

ARTÍCULO ORIGINAL

Alteraciones lipídicas en pacientes pediátricos infectados con VIH bajo tratamiento antirretroviral con inhibidores de proteasa

Lipid alterations in HIV-infected pediatric patients receiving antiretroviral treatment.

Sanchez, María Florencia¹; Balbaryski, Jeanette¹; Candi, Marcela¹; Gaddi, Eduardo¹; Barboni, Graciela¹.

¹División Inmunología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Sanchez, María Florencia; División Inmunología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Av. Montes Oca 40, Buenos Aires; florencia.sanchez87@gmail.com.

Resumen Introducción: La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el tratamiento antirretroviral están asociados a cambios bioquímicos y metabólicos e incluyen modificaciones en los perfiles lipídicos. Objetivo: Describir la modificación en los valores de los triglicéridos asociada con la incorporación al tratamiento antirretroviral de un inhibidor de proteasa y los efectos a largo plazo sobre dichos niveles. Materiales y métodos: Se estudiaron retrospectivamente pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana, seguidos en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, que presentaron en algún momento de la evolución de la enfermedad niveles de triglicéridos superiores al valor de referencia (150 mg/dl). Los valores de triglicéridos, linfocitos T CD4+ y carga viral fueron registrados antes y después de la incorporación del fármaco. Resultados: Los 26 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión presentaron niveles de linfocitos T CD4+ y carga viral con un rango amplio de variabilidad, sin diferencias significativas entre los momentos evaluados. Los triglicéridos presentaron un aumento significativo en el 88 % de los pacientes. Se observó un incremento significativo en el grupo con mayor compromiso inmune (mediana: 150 mg/dl, rango: 54 - 266 mg/dl y 332 mg/dl, 76 - 938 mg/dl). De los 8 pacientes estudiados a largo plazo, 7 presentaron valores medios superiores a 150 mg/dl (rango 185 - 348 mg/dl). Conclusión: El efecto del inhibidor de proteasa relacionado con el incremento de los triglicéridos se registró de manera casi constante. Esto se correspondería con una mayor susceptibilidad sobre la síntesis lipídica hepática observada previamente a una respuesta inmunoviológica adecuada.

Palabras clave: VIH, triglicéridos, inhibidor de proteasa, pediatría.

Abstract Introduction: Human immunodeficiency virus (HIV) infection and antiretroviral treatment are associated with biochemical and metabolic changes, including modifications in the lipid profiles. Objective: To describe the changes in triglyceride levels caused by the antiretroviral treatment plus a protease inhibitor, and its long-term effects on these levels. Materials and methods: HIV-positive patients followed at Pedro de Elizalde Children's Hospital, Buenos Aires, Argentina, who presented triglyceride levels higher than the reference value (150 mg/dl) at some moment of the infection, were retrospectively studied. Triglycerides, CD4+ T cells and viral load levels, before and after protease inhibitor incorporation, were recorded. Results: Twenty-six of the patients who met the inclusion criteria presented CD4+ T cells and viral load levels in a wide range of variability, without significant differences between the moments evaluated. Triglyceride values presented a significant increase in 88% of the patients. A significant increase was also observed in the groups with moderate or severe immunosuppression (median: 150 mg/dl, range: 54-266 mg/dl and 332 mg/dl, 76-938 mg/dl). Seven out of eight patients studied in long-term follow-up presented triglyceride mean values greater than 150 mg/dl (range 185-348 mg/dl). Conclusion: An increase in triglyceride levels associated with protease inhibitor activity was almost constantly recorded. This feature, previous to an adequate immuno-virological response, would be related to a prompt and effective protease inhibitor hepatic susceptibility to triglyceride synthesis.

Keywords: Human immunodeficiency virus, triglycerides, protease inhibitor, pediatric.

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el tratamiento antirretroviral (TARV) están asociados con una variedad de cambios en los parámetros bioquímicos y metabólicos, que incluyen alteraciones en los perfiles lipídicos¹. Las dislipemias pueden observarse en pacientes sin TARV e indican que el propio desarrollo de la infección por VIH puede afectar el metabolismo de los ácidos grasos². Además, a pesar de los beneficios clínicos y virológicos del TARV, distintos tipos de drogas antirretrovirales están asociadas a diferentes alteraciones metabólicas, incluidas las dislipemias³. Estas alteraciones se caracterizan por el aumento en los niveles séricos de colesterol total, LDL-CL y triglicéridos, con disminución del HDL-CL.

