anterior hipótesis a partir de los estudios revisados (17,18,27).

3.2.4.2 Tabla de poder. Estimación de tamaño de muestra, teniendo en cuenta la revisión de literatura se considera una prevalencia estimada del 20% de alteraciones metabólicas en paciente infectados por VIH que reciben terapia antirretroviral, tolerando un error del 10%, lo que da como muestra estimada 62 pacientes con un error tipo 1 ($\alpha=0.05$), y tipo 2 ($\beta=0.20$).

Prevalencia estimada		10%	12.5%	15%	17.5%	20%	22.5%	25%
	5%	139	168	196	222	246	268	288
	7.5%	62	75	87	99	110	119	128
Error	10%	35	42	49	56	62	67	72
Tolerado	12.5%	-	27	32	36	40	43	47
	15%	-	-	22	25	28	30	33
	17.5%	-	-	-	19	21	22	24
	20%	-	-	-	-	16	17	19

3.3 Variables

3.3.1 Variables clínicas iniciales

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Cuantitativa, discreta independiente	Edad en años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento de inicio de la terapia ARV	meses
Edad al inicio del tratamiento	Cuantitativa, discreta independiente	Edad en años establecida al momento del inicio de tratamiento ARV	meses
Estadio clínico e inmunológico al inicio del tratamiento	Cualitativa, Ordinal, discreta, dependiente	Categoría clínica dada por la presencia de comorbilidades y niveles de LTCD4+ al momento del diagnóstico	Estadios clínicos de recuento de LTCD4+ establecido por el CDC.
Antecedentes personales cardiovasculares y metabólicos	Cualitativa, discreta, nominal	Información sobre patologías cardiovasculares previas o actuales, y alteraciones del perfil lipídico y glicemia previo al uso de ARV	Presentes O Ausentes
Antecedentes familiares cardiovasculares y metabólicos	Cualitativa, discreta, nominal	Información sobre patologías cardiovasculares y alteraciones del perfil lipídico y glicemia de familiares de primer y segundo grado consanguinidad	Presentes O Ausentes

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN
Peso	Cuantitativa, discreta, dependiente	Masa del cuerpo medida en kilogramos, evaluada según la desviación estándar para la edad	Kg Según DE para la edad
Talla	Cuantitativa, discreta, dependiente	Medida correspondiente al crecimiento	Centímetros
Índice de masa corporal IMC	Cuantitativa, discreta, dependiente	Relación entre peso y talla, permite determinar sobrepeso y obesidad	Peso/talla ² Kg/m ²
Sexo	Cualitativa, discreta, nominal	Identidad sexual determinada genéticamente	Masculino: 1 Femenino: 2

3.3.2 Variables de seguimiento

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN
Valores de triglicéridos en sangre	Cuantitativa, discreta, dependiente	Medida de los valores alcanzados en sangre de los triglicéridos	mg/dL En <10 años Hasta 100 mg/dL >10 años hasta 130 mg/dL
Valores de colesterol total en sangre	Cuantitativa, discreta, dependiente	Suma de los valores de colesterol transportado por las diferentes lipoproteínas	mg/dl hasta 200 mg/dL

LDL	Cuantitativa, discreta, dependiente	Medida de lipoproteína de baja densidad, transportadora de colesterol	mg/dL hasta 130 mg/dL
HDL	Cuantitativa, discreta, dependiente	Medida de lipoproteína de alta densidad, transportadora de colesterol	mg/dL > 40 mg/dL
Glucemia basal	Cuantitativa, discreta, dependiente	Valores de glucosa en suero medidos en ayunas	mg/dL hasta 100 mg/dL
No adherencia al tratamiento	Cualitativa, discreta, nominal	Interrupción voluntaria al tratamiento ARV	Presente o ausente
Tiempo de exposición a ARV	Cuantitativa, discreta	Tiempo transcurrido desde el inicio de los ARV	meses
Estadio clínico e inmunológico, en consulta de control	Cualitativa, ordinal, discreta, dependiente	Categoría clínica dada por la presencia de comorbilidades y niveles de LTCD4+, en pruebas seriadas cada 6 meses	Estadios clínicos de recuento de LT CD4+ establecido por el CDC

3.3.3 Descenlace primario. Incidencia de alteraciones metabólicas en pacientes con TARV.

3.4 Procedimientos

La recolección de datos de los pacientes se realizó en las dos instituciones mencionadas previamente, IPS La Milagrosa y CDI Centro de Atención y Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas; en donde asisten a control al programa de VIH. Se obtuvo el aval por parte del comité de ética de las dos instituciones y de la Universidad Industrial de Santander, con el fin de iniciar la recolección de datos a través del acceso a las historias clínicas de los pacientes, siendo consignados en el formato de recolección verificando que cumpla los criterios de inclusión.

Se tomaron los datos de ingreso al programa determinado por la confirmación del diagnóstico e

inicio del manejo antirretroviral. Se extrajeron los antecedentes personales y familiares registrándolos en una base de datos de Microsoft Excel para su posterior realización del análisis estadístico al completar la recolección de la muestra.

3.5 Recolección y estudio de datos de los pacientes

Se tomaron las historias clínicas de los pacientes asistentes a la consulta del programa de VIH de las dos instituciones de salud, logrando el consentimiento y asentimiento informado, con el fin de revisar las historias clínicas según las normas establecidas por cada institución; asignando numeración consecutiva a cada paciente como parte de su identificación única dentro de la base de datos. Dicha información fue consignada inicialmente en formatos establecidos en papel para la recolección de datos, que luego fue digitalizada en la base de datos electrónica garantizando la confidencialidad de los mismos.

Se registraron los antecedentes encontrados en la historia clínica tanto personales, familiares como específicos del control del programa de VIH desde el ingreso al programa; el tratamiento actual antirretroviral y la valoración antropométrica de la consulta.

El seguimiento en la consulta se realiza mensual lo que permite valorar la adherencia al tratamiento antirretroviral; y se realizan los laboratorios del perfil inmunológico y metabólico cada 6 meses lo que a conocer el tiempo al evento de presentación de las alteraciones metabólicas contempladas:

1. Perfil inmunológico:

- Recuento de LT CD4+
- Recuento de LT CD8+

- Carga viral

2. Perfil metabólico:

- Colesterol total
- HDL
- LDL
- Triglicéridos
- Glucosa basal

Los anteriores datos de laboratorios se clasificaron teniendo en cuenta los valores establecidos, en el caso del perfil inmunológico, según las categorías del CDC; y los valores del perfil metabólico según los rangos establecidos por la academia americana de pediatría, para la medición de glicemia como corte superior se tomó 100 mg/dL en ayunas. Se referencian en las siguientes tablas los puntos de corte para lípidos sanguíneos (mg/dL) en niños y adolescentes según recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría y el CDC.

Tabla. 2

Niveles de colesterol en niños y adolescentes

Categoría	CT	C-LDL	TG	C-HDL
Aceptable	< 170	< 110	< 75 (de 0-9 años) < 90 (de 10-19 años)	> 45
Riesgo	170 -199	110 - 129	75 - 99 (de 0-9 años) 90 - 129 (de10-19 años)	40 - 45
Riesgo alto	≥ 200	≥ 130	≥ 100 (de 0-9 años) ≥ 130 (de10-19 años)	< 40

CT: colesterol, C-LDL: colesterol de baja densidad, C-HDL: colesterol de alta densidad, TG: triglicéridos

Tabla. 3

Estadio de infección por VIH, basado en el conteo de T CD4+ específicos de la edad o el porcentaje de linfocitos T CD4+ en linfocitos totales, según clasificación CDC

Escenario	Edad en la fecha de la prueba de linfocitos T CD4+					
	< 1 año		1 -5 años		6 años a adulto	
	Células/ μ L	%	Células/ μ L	%	Células/ μ L	%
1	≥ 1500	≥ 34	≥ 1000	≥ 30	≥ 500	≥ 26
2	750 - 1499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	< 750	< 26	< 500	< 22	< 200	< 14

Tomado: CDC términos, definiciones y cálculos utilizados en publicaciones de vigilancia del VIH

En relación a la recolección de datos correspondientes a la antropometría, se realizó teniendo en cuenta las curvas de crecimientos propuestas por la organización mundial de la salud OMS, definiendo por Z-score, arrojados por el programa ANTHRO tanto para menores de 5 años como para mayores, para su posterior interpretación.

