

Dislipidemias en niños VIH+

Diferencias Norte - Sur?

Juan C. Salazar, MD, MPH.

Jefe, División de Infectología Pediátrica

Universidad de Connecticut

Hospital Infantil de Connecticut

Marco teórico

- El uso de ARV está asociado a una disminución marcada de la mortalidad en niños infectados con VIH.
- En adultos el uso de IPs y algunos NRTIs (D4T) se han visto asociados a un aumento marcado en colesterol total y triglicéridos; además de diversas formas de lipodistrofias.
- Estos cambios están asociados a un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares.
- Estudios recientes en Norte América confirman que los cambios en el perfil lipídico también ocurren en niños y adolescentes infectados.
- No hay claridad si estos cambios conlleven a mayor riesgo cardio-vascular en la edad adulta.
- Surge la pregunta si hay diferencias Norte-Sur?

Efecto de la presencia de marcadores de riesgo cardiovasculares en el niño ante el riesgo de sufrir enfermedad CV en la edad adulta

La presencia de LDL-c, PA y BMI elevados en el niño predisponen a:

- Aumento en el grosor de la íntima vascular**
- Aumento en el riesgo de ECV de todo tipo en la edad adulta.**

Gunnell D. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1111-1118

Colesterol y triglicéridos en niños y jóvenes infectados con VIH en Connecticut

■ Metodología

- Estudio retrospectivo
- Revisión de historia clínica y perfil de lípidos
- Expuesto a un IP > 90 días, valor en ayunas de colesterol y triglicéridos (1996-2005)

Metodología

■ **Recolección de datos**

- Revisión de historia clínica utilizando un formato estandarizado.
- Características demográficas, clínicas y perfil lípidico.

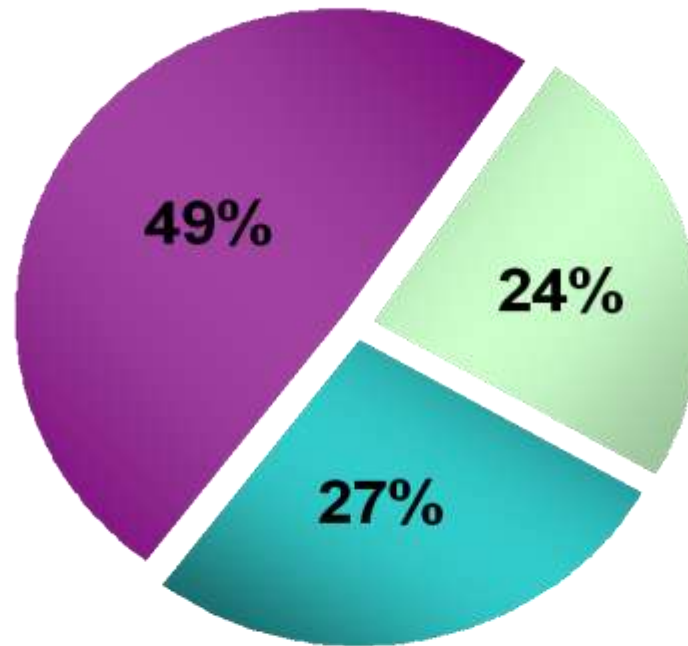
■ **Definiciones**

- CT “borderline” (170-199 mg/dl)
- CT elevado (≥ 200 mg/dl)
- TG elevado (>200 mg/dl)

Análisis multivariado

- **Variables estudiadas diferentes al uso de ARV**
 - Edad
 - CD4% (<15%, 15-24%, y \geq 25%)
 - Tiempo de uso del IP (>3, >5 años)
 - Uso de ritonavir “boost”