Los regímenes terapéuticos, fundamentalmente los que incluyen inhibidores de proteasa (IP) y en menor cuantía algunos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos (NRTIs) y no análogos de nucleósidos (NNRTIs), están implicados de modo directo en el incremento en los niveles de colesterol y triglicéridos⁴. Los IP presentan afinidad con el sitio catalítico de la enzima proteasa del VIH. Este sitio consiste en una secuencia de 12 aminoácidos, que presentan homología del 60% aproximadamente con dos proteínas relacionadas con el LDL-CL. Esta acción cruzada del fármaco sobre el metabolismo lipídico produce hiperlipemia y pérdida de los adipocitos subcutáneos^{4,5}.

Si bien las dislipemias han sido descritas en el 50 - 70% de niños con infección por VIH bajo TARV, hay que recordar que otros factores como la edad, la dieta, el estado hormonal, la evolución de la enfermedad y la adherencia al TARV también influyen, en mayor o menor grado, en el desarrollo de la dislipemia⁶. Asimismo, se comprobó que los cambios en los perfiles lipídicos también pueden estar relacionados con una cierta predisposición genética. Distintos estudios en pacientes con VIH-1 e hipertrigliceridemia muestran la asociación con diferentes polimorfismos del gen APOCIII⁵.

Debido a lo limitado de los estudios sobre las alteraciones lipídicas en niños y adolescentes infectados con VIH, los objetivos de este estudio fueron: a) describir la modificación en los valores de los triglicéridos asociada a la incorporación de un IP al TARV y, adicionalmente, evaluar si existe relación entre la utilización a largo plazo del IP en el TARV y el aumento en los niveles de triglicéridos. b) relacionar las modificaciones en los triglicéridos con los cambios observados en los recuentos de linfocitos T cooperadores (LTCD4+) y en los valores de carga viral (CV).

Materiales y métodos

Diseño y población

Se estudiaron en forma retrospectiva pacientes infectados con VIH, en seguimiento en la División Inmunología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, que presentaron en algún momento de la evolución de la enfermedad niveles de triglicéridos superiores al valor de referencia.

Con el objetivo de evaluar el efecto de los IP en la modifica-

ción de los niveles de triglicéridos, estos fueron registrados en el momento previo al agregado de un IP al TARV, en una de las evaluaciones clínicas e inmunológicas habituales, luego de la incorporación de dicho fármaco.

Para la segunda determinación de triglicéridos y para asegurar que el IP incorporado ejerciera su acción biológica, se controló tanto la adherencia al TARV con IP como el cumplimiento con las visitas médicas pautadas para el control clínico e inmunológico, usualmente, cuatro en el lapso de un año. Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente y se les determinó la CV para el VIH.

Los pacientes fueron agrupados con base en las características clínicas e inmunológicas descritas en las guías publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el manejo de la infección por VIH y la clasificación pediátrica y para adolescentes del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC).⁷⁻¹¹ Estas guías también se utilizaron como referencia para estimar la adherencia al TARV, que fue monitoreada a través de encuestas y el conteo de la medicación administrada. Un cumplimiento fue considerado adecuado cuando la adherencia al tratamiento fue mayor o igual que 95%.

Asimismo, y con la finalidad de verificar el efecto a largo plazo de la administración de IP sobre los triglicéridos, fueron evaluados en forma retrospectiva aquellos pacientes que estuvieron durante 10 años, de manera ininterrumpida, con un IP incluido en el TARV.

Métodos

Los niveles de LTCD4+ fueron evaluados en sangre entera obtenida con anticoagulante EDTA.K₃ mediante citometría de flujo (citómetro FACScalibur Becton Dickinson). Se utilizaron anticuerpos monoclonales específicos CD45 y CD3 conjugados con isotiocianato de fluoresceína (FITC) y CD14 y CD4 conjugados con ficoeritrina (PE). Para el análisis de los datos, se utilizó el programa *CellQuest Pro*, seleccionando la población de linfocitos de acuerdo con el tamaño (FSC) y complejidad (SSC). Los niveles de LTCD4+ se expresaron en porcentaje y en valor absoluto. Las determinaciones de triglicéridos se realizaron en un equipo Cobas® 6000 *Analyzer Series*, con un rango de referencia hasta 150 mg/dl. Los niveles de CV fueron determinados mediante la técnica de PCR en tiempo real, utilizando el kit Nuclisens EasyQ HIV versión 1.2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Los resultados se expresaron como log₁₀ del valor en UI/ml, con un umbral de detección de 50 UI/ml (log < 1,70).