3.6 Análisis estadístico

Se realizó un estudio retrolectivo de cohorte abierta, que incluyó pacientes <18 años con infección VIH crónica y terapia ARV, con mínimo 6 meses de seguimiento, participantes de dos programas de VIH de la ciudad de Bucarmanga, Colombia, entre enero/2002 y abril/2019. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la UIS (13 Jul/2018). Los cuidadores dieron su consentimiento escrito y los pacientes >8 años su asentimiento escrito.

De la historia clínica se tomaron los datos de ARV, tiempo de manejo, tipo de terapia ARV, antecedentes personales y familiares de enfermedades metabólicas, y seguimiento de perfil lipídico, glucemia. La recolección de datos se realizó en una base de datos en Microsoft Excel 2010.

El análisis de datos se realizó con STATA/MP 14.0. Las variables cuantitativas se describen con mediana y recorrido intercuartil (RIQ) y las cualitativas con proporciones. Se calculó la incidencia acumulada y la densidad de densidad por cada 1000 meses-persona (m-p) por cada alteración metabólica en los que ingresaron a la cohorte sin dichas alteraciones; igualmente se estimaron las curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para cada alteración.

4. Consideraciones éticas

Para la realización de este proyecto de investigación nos basamos en los principios éticos instaurados en la declaración internacional de Helsinki modificados en el 2013, el Reporte Belmont, las pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2002, y las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización, donde se establece los principios que rigen la ética en la investigación en seres humanos, el respeto como representación de la autonomía de los participantes, la beneficencia procurando el bienestar y minimizando los riesgos posibles, y por último la justicia siendo relevante en la escogencia de los sujetos y procedimientos a realizar. Lo anterior siempre protegiendo la confidencialidad de la información e intimidad de los individuos que participan en la investigación. Se contó en primera instancia con el aval del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Industrial de Santander

(CEINCI-UIS), posterior al obtener el primero se obtendrá el de las instituciones involucradas en el proyecto, Institución prestadora de salud Milagros y del Centro de Atención y Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas (CDI).

Teniendo en cuenta la resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud, se considera un estudio sin riesgo, por la naturaleza del mismo, basada en la revisión de historias clínicas, sin cambios o intervenciones adicionales intencionadas al individuo participante del estudio. Y teniendo en cuenta las características de la población a estudiar que le confiere condiciones de vulnerabilidad (diagnóstico de infección por VIH, edad de los pacientes y condiciones socioeconómicas que puedan ser aspectos sensitivos), se plateó la necesidad de dar a conocer el estudio a los participantes por medio del consentimiento y asentimiento informado por escrito, el cual se leyó y explicó al paciente y acudiente. Dicho documento cumplió con lo establecido en los artículos 14 y 15 de la Resolución, donde se expresa las pautas para el consentimiento informado y los aspectos que se deben tener en cuenta en su aplicación.

En relación al asentimiento informado, el cual cumplió todos los criterios anteriores mencionados, se aplicó según lo designado en la Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad, Ministerio de Salud y Protección Social, la cual fundamenta la revelación del diagnóstico a los paciente con VIH a partir de los 5 años, como un proceso gradual, sistemático y continuo, acorde a las necesidades del paciente y el desarrollo cognitivo, se considera la aplicación del mismo a partir de los 7 años en aquellos pacientes que ya tengan conocimiento de su diagnóstico siempre bajo el aval y consentimiento del padre o representante legal. En los que aún se encuentran en proceso de revelación dado por condiciones particulares (situaciones estresantes familiares, hospitalizaciones de familiar o padres, o accidentes) se contó solo con el consentimiento informado de su padre o representante legal, de tal manera que no se interfirió en el proceso de revelación en

el que se encuentran los pacientes.

El principio de justicia se cumplió tratando a los participantes de manera cordial, equitativa e imparcial, con el fin de establecer los procedimientos y selección de los pacientes de forma justa teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión establecidos para la realización de la investigación, encaminados a cumplir con los objetivos.

El principio de autonomía y respeto se preservó ya que se consideraron a los participantes como personas autónomas, no coaccionables, que pueden tomar sus propias decisiones, a partir de la información completa y pertinente brindada a cerca del proceso de investigación. Esto se evidenció en la libertad que tienen para decidir ingresar o salir del estudio cuando así lo consideraron necesario; si decidieron no participar se les garantizó que continuaran con las mismas condiciones de atención en su programa, dadas desde el inicio del mismo, sin modificaciones en su terapéutica o conductas que no estén contempladas en su seguimiento habitual. Adicionalmente a pesar que el director de la propuesta es el mismo que atiende al participante esto no influyó en las decisiones terapéuticas ya que el estudio no incluyó cambios a conveniencia de los tratamientos ya establecidos y protocolarizados para los pacientes.

Se respetaron los principios de beneficencia, protegiendo el bienestar de los pacientes, continuando con iguales condiciones en su atención médica ya que no se realizaron intervenciones adicionales, teniendo en cuenta que los beneficios serán indirectos y las ventajas resultan de la adquisición de nuevos conocimientos que favorecerían la detección temprana de las alteraciones metabólicas. Y no maleficencia al no generar daño ya que no se realizaron intervenciones adicionales.

Para preservar el principio de confidencialidad, como está estipulado en el Título III-Categorías de datos sensibles, artículo 5° y 6° numeral e) de la Ley estatutaria 1581 del 2012 que reglamenta el artículo 15 de la Constitución Política, se establece que los datos relativos a la salud se consideran

sensibles y se prohíbe su tratamiento excepto cuando el tratamiento de los datos tenga una finalidad histórica, estadística o científica. Se especificó que no se identificará a los participantes con nombre propios, ya que se utiliza secuencia numérica, adicionalmente no se nombra a ninguno de los participantes, en apartados del proyecto, ni en los productos que se deriven de este. La obtención de la información recopilada en el proceso de revisión de reporte de resultados de laboratorios consignados en las historias clínicas, solo será utilizada y estudiada por el investigador asegurando que esta sea exclusivamente para cumplir los objetivos de este estudio.

Los investigadores no obtendrán beneficio económico de los resultados derivados de su participación más allá de los que les son lícitos en la medida que este proyecto implica acciones que son parte de sus actividades académicas y contractuales. De igual forma los investigados no obtendrán beneficios económicos derivados de la investigación, solo la adquisición del conocimiento que permita desarrollar estrategias o actividades en pro de la atención médica para su enfermedad.

5. Resultados

Estudio de población y características clínicas

Durante el período de estudio en las dos instituciones se presentaron 53 pacientes; todos conformaron la cohorte de pacientes asistentes a los dos programas de VIH atendidos por pediatras infectólogos; 37 pacientes cumplieron los criterios de elegibilidad y se excluyeron 16 pacientes, uno por fallecimiento y 15 en quienes no fue posible conseguir el consentimiento informado (figura 1).

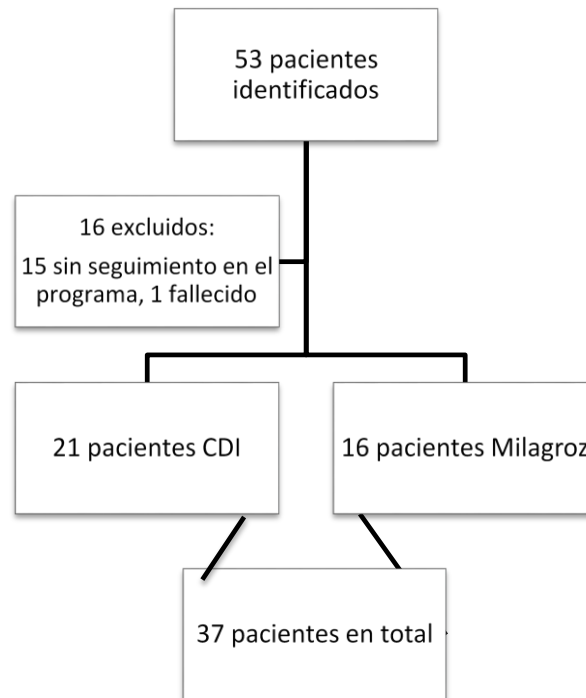


Figura 3. Identificación de pacientes, según criterios de inclusión.