Colesterol total

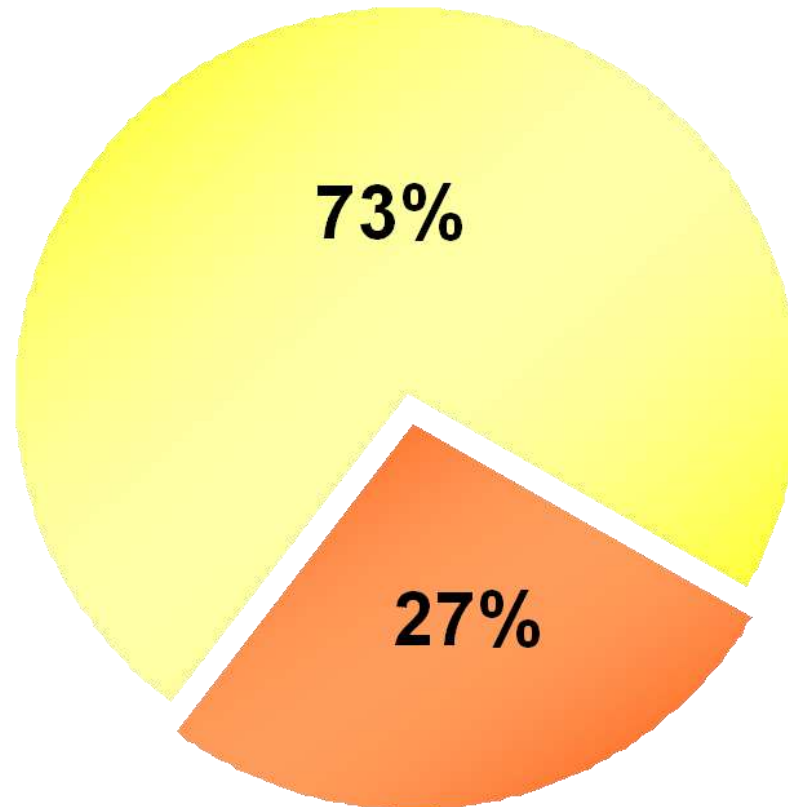


■ High

■ Borderline

■ Normal

Triglicéridos



■ High ■ Normal

Características clínicas y demográficas según el tipo de IP utilizado (n=52) promedio \pm desviación estándar

	AMP/fAMP (n=54)	ATZ (n=17)	LPV (n=97)	NFV (n=49)	RTV (n=52)	SQV (n=2)
# Males (%)*	31 (57.4)	5 (29.4)	50 (51.5)	30 (61.2)	52 (100)	2 (100)
Years old*	13.6 (\pm 2.5)	16.5 (\pm 1.5)	12.4 (\pm 4.0)	12.0 (\pm 3.9)	9.5 (\pm 1.9)	14.7 (\pm 0.2)
Weight* (kg)	42.3 (\pm 15.9)	55.6 (\pm 12.3)	42.7 (\pm 19.3)	28.9 (\pm 12.6)	28.6 (\pm 14.1)	29.3 (\pm 6.1)
CD ₄ %*	27.1 (\pm 10.9)	20.5 (\pm 9.9)	26.7 (\pm 8.4)	31.1 (\pm 8.5)	37.3 (\pm 2.8)	27.5 (\pm 3.5)
# Boosted ritonavir* (%)	37 (68.5)	8 (47.1)	97 (100)	0 (49)	0 (0)	2 (100)

Niveles de colesterol y uso de IP

análisis multivariado

Protease inhibitor	Borderline Total Cholesterol Adjusted OR (95% CI)	High Total Cholesterol Adjusted OR (95% CI)
Amprenavir† (n=54)	1.57 (0.81-3.04)	N/A
Atazanavir (n=17)	0.05 (0.01-0.38)^	N/A
Lopinavir (n=97)	N/A	0.99 (0.52-1.89)
Nelfinavir (n=49)	0.55 (0.29-1.04)#	0.31 (0.13-0.76)^
Ritonavir (n=52)	1.00 (0.44-2.24)	N/A

OR = Odds Ratio; CI= Confidence Interval; #=p<0.10; ^= p<0.05;