Consideraciones éticas

El estudio fue realizado en concordancia con las normativas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde (código de registro: 1079).

Consideraciones estadísticas

La normalidad en la distribución de las variables fue ensayada mediante el método de Kolmogorov - Smirnov. La prueba

de Ji-cuadrado fue utilizada en la comparación de los niveles porcentuales de pacientes con triglicéridos superiores o inferiores al valor de referencia. El test no paramétrico de Wilcoxon fue aplicado para determinar la diferencia de niveles de CV y triglicéridos antes y después de la incorporación del IP. Todos los estudios estadísticos fueron realizados con el software *Graph Pad Prism 5.0*.

Resultados

Características inmunoviroológicas y de tratamiento de la población estudiada.

Fueron incorporados al presente trabajo 26 niños que cumplieron con los criterios de inclusión. Todos los pacientes adquirieron la infección por VIH a través de transmisión vertical y la mediana de edad al momento de la selección para el estudio fue de 12 años (rango: 3 - 16 años). Los pacientes estaban bajo TARV, que consistía en la combinación de diferentes NRTIs y NNRTIs (Tabla I). A todos ellos, en función de la evaluación del recuento de LTCD4+ y de la CV, la adherencia al tratamiento y la valoración clínica, se les adicionó un IP al esquema terapéutico inicial. Ninguno de los niños presentaba al momento de la incorporación al estudio intercorrientes infecciosas, cambios en la redistribución de la grasa corporal ni estaban con medicación que regulara los niveles de los lípidos plasmáticos. El 69 % de los pacientes presentó una adherencia inadecuada al tratamiento al momento del registro de datos post-IP. Tanto las medianas de los valores porcentuales y absolutos de LTCD4+ como la de los niveles de CV en la población estudiada, presentaron un rango amplio de variabilidad, sin diferencias significativas entre ambos momentos de evaluación de dichas variables. No obstante, es de destacar que 15 de los 26 pacientes (58 %) mostraron una tendencia descendente en su CV luego de la incorporación del IP al TARV.

Variación en los niveles de triglicéridos frente a la incorporación del IP

En los 26 pacientes estudiados, antes de la incorporación del IP, no se observaron diferencias en el número que presentó niveles de triglicéridos inferiores ($n=14$) o superiores ($n=12$) al nivel de referencia (hasta 150 mg/dl) (Tabla II). Luego de la introducción del IP, veinticinco pacientes (96 %) presentaron valores superiores a 150 mg/dl y solo en uno (4 %) se registraron triglicéridos inferiores a 150 mg/dl. La hipertrigliceridemia post-IP evidenciada en estos pacientes fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con respecto al paciente que no la presentó.

Después de la incorporación del IP, 23 pacientes (88 %) incrementaron los niveles de triglicéridos. En 3 pacientes, se observó un descenso de los mismos, con mantenimiento en dos de ellos de valores superiores al rango de referencia (hasta 150 mg/dl). El porcentaje medio de incremento en el valor de triglicéridos fue de 206 % (Figura 1).

El efecto a largo plazo de los IP sobre los niveles de triglicéridos fue estudiado en 8 pacientes (Figura 2). Siete de los niños presentaron valores medios superiores a 150

mg/dl, que variaban entre 185 y 348 mg/dl (Figura 2a). En cinco de ellos, se registraron datos que excedían en más de cinco veces el valor de referencia. Las CV, en este mismo período, mostraron un comportamiento oscilante desde valores francamente aumentados, mayormente cercanos al momento del diagnóstico de la enfermedad o al presentar fallas en el tratamiento, hasta alcanzar valores de no detección asociados a la buena respuesta terapéutica producto de una correcta adherencia (Figura 2b). Dichos niveles de CV no detectables están graficados en el punto correspondiente al límite de detección del método ($\log_{10} = 1,70$): todos estos valores están superpuestos en la línea marcadora del umbral de detección.