De los 37 pacientes, la mayoría eran del sexo masculino, 28 (75.6%). Se realizaron 294 valoraciones en los 37 pacientes con un promedio de 8 valoraciones por paciente. El seguimiento de la cohorte inició en 2002 hasta 2019, en la siguiente gráfica se muestra el seguimiento por año de los 37 pacientes. (Figura 2).

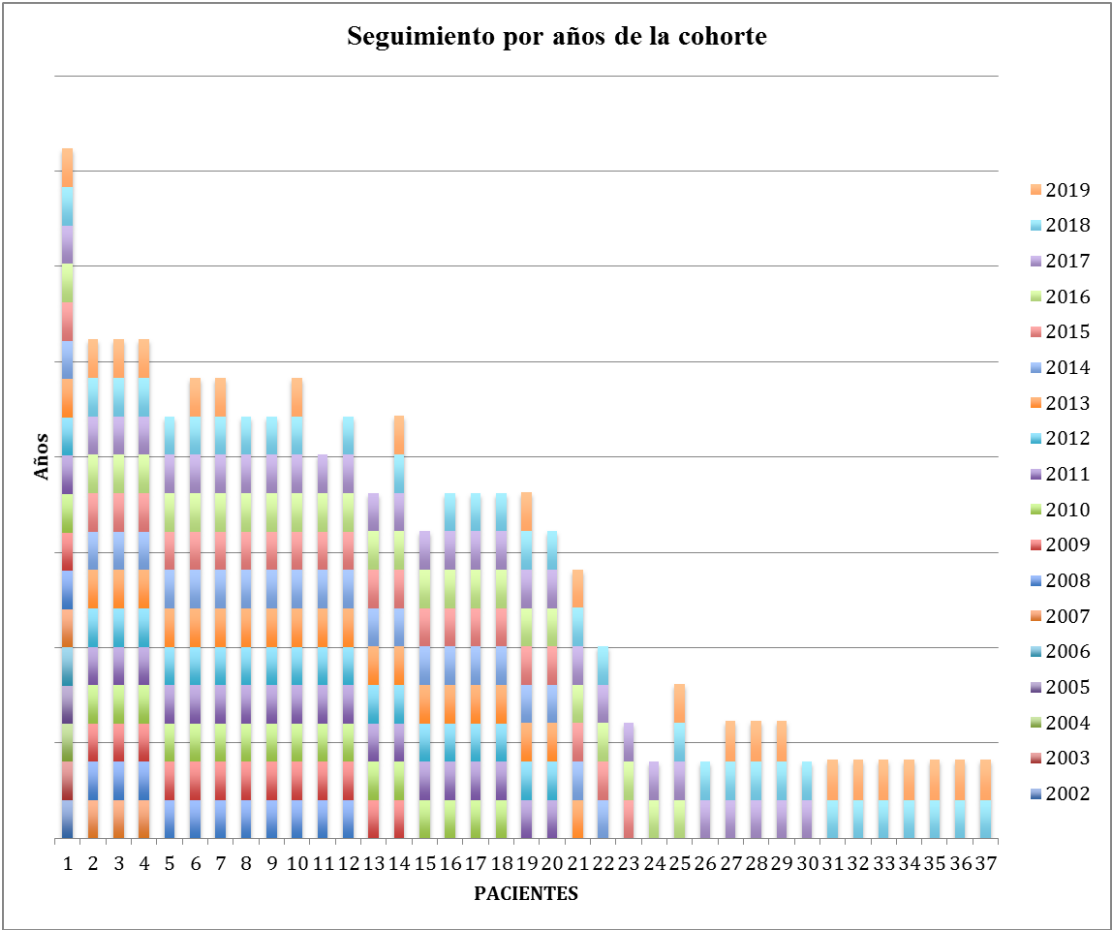


Figura 4. Seguimiento en años de los 37 pacientes

El paciente de mayor seguimiento llevaba 17 años en el seguimiento, y los de menor seguimiento, 2 años en la cohorte.

Seguimiento de la cohorte

En las siguientes gráficas se muestra el seguimiento de los 37 pacientes de la cohorte, especificando el momento de ingreso a los programas de las dos instituciones, teniendo en cuenta si estos se

encontraban recibiendo manejo ARV previo al ingreso; y la presentación de las alteraciones en el perfil lipídico y glucemia (*gráficos 1,2,3*).

La mayoría de los pacientes, como se observa, provienen de otros programas de los cuales no se pudo obtener el seguimiento. Los de menos seguimiento (<2 años) 4 de ellos no presentan ninguna alteración en dislipidemia o glucemia, y 2 de ellos solo presentaron una alteración (LDL o HDL).



Figura 5. Seguimiento de 12 pacientes de la cohorte (paciente 1 al 12), > 18 años. Cada paciente tiene seguimiento de 5 parámetros de laboratorio, en orden descendente de las filas: Triglicéridos (TG), Colesterol total (CT), LDL, HDL y glucosa)

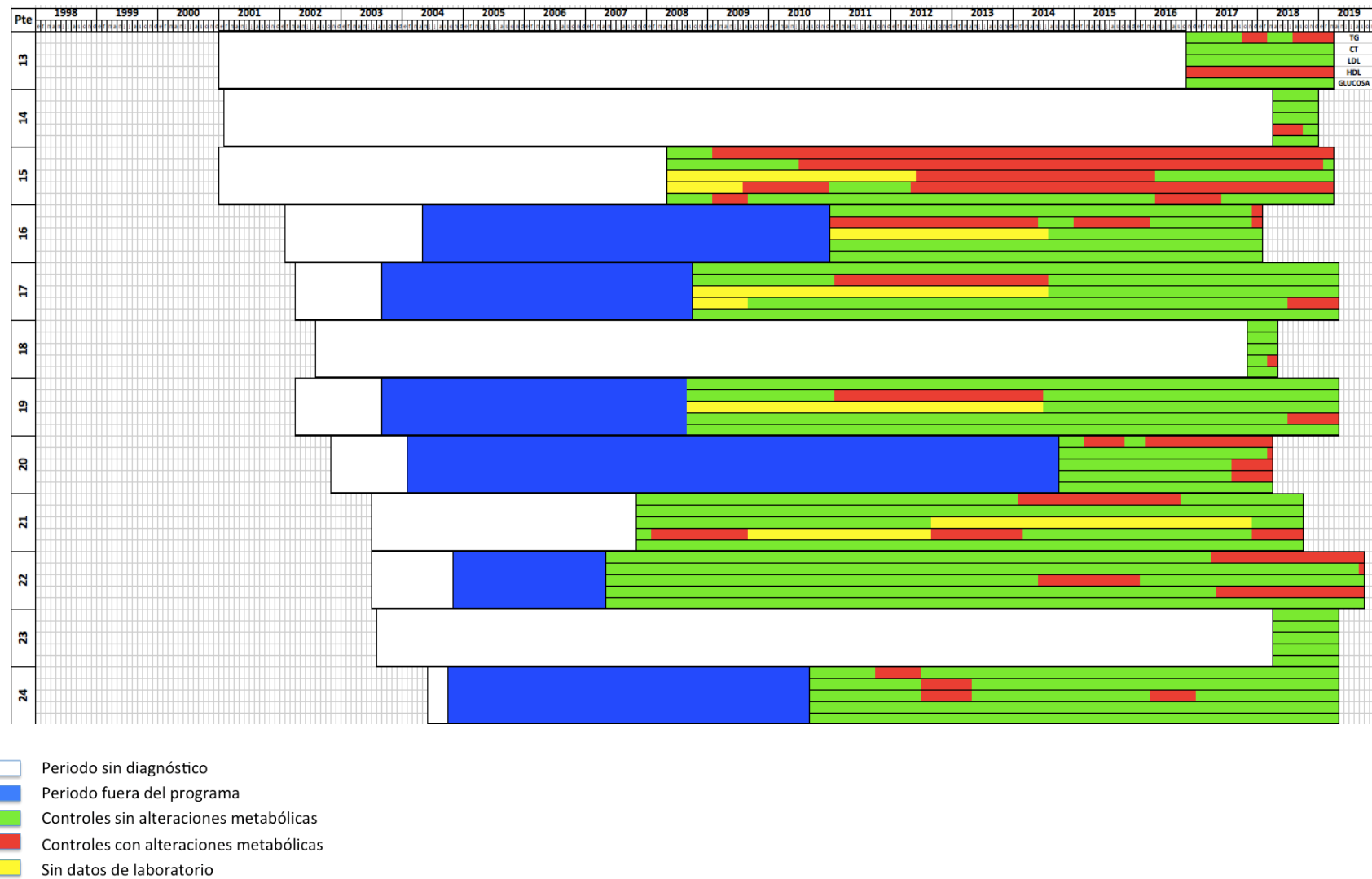


Figura 6. Seguimiento de 12 pacientes de la cohorte (paciente 13 a 24), < 18 años. Cada paciente tiene seguimiento de 5 parámetros de laboratorio, en orden descendente de las filas: Triglicéridos (TG) , Colesterol total (CT), LDL, HDL y glucosa)