Colesterol - resultados

- **El uso de atazanavir disminuye el riesgo de presentar colesterol “borderline” (170-199)**
 - Consistente con la literatura existente.
- **El nelfinavir fué el IP menos asociado a elevación de colesterol total.**
 - Esta asociación ya se había reportado en 2 estudios en niños comparando RTV y NFV

Elevación de Triglicéridos

Protease inhibitor`	Elevated Triglyceride - Adjusted OR (95% CI)
Atazanavir (n=17)	0.18 (0.23-1.45)
Nelfinavir (n=49)	0.28 (0.11-0.70) [^]
Ritonavir (n=52)	1.52 (0.76-3.02)

OR= Odds ratio, CI = Confidence Interval; [^]= p<0.05

Asociación de hipercolesterolemia y el uso de ARV (IPs) en niños infectados con VIH: J. Acquir Immune Defic Syndr 47(5), 2008

- **Estudio prospectivo 2000-07 (PACTG219)**
- **2122 niños y jóvenes infectados por vía perinatal - sin evidencia de hipercolesterolemia al ingreso.**
- **Seguimiento a largo plazo y desarrollo de hipercolesterolemia (> 220 mg/dL)**
 - **Cox proportional hazards - medición de riesgo a desarrollar hipercolesterolemia**

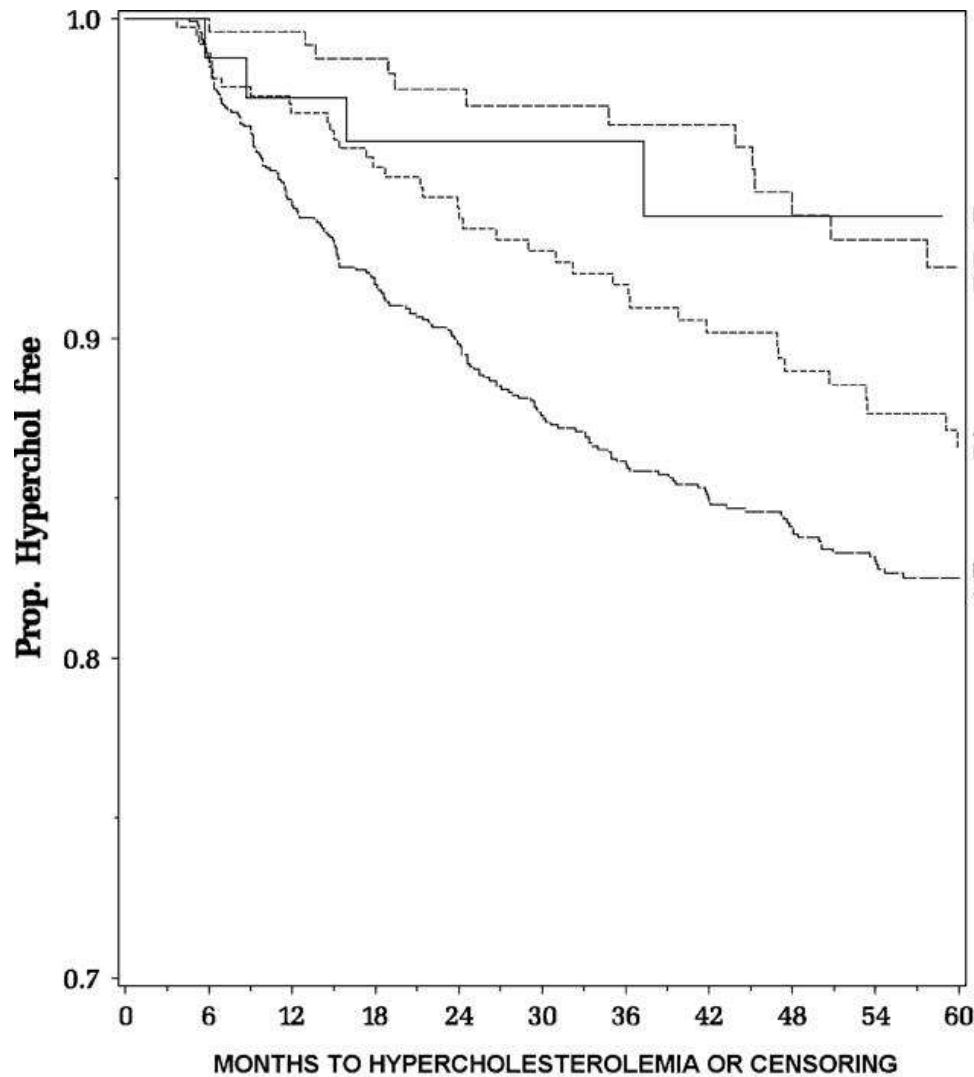
Tassiopoulus K, Williams PI,...Salazar JC in 219 study