Modificación en los niveles de triglicéridos en función del compromiso inmunoviológico

Con la finalidad de evaluar la asociación entre los cambios en los niveles de triglicéridos y el compromiso inmunoviológico, los 26 pacientes fueron divididos, según el nivel de inmunosupresión establecido por el CDC, en dos grupos. Catorce niños presentaron inmunosupresión moderada o grave (LTCD4+ <25 %), mientras que, en 12 niños, no se encontró evidencia de inmunosupresión (LTCD4+ \geq 25 %). Los niveles porcentuales de LTCD4+ pre y post-IP mostraron cambios mínimos, sin modificarse el número de pacientes en cada grupo de la clasificación del CDC (Tabla III). No se observaron diferencias significativas en los niveles de CV pre-IP y post-IP entre los grupos LTCD4+ <25 % y LTCD4+ \geq 25 %. Los valores de triglicéridos pre-IP y post-IP mostraron un incremento significativo ($p < 0.05$) en el grupo con compromiso inmune. El incremento en el grupo con LTCD4+ \geq 25 % no alcanzó niveles de significancia estadística (Tabla III).

Discusión

La infección por VIH es considerada actualmente una enfermedad crónica, de evolución lenta gracias al tratamiento antirretroviral de alta efectividad¹². El tratamiento consiste en la administración simultánea de drogas de diferentes grupos farmacológicos con blancos de acción específicos en el virus. La administración de estas drogas no está exenta de efectos adversos, entre los cuales está descrito, en adultos un aumento en los niveles de triglicéridos¹³. Este evento se atribuye principalmente a la acción de NRTIs como zidovudina, lamivudina, didanosina o stavudina, NNRTIs como nevirapina y efavirenz o a los diversos tipos de IP.^{3,14} Generalmente, el uso del IP se recomienda en situaciones en donde otros esquemas terapéuticos no han logrado el efecto deseado tanto por mala adherencia al tratamiento como por resistencia viral o falta de respuesta inmune¹⁵. Una vez que la terapia con IP es iniciada, el cambio hacia una terapia más conservadora no es recomendada en la práctica clínica.¹⁰

La evolución de la infección viral y la adherencia al tratamiento, con esquemas que incluyen varias drogas, son factores que favorecen la aparición de alteraciones en el metabolismo lipídico.

Tabla I. Características inmunoviroológicas y terapéuticas de los pacientes infectados con VIH, antes y después de la incorporación del IP al TARV.

Paciente	Edad (años)	Medición previa al IP		Esquema de TARV iniciado	Adherencia	Medición posterior al IP	
		LTCD4+ (%)	CV (log ₁₀)			LTCD4+ (%)	CV (log ₁₀)
1	11	26	3,70	AZT, 3TC, RTV	Inadecuada	20	4,11
2	5	14	3,59	EFV, ABC, SQV, RTV	Inadecuada	22	3,87
3	11	13	1,98	d4T, 3TC, NFV	Adecuada	15	1,90
4	9	36	3,71	NVP, RTV, IND	Inadecuada	35	4,08
5	3	27	3,08	AZT, 3TC, NFV	Inadecuada	27	2,08
6	16	25	2,91	d4T, 3TC, RTV	Adecuada	27	2,30
7	11	18	2,11	IND, 3TC, d4T, AMP, RTV	Adecuada	18	1,70
8	7	33	1,70	AMP, EFV, LPV/r	Adecuada	36	1,70
9	14	16	4,45	RTV, DDI, SQV, d4T	Inadecuada	15	3,94
10	14	14	3,99	ABC, d4T, NFV	Adecuada	27	1,70
11	12	34	1,70	d4T, ABC, LPV/r, FPV	Adecuada	29	1,70
12	15	20	3,95	d4T, NVP, NFV	Inadecuada	24	4,11
13	3	31	4,51	AZT, 3TC, NFV	Adecuada	32	2,92
14	14	2	5,23	AZT, 3TC, NFV	Inadecuada	5	2,52
15	15	2	5,57	3TC, LPV/r, AMP	Inadecuada	6	3,99
16	13	39	4,26	d4T, NVP, NFV	Inadecuada	42	4,32
17	13	28	3,54	ABC, d4T, RTV, IND	Inadecuada	43	4,49
18	16	3	5,48	DDI, TFV, FPV, RTV	Inadecuada	2	5,40
19	11	17	3,78	SQV, ABC, RTV	Inadecuada	9	5,86
20	12	11	3,79	d4T, EFV, RTV	Inadecuada	9	3,41
21	15	25	1,79	3TC, d4T, NFV	Inadecuada	28	2,83
22	10	32	2,81	AZT, DDI, RTV	Inadecuada	33	2,75
23	11	31	2,89	NVP, 3TC, RTV	Inadecuada	23	1,92
24	5	29	1,90	AZT, 3TC, RTV	Adecuada	28	1,90
25	12	18	5,11	d4T, ABC, LPV/r	Inadecuada	21	3,36
26	14	5	4,83	d4T, DDI, LPV/r	Inadecuada	14	1,88
Mediana	12	23	3,70			24	2,88
Rango	{3-16}	{2-39}	{1,70-5,57}			{2-43}	{1,70-5,86}