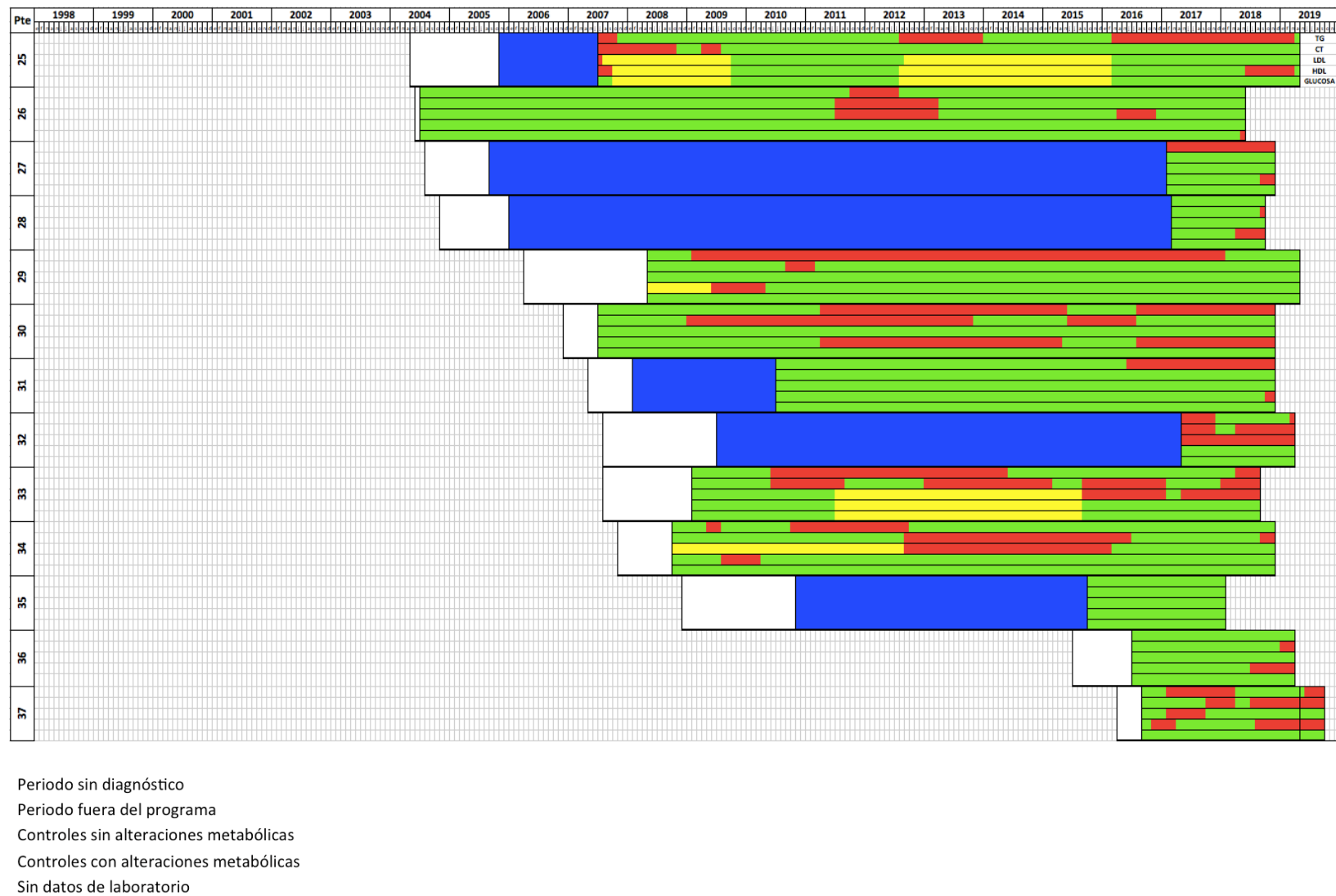


Figura 7. Seguimiento de 12 pacientes de la cohorte (paciente 25 a 37), < 18 años. Cada paciente tiene seguimiento de 5 parámetros de laboratorio, en orden descendente de las filas: Triglicéridos (TG) , Colesterol total (CT), LDL, HDL y glucosa)

Las características principales de la evaluación se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4.

Características demográficas y clínicas de los participantes al inicio de la cohorte

Variables	Pacientes: 37
Edad al inicio ARV*	61.1 meses (12.7- 89.0)
Sexo	
Femenino	9 (24.3%)
Masculino	28 (75.6%)
LTCD4+*	816 (532 – 980)
Sin inmunosupresión	15 (40.5%)
Inmunosupresión moderada	20 (54%)
Inmunosupresión severa	3 (5.4%)
Carga viral*	28.606 (845 – 48.724)
Estadio clínico	
A	20 (54.1%)
B	8 (21.6%)
C	9 (24.3%)
Antecedentes personales	Pacientes: 24
Obesidad	0
HTA	0
DM	0
Antecedentes familiares	
Obesidad	0
HTA	1(4.1%)
DM	2(8.3%)

* Mediana y recorrido intercuantil

ARV: terapia antirretroviral, HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus

Al momento de inclusión todos los pacientes se encontraban recibiendo manejo antirretroviral (ARV), con un promedio de edad al inicio de ésta de 61.1 meses. Los esquemas se basan en tres ARV, dos de ellos con inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos (INTR). Al momento de inclusión, la terapia ARV principal instaurada fue la combinación de INTR asociado a un inhibidor de proteasa (IP) en 31 (83.7%) pacientes; los demás recibían un INTR asociado a un inhibidor de integrasa o un inhibidor de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos (ITRNN). La adherencia fue adecuada en todos menos uno de los pacientes, tal como se encontró en las entrevistas médicas de control (Tabla 5).

Tabla 5.

Tipo de terapia ARV al inicio de la cohorte

Tipo de tratamiento	
2 ITRN +IP	31 (83.7%)
2 INRN + ITRNN	5 (13.5%)
2 ITRN + Inhibidor integrasa	1 (2.7%)
Adherencia al tratamiento	36/37 (97.2%)

INTR: inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos, INRN: inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos, inhibidores de la proteasa

En su mayoría los pacientes o cuidadores no conocían sus antecedentes familiares o personales, de tal forma que no están registrados en sus historias clínicas. Se encontró uno con antecedentes familiares de hipertensión arterial y diabetes mellitus (DM), quién de entrada tenía hipercolesterolemia, HDL baja e hipertrigliceridemia; otro paciente tenía antecedente de DM, quién presentaba HDL baja e hipertrigliceridemia al inicio del seguimiento.

Anormalidades lipídicas y de la glucemia

El tiempo de inicio de tratamiento y la primera consulta con perfil lipídico fue de 46.5 (RIQ 3.0–82.2) meses, para los pacientes que ingresaban a la institución con diagnóstico *de Novo*. Un total de 32 (86.5%) iniciaron ARV en otros programas. Los datos correspondientes a las alteraciones lipídicas al inicio de la cohorte se observan en la tabla 6; no todos los pacientes contaban con datos al inicio.

Tabla 6.