Asociación de hipercolesterolemia y el uso de ARV (IPs) en niños infectados con VIH: J. Acquir Immune Defic Syndr 47(5), 2008

- **Hombres (48%)**
- **Edad promedio al ingreso: 9.2 años**
- **SIDA: 27%**
- **Uso de IP al ingresar al estudio**
 - 48% sin RT
 - 20% con RT
- **HAART con IP - 66%**
- **BMI < 20 (69%)**

Tassiopoulus K, Williams PI,...Salazar JC in 219 study

Estimated probability of remaining free of hypercholesterolemia, by baseline HAART regimen.



No ART

HAART no PI

ART no HAART

HAART + PI

BASELINE ART USE		CENSOR	COUNT	TOTAL	MEDIAN
—————	no ART	78	4	82	.
- - - - -	ART, no HAART	336	42	378	.
- - - - -	HAART, no PI	237	13	250	.
- - - - -	HAART + PI	1194	218	1412	.

Conclusiones del estudio

- **Hipercolesterolemia de base: 13%**
- **Desarrollo de hipercolesterolemia durante el estudio: 13%**
- **Incidencia: 3.4 casos x 100 personas año**
- **Análisis multivariado**
 - **IP + RTV 13.9 (6.7 - 28.6)**
 - **IP sin RTV 8.7 (4.2 - 17.9)**
 - **NNRTI 1.3 (1.04 - 1.7)**
 - **Carga viral elevada disminuye el riesgo?**

En Cali qué?

Alteraciones metabólicas en niños VIH positivos con terapia antirretroviral altamente efectiva en Cali, Colombia

López Pio, Caicedo Yolanda, Rubiano Luisa Consuelo,
Cortés Carlos Alberto, Valencia Ángelo, Ramírez Oscar,
Echeverri Lina María

Tabla 1. Características de los pacientes

Variables		n	%
Género	Masculino	22	57,1
	Femenino	16	42,9
	Total	38	100,0
Edad	Preescolares	3	7,9
	Escolares	24	63,2
	Adolescentes	11	28,9
	Total	38	100,0
	Esquemas TARGA	*AZT/3TC/LR	23
AZT/3TC/EFV		11	29,7
Otros		3	8,1
Total		37	100