► CV, carga viral; LT, linfocito T; TARV, tratamiento antirretroviral; IP, inhibidor de proteasa; AZT, zidovudina; 3TC, lamivudina; RTV, ritonavir; EFV, efavirenz; ABC, abacavir; SQV, saquinavir; d4T, stavudina; NFV, nelfinavir; NVP, nevirapina; IND, indinavir; AMP, amprenavir; LPV/r, lopinavir+ritonavir; DDI, didanosina; FPV, fosamprenavir; TFV, tenofovir.

La población de niños infectados con VIH en TARV fue seleccionada con base en el hecho de haber presentado niveles de triglicéridos ya incrementados en algún momento del seguimiento clínico, inmunológico y virológico habitual. En su esquema terapéutico inicial, no contaban con IP. Durante el amplio rango de tiempo entre ambas determinaciones (antes y después de la incorporación del IP), no se observaron cambios sustanciales en los niveles de LTCD4+ ni en los valores de la CV para VIH, sin embargo, los niveles de triglicéridos presentaron un incremento importante.

Los motivos relacionados con esta aparente falla en el mecanismo antiviral y la falta de respuesta inmunológica y virológica, después de la incorporación del IP, podrían estar relacionados de forma principal con la falta de adherencia al TARV comprobada en el 69 % de los niños. Sin embargo, el efecto secundario de los diferentes IPs relacionado con el incremento de los triglicéridos se observó de manera casi constante e independientemente del tiempo de evaluación transcurrido entre ambos registros.

La adherencia al TARV es una preocupación de primera línea en el tratamiento de niños infectados con VIH¹⁶, ya que dependen, en gran medida, de la presencia de un adulto responsable que controle la correcta administración de la terapéutica. A esta realidad se deben sumar múltiples variables de tipo social, cultural, económico y familiar que muchas veces condicionan un resultado adecuado de un tratamiento con probada eficacia.

No se pueden precisar con exactitud los motivos por los cuales un alto porcentaje de pacientes incrementó los niveles de triglicéridos, independientemente de la mejoría inmunológi-

Tabla II. Distribución de los pacientes infectados con VIH, según los niveles de triglicéridos antes y después de la incorporación del IP al TARV.

IP	Triglicéridos	
	< 150 mg/dl	> 150 mg/dl
Pre	54 % (n=14)	46 % (n=12)
Post	4 % (n=1)*	96 % (n=25)*

► *Diferencias significativas, p<0,05.