Valor medio y prevalencia de alteraciones lipídicas al inicio de la cohorte

Triglicéridos*	122.6 (RIQ 89 – 150)
>130 mg/dL	14/35 (40%)
Colesterol total*	163.9 (RIQ 133 – 92)
>200 mg/dl	8/34 (23.5%)
LDL*	94 (RIQ 78.5 – 103.4)
>130 mg/dL	2/24 (8.3%)
HDL*	46.6 (RIQ 37.1 – 54)
<40 mg/dL	7/25 (28%)
Glucosa*	81.7 (RIQ 78 – 85.8)
>100 mg/dL	1/32 (3.1%)

*Mediana (RIQ)

De los pacientes que presentan una alteración lipídica al inicio de la cohorte, se desconoce el momento de aparición de la misma, por lo que a partir de los pacientes que ingresan sin alteración

se analiza la incidencia acumulada. La más frecuente que se observó en los pacientes fue HDL baja, y la menos frecuente fue la alteración de glucemia (Tabla 7).

Tabla 7.

Incidencia acumulada de las alteraciones metabólicas

Alteración metabólica	Incidencia acumulada
Hipertrigliceridemia	9/23 (39.1%)
Hipercolesterolemia	9/29 (31.0%)
LDL elevado	3/32 (9.3%)
HDL baja	13/24 (54.1%)
Hiperglucemia	5/35 (14.2%)

La densidad de incidencia de hipertrigliceridemia fue de 7.0/1000 m-p, 7.4/1000 m-p para hipercolesterolemia, 3.8/1000 m-p para LDL elevado, 8.6/1000 m-p para HDL baja y 1.8/1000 m-p para hiperglucemia. La mediana de supervivencia para la hipercolesterolemia fue de 92 meses, para hipertrigliceridemia de 123 meses, LDL elevado de 98 meses y HDL bajo de 96 meses.

A continuación, se describen las gráficas de supervivencia Kaplan-Meier para cada alteración metabólica (Figura 5 a 9).

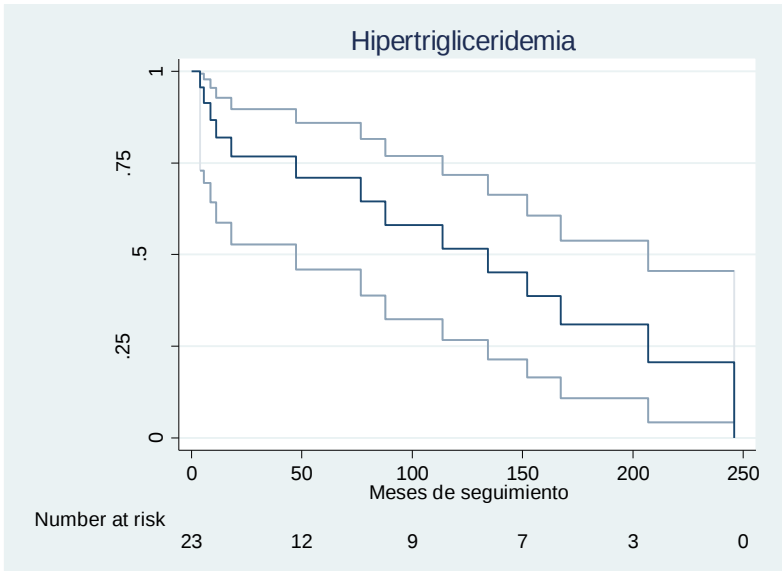


Figura 8. Curva de supervivencia de hipertrigliceridemia

La mediana de supervivencia de la hipertrigliceridemia 123 meses.

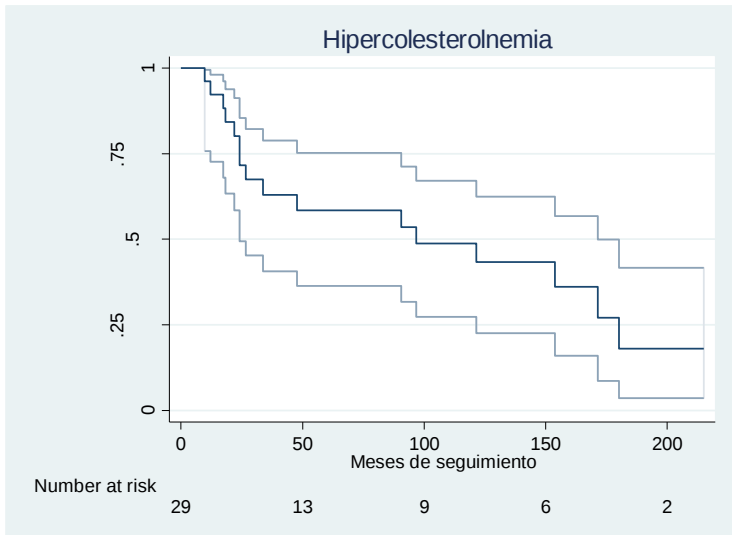


Figura 9. Curva de supervivencia de hipercolesterolemia

La mediana de supervivencia de hipercolesterolemia son 92 meses.

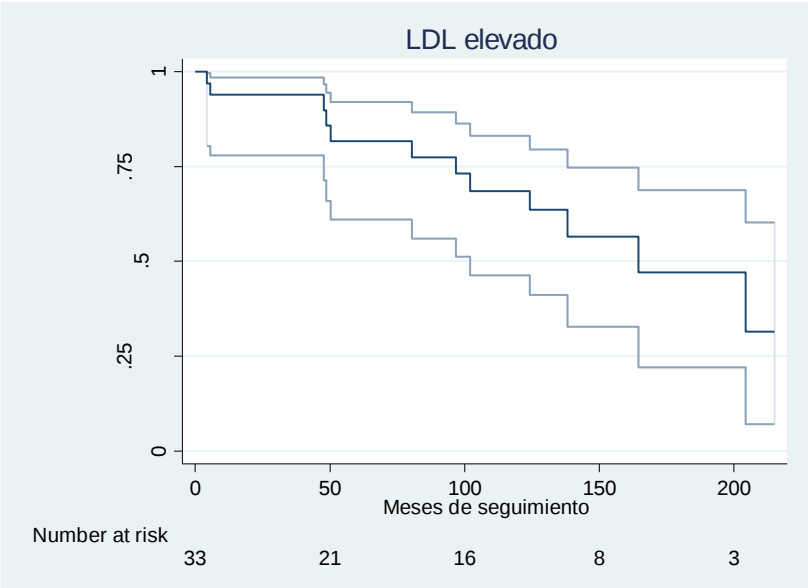


Figura 10. Curva de supervivencia de LDL elevado

La mediana de supervivencia de LDL elevado 98 meses.

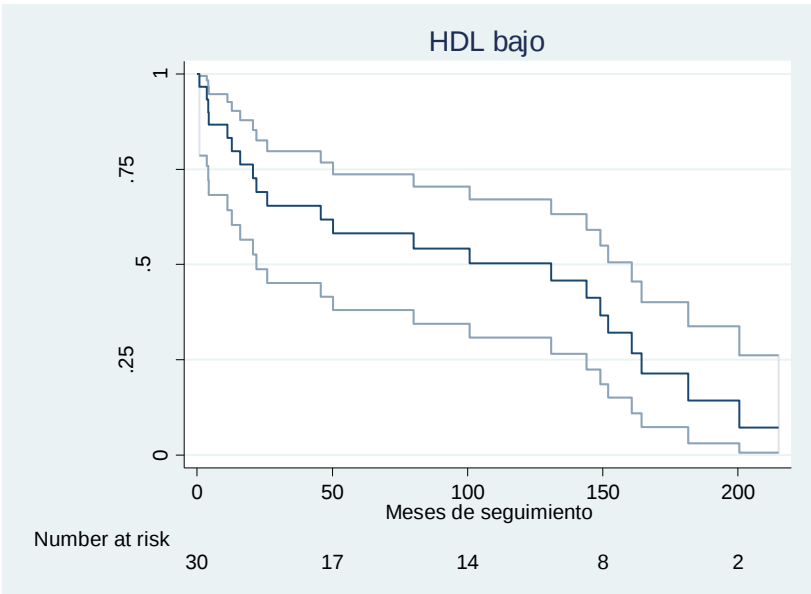


Figura 11. Curva de supervivencia de HDL bajo

La mediana de supervivencia de HDL bajo 96 meses.