*AZT= Zidovudina, 3TC =Lamivudina
LR=Lopinavir/Ritonavir, EFV =Efavirenz

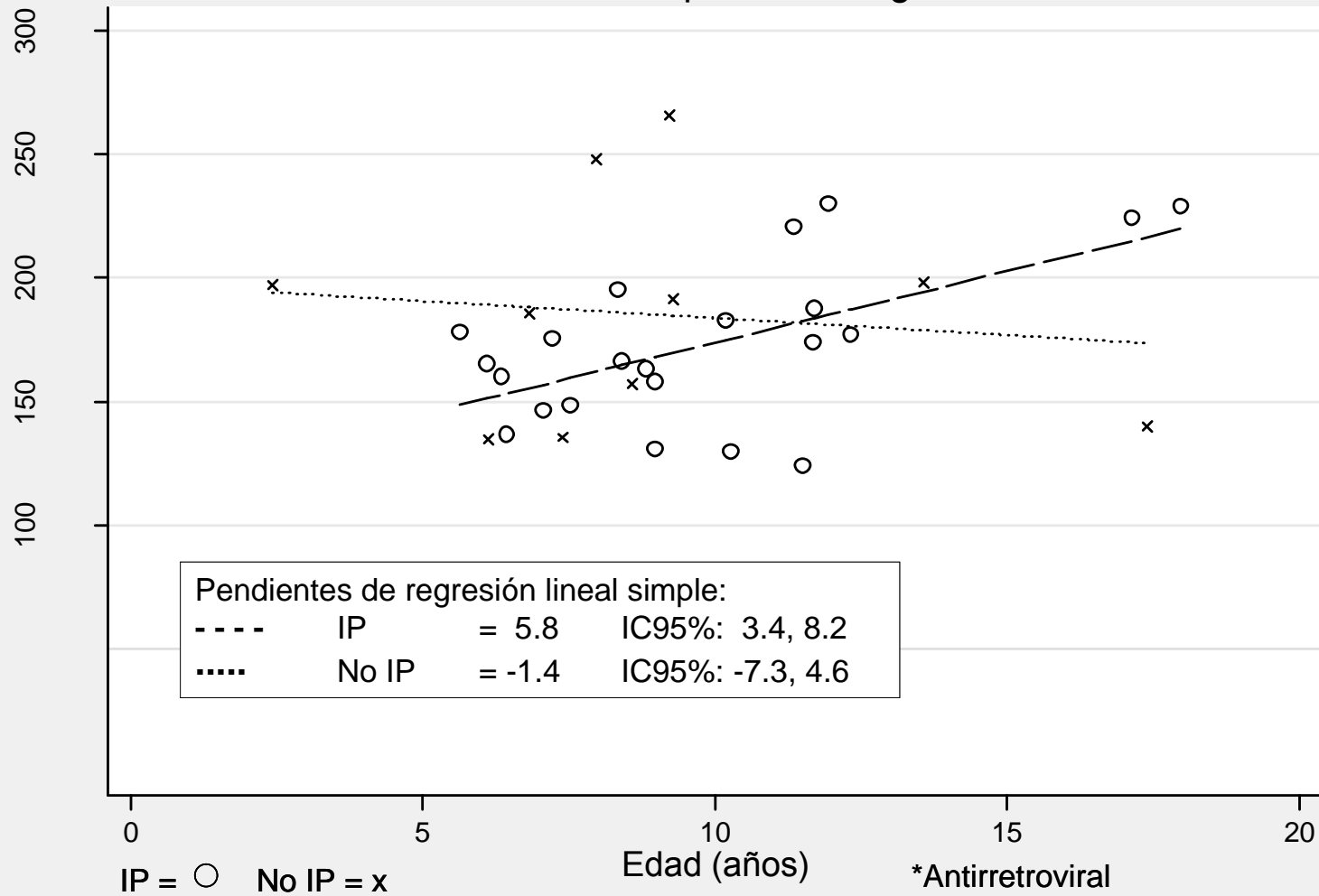
Tabla 2. Frecuencia de Dislipidemia, por Género

Niveles (mg/dL)		Hombres		Mujeres		Total			
		n	%	n	%	n	%	IC del 95%	
Triglicéridos	≥ 150	9/20	45,0	7/16	43,8	16/36	44,4	27,9	61,9
Colesterol	≥ 200	3/20	15,0	5/16	31,3	8/36	22,2	10,1	39,2
HDL	< 35	6/20	30,0	6/16	37,5	12/36	33,3	18,6	51,0
LDL	≥ 130	3/19	15,8	4/16	25,0	7/35	20,0	8,2	36,0
Glicemia	≥ 110	1/20	5,0	0/16	0,0	1/36	2,8	0,1	14,5