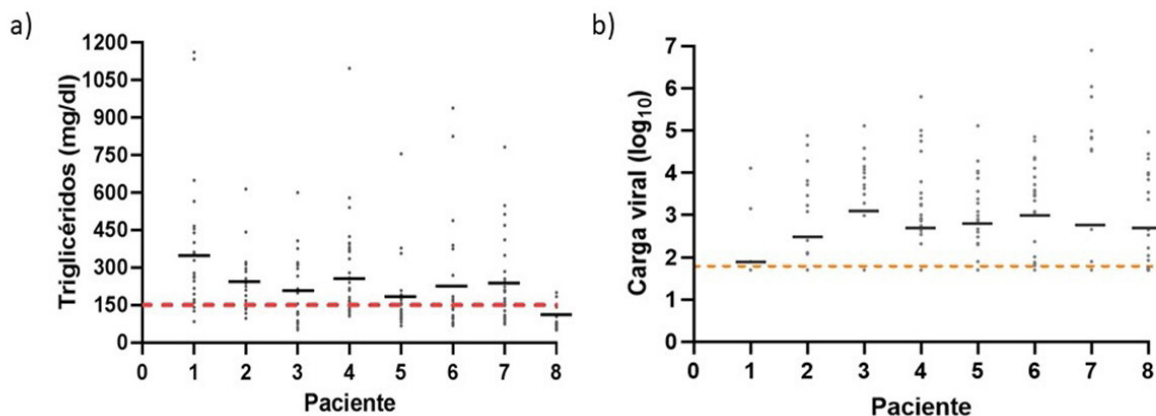
ca y virológica. Consideramos que los pacientes evaluados, todos con varios años de infección y tratamiento y con alteraciones previas en el metabolismo lipídico, podrían presentar una particular susceptibilidad al efecto de los IPs sobre la síntesis hepática de triglicéridos. Esto conduciría al rápido incremento de los mismos, aun cuando todavía no se observasen aumentos importantes en los niveles de LTCD4 ni descensos en la CV.

Desde un punto de vista teórico, la incorporación del IP al TARV, con una adecuada adherencia, se asociaría con la disminución de la carga viral como efecto deseado de la terapia con IP y con el aumento en los niveles de triglicéridos como efecto secundario no deseado.^{3,6,13} En este estudio, la característica del descenso de la CV se observó en la mitad de los pacientes, si bien en forma no significativa estadísticamente. No obstante, casi el 90 % presentó dicho efecto sobre los niveles de triglicéridos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que las distintas características individuales, nutricionales y las

Figura 1. Variación de los niveles de triglicéridos en los pacientes infectados con VIH antes y después al tratamiento con IP.



► La línea punteada representa el nivel superior del rango de referencia (150 mg/dl).

Figura 2. Valores medios y distribución de niveles de triglicéridos y carga viral de pacientes VIH positivos, con IP en su esquema de TARV.

► Las líneas de puntos representan: a) el nivel superior del rango de referencia [150 mg/dl], b) el umbral de detección del método [log₁₀ < 1,70].

asociadas al correcto uso y respuesta al tratamiento podrían explicar el comportamiento no esperado en un alto porcentaje de pacientes.

Durante el seguimiento a largo plazo de pacientes con IPs, los niveles de triglicéridos presentaron incrementos constantes, con valores medios superiores al nivel de referencia. En el mismo intervalo de tiempo, la CV experimentó un comportamiento diverso, con valores altos, o bien, debajo del límite de detección del método y en consonancia con las variaciones en la adherencia. Desde el punto de vista clínico, a diferencia de lo descrito en adultos¹⁷, en el grupo de pacientes pediátricos (varios de ellos adolescentes) seguidos durante casi 10 años, no se observaron cambios corporales relacionados con procesos de lipodistrofia.

El tamaño muestral y las características del perfil lipídico de la población seleccionada solo permiten estimar en forma parcial la acción de los IPs sobre el metabolismo de los triglicéridos. El número relativamente pequeño de pacientes incluidos podría introducir un sesgo en los resultados, limitando la validez de algunas de las conclusiones presentadas. Sería de interés obtener datos de niños infectados con VIH en TARV, sin modificaciones lipídicas previas e incorporados a regímenes

terapéuticos que incluyan IPs. Tal alternativa, no incluida en el presente trabajo, permitiría establecer diferencias en la población pediátrica en cuanto al riesgo futuro de desarrollo de enfermedad cardiovascular asociada a modificaciones en los niveles de los lípidos plasmáticos.

Estos hallazgos son de principal importancia en la población de niños y adolescentes infectados con VIH, puesto que los mismos están expuestos a la acción de estos fármacos en períodos críticos del desarrollo, probablemente tengan un largo tiempo de exposición acumulativa a los mismos y un mayor riesgo de desarrollo a largo plazo de patología aterosclerótica. Esto lleva a que en niños y adolescentes infectados con VIH y que presenten modificaciones en los perfiles lipídicos, sea imprescindible la acción conjunta de médicos clínicos, médicos y licenciados en nutrición, endocrinólogos, bioquímicos y familiares a cargo. Esta premisa aseguraría no solo el estricto cumplimiento de la TARV, sino también la limitación de algunos de los efectos secundarios de la misma. La sobrevida de los niños y adolescentes infectados con VIH en TARV y la correcta adherencia al tratamiento se han incrementado notoriamente. El monitoreo constante del perfil lipídico es una necesidad conducente a disminuir los riesgos futuros de enfermedad cardiovascular.