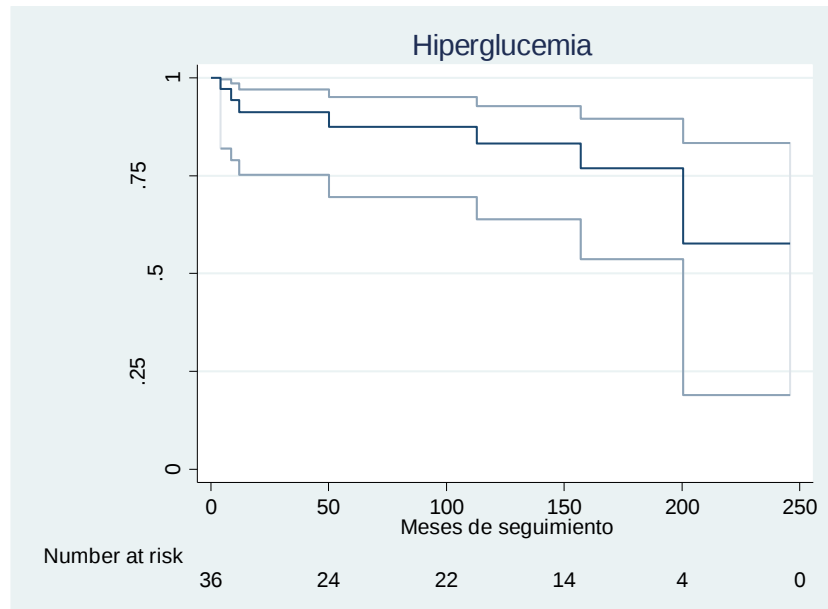


Figura 12. Curva de supervivencia de hiperglucemia

La mediana de supervivencia de HDL bajo 152 meses.

El tiempo libre de alteración es mayor para la hiperglucemia, seguido de hipertrigliceridemia, LDL, HDL y colesterol total en orden descendente, respectivamente. Lo que representa que a largo plazo continuando con la exposición a los ARV, se puedan presentar las alteraciones metabólicas.

Antropometría

Se realizó el registro del seguimiento de las variables de peso y talla en cada consulta para obtener el IMC (índice de masa corporal) y su correspondiente Z-score. El rango intercuantil para esta medida fue de (-0.77 a 0.63), reflejando en general un índice de masa corporal normal para los pacientes de la cohorte. En situaciones puntuales, 4 pacientes iniciaron la cohorte con IMC para obesidad, 2 de ellos sin alteraciones metabólicas a su inicio y los dos restantes con alteración en el

perfil lipídico. Otro de los pacientes de la cohorte inició su programa con desnutrición, relacionado con su estadio C1 inmunológico, con posterior recuperación y mantenimiento en el rango normal de IMC.

6. Discusión

El presente estudio se destaca por ser una cohorte abierta, con el fin de analizar los datos del seguimiento de cada paciente a lo largo del tiempo de diagnóstico y exposición a los ARV. En general los estudios realizados en otras áreas geográficas son de cohorte transversal y determinan en dicho momento las alteraciones metabólicas evidenciadas, mientras que en nuestro estudio intentamos establecer en que momento del seguimiento pueden aparecer estas alteraciones.

Las alteraciones derivadas del uso a largo plazo de los antirretrovirales, son un campo de estudio actual, esto derivado de la supervivencia de la población infectada por VIH; lo anterior cobra importancia en aquellos efectos adversos que puedan proceder en comorbilidades a largo plazo en edad adulta, y que acorten el periodo de vida o afecten la calidad de vida, en este caso en mención las dislipidemias y alteraciones de la glucosa, que generen riesgo cardiovascular.

La dislipidemia que más desarrollaron en nuestro estudio fue HDL bajo, seguida por hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia; sin embargo, para el caso de LDL evidenciamos poca solicitud de realización del mismo en los controles por parte del personal médico, lo que pudiera solapar la presentación de dicha dislipidemia. Con respecto a la hiperglucemia fueron pocos los pacientes que presentaron valores alterados en su seguimiento, y lo observado fue que no se mantenía en el tiempo.

En este último parámetro (glucemia) es de resaltar que la literatura menciona controles con índice de resistencia a la insulina (HOMA), con el fin de detectar tempranamente esta alteración,

sin embargo no es de rutina la indicación de toma de este índice en los controles de los pacientes de nuestra población, difiriendo de los seguimientos en otros países (España, Brasil y Estados Unidos).

Los antecedentes personales y familiares juegan un papel importante en todas las enfermedades estudiadas, sin embargo, en el estudio evidenciamos poco registro de los mismos por desconocimiento de los familiares y pacientes. Dentro de los consignados se enfocan a enfermedades infecciosas más que en las metabólicas.

En los dos pacientes con registro de antecedente de diabetes mellitus e hipertensión arterial, se encontró más de una alteración metabólica; por lo que resaltamos la importancia de su registro para poder evaluar en nuevos estudios la relación de estos con la incidencia de las alteraciones metabólicas.

Los seguimientos a corto plazo de pacientes con inicio de terapia ARV, revelan que, a mayor tiempo de exposición, se presentará mayor riesgo de presentación de alteraciones metabólicas, y evidenciado en las curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, donde observamos que a largo plazo se presentan una o varias de estas alteraciones. La terapia ARV más administrada en la mayoría de los pacientes, incluye un inhibidor de proteasa, este descrito en la literatura de población adulta como uno de los precipitantes de dislipidemias; encontrado también en nuestros resultados.

En el seguimiento de antropometría no se estableció una relación directa; se requiere un control más estricto para identificar los cambios que puedan darse a corto plazo, y que incluyan parámetros como el perímetro braquial.

Nuestros resultados difieren en orden de presentación comparados con un estudio transversal español en el que las principales alteraciones fueron: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y LDL alto. Por otro lado en un estudio latinoamericano (brasileño) se presentó de mayor a menor frecuencia la hipertrigliceridemia, el HDL bajo y la hipercolesterolemia, esto es similar a lo

observado en el presente estudio en cuanto a la presentación de HDL bajo, como una de las alteraciones frecuentes. Lo anterior refleja la importancia de tener estudios de seguimientos propios, por las posibles diferencias poblacionales y geográficas.

En estos estudios base, de diferentes poblaciones, se observó una proporción similar de los niños en seguimiento que desarrollaron hipertrigliceridemia (Nuestro, 39%; España, 39.8%; Brasil, 44.2%).

Teniendo en cuenta que un 83% de los pacientes del estudio recibía inhibidores de proteasa, esto pudiera estar en relación con la presentación de dislipidemias, como se describen en los estudios de población adulta. Esta hipótesis debe ponerse a prueba en un estudio con mayor tamaño de muestra.

En este estudio 31% desarrolló hipercolesterolemia, es similar al estudio Español (27%), e inferior al estudio Brasileiro (63%) y muy superior respecto al estudio americano (13%)(18,27). En nuestro estudio aparecen 7,4 casos de hipercolesterolemia por cada 1000 persona-mes (8,8/100 personas-año), lo cual es superior a lo reportado en el estudio americano (3,4 /100 personas-año). Esta diferencia puede estar relacionada con componente étnico, genético y ambiental.

Las alteraciones de HDL (54%) son superiores a lo reportado en la literatura (España 14% y Brasil 19%), estas diferencias probablemente estén relacionadas con estilos de vida y actividad física; lo que nos lleva a proponer la realización de seguimientos más estrictos de este parámetro y de los factores que pudieran influir en su alteración.

Las limitaciones que se presenta el estudio están relacionadas con el registro de datos en las historias clínicas, esto dependiente del médico evaluador, lo que limitó en especial lo relacionado con los antecedentes personales y familiares que en su mayoría no son consignados en las historias. Otro punto a resaltar es el seguimiento de los laboratorios del perfil lipídico y glucemia; a pesar de lo estipulado en la guía nacional donde se especifica la periodicidad de estos (semestral), por los

inconvenientes de las afiliaciones y convenios de las EPS, los controles podían ser cada 8 meses o anuales, lo que nos limita establecer un periodo exacto de la aparición de las alteraciones.

El planteamiento inicial de la muestra a analizar fue de 61 pacientes, sin embargo, no fue posible llegar a ese número de pacientes; esto debido a que existe población pediátrica con infección VIH, en seguimientos dirigidos por programas de medicina general, de los cuales no tenemos acceso o conocimiento de funcionamiento. Por lo que nos apegamos a que nuestra población perteneciera a los programas dirigidos por infectólogos pediatras de la ciudad en mención. A pesar de no contar con la muestra plateada, logramos recolectar datos consecuentes con la hipótesis generada, las dislipidemias en esta población.

7. Conclusión

En el seguimiento de los pacientes con infección por VIH que reciben ARV, es importante el reconocimiento e intervenciones de las alteraciones metabólicas, dado que incrementan el riesgo cardiovascular en su edad adulta, lo que conlleva a comorbilidades que afectan la calidad de vida. Por lo anterior, la identificación temprana permite la realización de actividades o intervenciones preventivas, enfocadas a disminuir este riesgo cardiovascular.

El conocimiento de la incidencia de estas alteraciones metabólicas en nuestra población nos proporciona un punto de partida para mejorar el seguimiento de los pacientes, nos indican la magnitud, riesgo y tiempo de aparición de las mismas. Como también nos permite tener un estudio base, del cual podemos plantear un estudio prospectivo como los rigores y seguimientos en los tiempos planteados por la guía nacional del Ministerio, y con esto evaluar si existe la necesidad de modificarlos o continuar con el mismo tiempo de controles.

Referencias

- Azkune, H., Ibarguren, M., Camino, X., & Iribarren, J. A. (2011). Prevención de la transmisión del VIH (vertical, ocupacional y no ocupacional). *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, 29(8), 615–25. Recuperado el 2020
- Brewinski M, M. K.-R. (2011). Dyslipidemia in a cohort of HIV-infected latin american children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Trop Pediatr*, 57(5), 324-32. Recuperado el 2020
- Charakida M, D. A. (2005). Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: Impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation*. 112(1), 103–9. Recuperado el 2020
- Delgado , R. (2011). Características virológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, 29 (1), 58–65. Recuperado el 2020
- DLJC, A. (2011). Total body and spinal bone mineral density across Tanner stage in perinatally HIV-infected and uninfected children and youth in PACTG 1045. *NIH*. 193 (1), 118–25. . Recuperado el 2020
- Espa , C. (2012). Pediatría VIH, Espa S, Pediatría I. CEVIHP / SEIP / AEP / SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por. Consenso del CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS. Recuperado el 2020

Española S, G. J. (2014). Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH. *Rev Nefrol Soc española.*, 34. Recuperado el 2020

Fortuny C, D.-M. Á.-J. (2015). Metabolic and Renal Adverse Effects of Antiretroviral Therapy in HIV-infected Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 34(5), S36–43. Recuperado el 2020

Galvis-Blanco WAC-ASJ, & Palmezano-Díaz ÉFG-RJM. (2017). Enfermedad cardiovascular y metabólica en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Medicas UIS.*, 30(2), 45-54. Recuperado el 2020

Gómez-Elias , C. L., & Leyva-Macías , L. B. (2011). Alteraciones metabólicas en niños infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana secundarias a terapia antirretroviral altamente activa. *Rev Médica MD*, 3(2), 99-103. Recuperado el 2020 , de <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2011/md112i.pdf>

Guarner ME, N. C. (2017). Síndrome metabólico en niños y adolescentes que viven con el VIH: Estudio en una cohorte nacional de pacientes VIH pediátricos (CORISPE). Análisis de factores de riesgo relacionados con la resistencia insulínica en una subcohorte. *Univ autónoma Barcelona.* 1:17–97. Recuperado el 2020

Hazra R, C. R. (2012). Lipid Levels in the Second Year of Life among HIV-infected and HIV-exposed Uninfected Latin American Children. 26, 2, 235-40 . Recuperado el 2020 , de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22008654>

Infection PHI V. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. (2015).

JA. L-H. . (2001). Alteraciones nutricionales en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *An Med INTERNA*, 18 (12), 617–8. Recuperado el 2020

Luzuriaga , K., & Mofenson, L. M. (2016). Challenges in the Elimination of Pediatric HIV-1 Infection. *new Engl J o f Med.*, 374 (18), 761–70.

Ministerio de salud y protección social Colombia. (2014). Monitoreo a Los Objetivos De Desarrollo Del Milenio Principales Avances En Los Compromisos En Salud En Los Odm. Minist salud y protección Soc Colomb. Recuperado el 2020

Muñoz-Hernández MR, S.-P. J.-R. (2009). Redistribución de grasa y alteraciones metabólicas en niños y adolescentes infectados por VIH/SIDA con tratamiento antirretroviral altamente activo. *Fat Redistrib Metab disturbances HIV-infected Child Adolesc with highly Act Antiretrovir Ther.* 66(4), 343–8. Recuperado el 2020

Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el SIDA/VIH (ONUSIDA). (2015). *ONUSIDA*. Recuperado el 2020 , de http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_es.pdf f%5Cnhttp://www.unaids.org/es/resources/documents/2015/AIDS_by_the_numbers_2015

Ribera E, T. M. (2011). Características de los fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, 29 (5), 362–91. Recuperado el 2020

Sobre , O. M. (2015). Los criterios y procesos para la validación de la eliminación de la tram. OMS. 32. Recuperado el 2020, de <http://www.womenchildrenhiv.org/wchiv?page=gtp-01-sp>

Spannuth WA, S. R. (2006). CD4+ Count-guided Interruption of Antiretroviral treatment. *new Engl J o f Med.*, 355. Recuperado el 2020

Taquini AC, & Risso , D. (2012). Enfermedad cardiovascular en sujetos con VIH / SIDA Cardiovascular disease in patients with HIV / AIDS. *Rev Fed Arg Cardiol*, 41(4), 235–48. Recuperado el 2020

Usuga , X. (2012). *sciencedirect*. Recuperado el 2020 , de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939212700668>

World Health Organization. (2013). Orientaciones clínicas aplicables a lo largo de todo el proceso asistencial: Tratamiento antiretroviral. Directrices unificadas sobre el uso antirretrovirales en el Trat y prevención la Infecc por VIH OMS. 321. Recuperado el 2020

APÉNDICES

Apéndice 1. Consentimiento informado

Consentimiento Para	Universidad Industrial De Santander	Versión: 1
Participación En Estudio De	Facultad De Salud De Medicina	Código identificación:
Investigación	Departamento De Pediatría	

TITULO: Incidencia y tiempo de inducción postratamiento de alteraciones metabólicas en pacientes con diagnóstico de VIH antes de los 18 años y terapia antirretroviral.

INVESTIGADOR: Stefanía Roca López, Residente de Pediatría de I año.

LUGAR: IPS Milagros / Centro de Atención y Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas (CDI).

Según los principios establecidos en la Resolución 008430 de octubre de 1993 en el que se establece las normas para la investigación en salud en Colombia, específicamente en el artículo 15 y 16 donde se menciona el consentimiento informado, usted ha sido invitado a participar en la investigación mencionada si lo considera conveniente. Por favor lea este formulario cuidadosamente y haga todas las preguntas que tenga, para obtener toda la información correspondiente y asegurarse que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo riesgos y beneficios.

1. Objetivo y justificación de la investigación

Usted, o su hijo menor de edad el cual se encuentra bajo su cuidado, en este momento tiene un diagnóstico de infección por VIH, infección causada por un virus que causa disminución de las

defensas lo que permite que se infecte más fácilmente por otros microorganismos, llevándolo a complicarse y dañar la salud. Para esto recibe medicamentos llamados antirretrovirales desde que se confirmó la infección; estos medicamentos ayudan a controlar el virus pero no lo curan por lo que debe permanecer por toda la vida con ellos. Y como todo medicamento puede causar reacciones adversas como alteraciones en la grasa, azúcar, el peso y la talla, y con el tiempo llevar a tener enfermedades del corazón y los vasos sanguíneos.

El objetivo de este estudio al que le invito a participar, es establecer el tiempo en que aparecen estos cambios en la grasa, azúcar, peso y talla; y saber si en la familiar hay información de estas alteraciones en los que no reciben estos medicamentos. Estos datos serán tomados de su historia clínica, sin realizar cambios en su consulta habitual.

Su participación es absolutamente voluntaria y no afectará su atención médica.

2. Procedimientos

Si usted acepta participar en el estudio, realizaremos revisión de la historia clínica desde que ingreso al programa y cada control al que ha asistido; de ahí se tomarán los siguientes datos:

- Los medicamentos que ha recibido y los cambios al mismo.
- Los valores de los exámenes que se le solicitan cada 6 meses.
- Los datos consignados mes a mes a cerca de cómo toma su medicamento
- Peso y talla.