Tabla III. Comportamiento de los LTCD4, CV y triglicéridos en pacientes infectados con VIH divididos según su grado de inmunosupresión y respuesta al IP.

Grupo	N	Antes de ser implementado el IP			Intervalo de medición (meses) †	Después de ser implementado el IP		
		LT CD4+ % †	Carga viral (log ₁₀) †	Triglicéridos (mg/dl) †		LT CD4+ % †	Carga viral (log ₁₀) †	Triglicéridos (mg/dl) †
LT CD4+ < 25%	14	15 (2-20)	3,87 (1,90-5,57)	150* (54-266)	7,5 (3-56)	15 (2-24)	3,64 (1,70-5,86)	332* (76-938)
LT CD4+ ≥ 25%	12	30 (25-39)	2,99 (1,70-4,51)	114 (53-680)	9 (3-50)	31 (27-43)	2,52 (1,70-4,49)	268 (154-614)

† Mediana (rango) * Diferencia significativa, p<0,05

Referencias bibliográficas

1. Zhou DT, Nehumba D, Oktedalen O, Marange P, Kodogo V, Gomo ZA, et al. Changes in Lipid Profiles of HIV + Adults over Nine Months at a Harare HIV Clinic : A Longitudinal Study. *Biochem Res Int* [Internet]. 2016;7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3204818>
2. Kotler DP. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49 Suppl 2:79-85.
3. Leth F Van, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Wood R, et al. Nevirapine and Efavirenz Elicit Different Changes in Lipid Profiles in Antiretroviral-Therapy-Naive Patients Infected with HIV-1. *PLoS Med*. 2004;1(1):64-74.
4. Sprinz E, Lazzaretti RK, Kuhmmer R, Ribeiro JP. Dyslipidemia in HIV-infected individuals. *Brazilian J Infect Dis*. 2010;14(6):575-88.
5. Cunha J da, Morganti Ferreira Maselli L, Bassi Stern AC, Spada C, Bydlowski SP. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. *World J Virol*. 2015;4(2):56-77.
6. Tadesse BT, Foster BA, Chala A, Chaka TE, Bizuayehu T, Ayalew F, et al. HIV and cART-Associated Dyslipidemia Among HIV-Infected Children. *J Clin Med*. 2019;8(4):430-442.
7. OPS/OMS OP de la S. Definición de caso de la OMS de la infección por el VIH a efectos de vigilancia [Internet]. Organización Panamericana de salud [OPS]. 2009. 15-20 p. Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/DEFINICION_ESTADIFICACION2.pdf
8. Schneider E, Whitmore S, Glynn K, Dominguez K, Mitsch A, McKenna M. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years. *MMWR*. 2008;57(RR10):1-8.
9. Dybul M, Fauci A, Bartlett J, Kaplan J, Pau A. Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents. *MMWR*. 2002;51(RR07):1.
10. Children M of the WG on AT and MM of H-I. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. *MMWR*. 1998;47(RR4):1-31.
11. Classification R. 1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age. *Arch Dermatol*. 1994;130(12):1485-6.
12. Lafeuillade A, Wainberg M, Gougeon M, Loes SK, Halfon P. Highlights from the 2014 International Symposium on HIV & Emerging Infectious Diseases [ISHEID]: from cART management to the end of the HIV pandemic. *AIDS Res Ther*. 2014;11(28):1-8.
13. Andrade Ruiz MA, Andrade Ruiz HA. Alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes seropositivos para VIH con tratamiento retroviral altamente efectivo. *Rev Cuba Cardiol y Cirugía Cardiovasc*. 2010;16(1):64-73.
14. Riddler SA, Cole SR, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Kingsley LA. Impact of HIV Infection and HAART on Serum Lipids in Men. *JAMA*. 2003;289(22):2978-82.
15. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000;133:21-30.
16. Paintsil E. Monitoring antiretroviral therapy in HIV-infected children in resource-limited countries: A tale of two epidemics. *AIDS Res Treat*. Volumen 2011, ID del artículo: 280901, 9 páginas.
17. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: Epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22(2):89-99.