3. Riesgos o molestias

Como no se realizará nada diferente a los que usted tiene en su consulta, se considera que no tendrá molestias adicionales. Se garantiza que se protegerán los datos tomados y en ningún aparte del estudio se identificará con nombre propio.

4. Beneficios

Es probable que usted no reciba ningún beneficio personal por participar en este estudio. Pero si se cumple con el objetivo se conocerán datos de las alteraciones mencionadas (en la grasa, azúcar, peso y talla) y así poder proponer actividades para controlarlas.

5. Procedimientos alternativos

No se realizarán procedimientos alternativos, ya que se tomarán los datos de la historia clínica.

6. Respuesta a preguntas y aclaración de dudas

Usted puede preguntar lo que desee a cerca del estudio y su participación; se le contestará cualquier duda que tenga de la investigación.

7. Libertad para retirar su consentimiento

Su participación es voluntaria, en el momento que desee retirarse podrá realizarlo, sin ninguna afectación.

8. Privacidad y anonimato

Si usted participa en el estudio, su datos de identificación y de historia clínica se protegerán con un código, con el único objetivo de usarlos para la investigación.

9. Información actualizada obtenida durante el estudio

Se le dará a conocer como va el estudio. Si presenta alguna molestia con su tratamiento será el medico que lo atiende siempre el que lo ayude a resolverlo.

10. Disponibilidad de tratamiento médico

Teniendo en cuenta que el presente estudio, se basa fundamentalmente en la revisión de historias clínicas, y que no plantea cambios o intervenciones adicionales, todo lo relacionado con su medicación está a cargo de su entidad prestadora de salud (EPS).

11. Gastos adicionales

Para el presente estudio no se consideran gastos adicionales, los datos que se esperan obtener se dan a partir del control en el programa al que pertenece y que garantiza su entidad prestadora de salud (EPS).

12. Autorización para uso de datos obtenidos en este estudio

Se le solicita la autorización para que los datos obtenidos en este estudio, puedan ser utilizados en otros estudios, previa aprobación del Comité de Ética para la Investigación Científica de la Facultad de Salud de la UIS para realizar dichos estudios.

(Debe marcar con una X, si autoriza o no autoriza, y firmar en caso de autorizar).

Si autoriza _____

No autoriza _____

Firma de autorización

13. Aceptación

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se le aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a su participación en la investigación, usted acepta participar en investigación titulada:

Incidencia y tiempo de inducción postratamiento de alteraciones metabólicas en pacientes con diagnóstico de VIH antes de los 18 años y terapia antirretroviral.

_____	_____	
Nombre del representante legal	Firma	Huella digital

_____	_____
Nombre del testigo 1	Firma

Dirección: _____	Tel/Cel.: _____
------------------	-----------------

Relación que guarda con el participante: _____

Fecha de la firma _____

_____	_____
Nombre del testigo 2	Firma

Dirección: _____	Tel/Cel.: _____
------------------	-----------------

Relación que guarda con el participante: _____

Fecha de la firma _____

Nombre del Investigador principal

Firma

Datos del investigador a donde los participantes se pueden comunicar:

Universidad Industrial de Santander, Departamento de Pediatría

Teléfono: 6344400 Ext. 3102 Teléfono celular: 3016117511

Correo electrónico: stefaniarocalopez@gmail.com

Contacto del comité de ética

Apéndice 2. Asentimiento informado

Asentimiento Para La	Universidad Industrial De Santander	Versión: 1
Participación En Estudio De	Facultad De Salud De Medicina	Código Identificación
Investigación	Departamento De Pediatría	

TITULO: Incidencia y tiempo de inducción postratamiento de alteraciones metabólicas en pacientes con diagnóstico de VIH antes de los 18 años y terapia antirretroviral.

INVESTIGADOR: Stefanía Roca López, Residente de Pediatría de I año.

LUGAR: IPS Milagros / Centro de Atención y Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas (CDI).

Según los principios establecidos en la Resolución 008430 de octubre de 1993 en el que se establece las normas para la investigación en salud en Colombia, específicamente en el artículo 15 y 16 donde se menciona el consentimiento informado, usted ha sido invitado a participar en la investigación mencionada si lo considera conveniente. Por favor lea este formulario cuidadosamente y haga todas las preguntas que tenga, para obtener toda la información correspondiente y asegurarse que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo riesgos y beneficios.

1. Objetivo y justificación de la investigación

Usted, en este momento tiene una infección por VIH, un virus que causa disminución de las defensas lo que hace que se tenga más infecciones, que se pueden complicar. Para esto recibe medicamentos llamados antirretrovirales desde que se sabe de la infección; estos medicamentos ayudan a controlar el virus pero no lo curan por lo que debe permanecer por toda la vida con ellos. Y como todo medicamento puede causar cambios no deseados como alteraciones en la grasa, azúcar, el peso y la talla, y con el tiempo llevar a tener enfermedades del corazón y los vasos sanguíneos.

Lo que se quiere con este estudio al que le invito a participar, es saber en que tiempo aparecen estos cambios en la grasa, azúcar, peso y talla; y saber si en la familia hay personas con estas alteraciones y que no reciben estos medicamentos. Estos datos serán tomados de su historia clínica, sin realizar cambios en su consulta normal

2. Su participación es absolutamente voluntaria y no afectará su atención médica.

3. Procedimientos

Si usted acepta participar en el estudio, realizaremos revisión de la historia clínica desde que lo ve su médico y tomaremos los siguientes datos:

- Los medicamentos que ha recibido y los cambios al mismo.

- Los resultados de los exámenes que se le solicitan cada 6 meses.
- Los datos acerca de su aceptación al medicamento.
- Peso y talla.

4. Riesgos o molestias

No se tomarán laboratorios o actividades diferentes a los que le realizan en cada cita.

5. Beneficios

Es probable que usted no reciba ningún beneficio personal por participar en este estudio. Los beneficios son para conocer estos cambios y poder realizar actividades para controlarlas.

6. Procedimientos alternativos

No se realizarán procedimientos alternativos, ya que se tomarán los datos de la historia clínica.

7. Respuesta a preguntas y aclaración de dudas

Usted puede preguntar todo lo relacionado con el estudio y su participación. Se le resolverá cualquier duda.

8. Libertad para retirar su consentimiento

Su participación es voluntaria. En cualquier momento puede retirarse.

9. Privacidad y anonimato

Sus datos serán protegidos con un código y no aparecerá su nombre en ningún lugar.

10. Información actualizada obtenida durante el estudio

Se le dará a conocer como va el estudio.

11. Disponibilidad de tratamiento médico

Los medicamentos los recibirá como normalmente lo hace, de parte de su seguro.

12. Gastos adicionales

No existen gastos adicionales. Se seguro cubre su tratamiento y controles.

13. Autorización para uso de datos obtenidos en este estudio

Se le solicita la autorización para que los datos obtenidos en este estudio, puedan ser utilizados en otros estudios, previa aprobación del Comité de Ética para la Investigación Científica de la Facultad de Salud de la UIS para realizar dichos estudios.

(Debe marcar con una X, si autoriza o no autoriza, y firmar en caso de autorizar).

Si autoriza _____

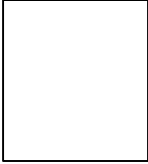
No autoriza _____

Firma de autorización

14. Aceptación

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se le aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a su participación en la investigación, usted acepta participar en investigación titulada:

Incidencia y tiempo de inducción postratamiento de alteraciones metabólicas en pacientes con diagnóstico de VIH antes de los 18 años y terapia antirretroviral.

_____	_____	
Nombre del representante legal	Firma	Huella digital

_____	_____
Nombre del testigo 1	Firma

Dirección: _____ Tel/Cel.: _____

Relación que guarda con el participante: _____

Fecha de la firma _____

_____	_____
Nombre del Investigador principal	Firma

Datos del investigador a donde los participantes se pueden comunicar:

Universidad Industrial de Santander, Departamento de Pediatría

Teléfono: 6344400 Ext. 3102 Teléfono celular: 3016117511

Correo electrónico: stefaniarocalopez@gmail.com

Contacto del comité de ética