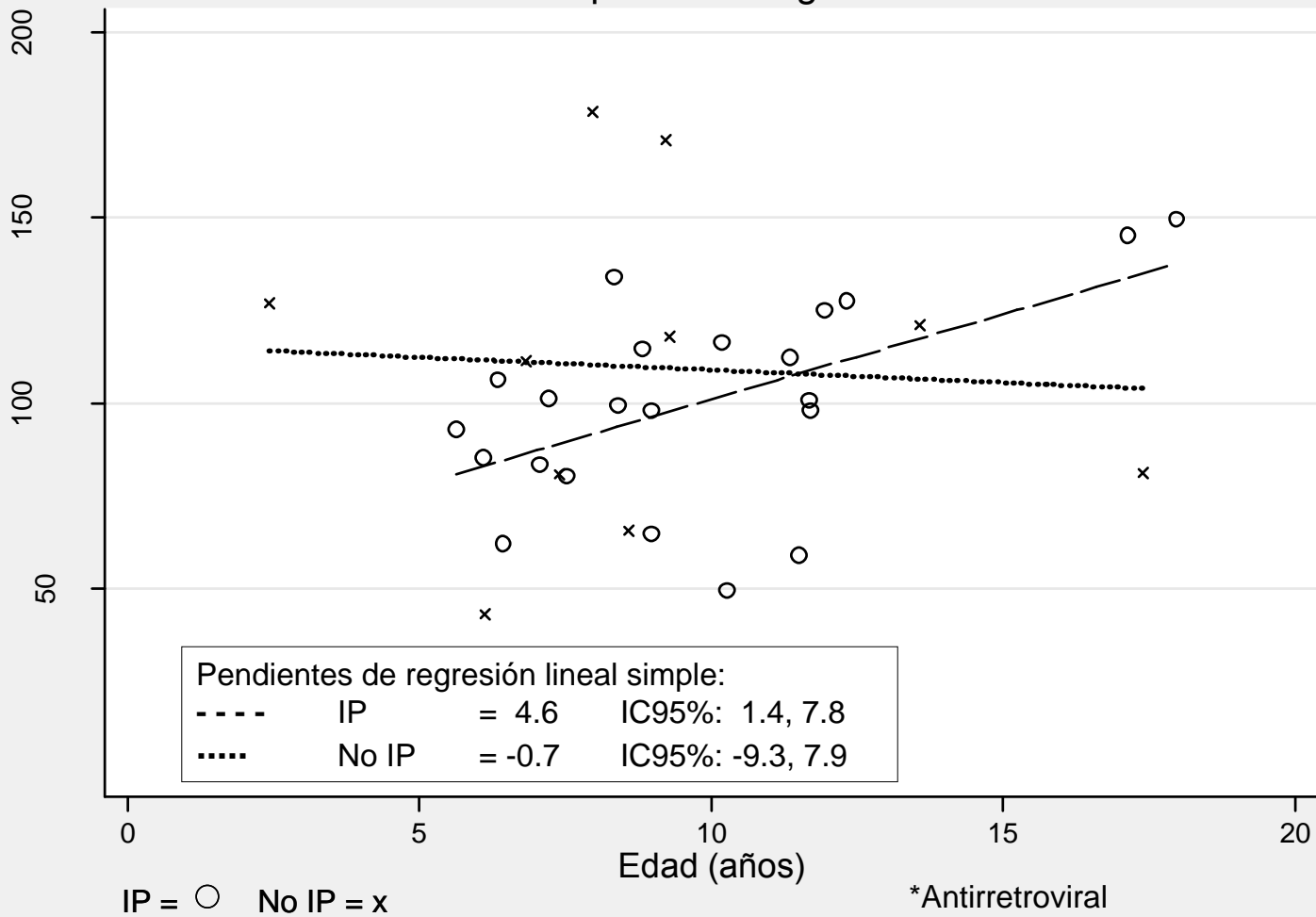
Tabla 3. Comparación entre la Prevalencia de Dislipidemia entre el Grupo Seropositivo y un Referente Poblacional

Niveles (mg/dL)		Hombres			Mujeres		
		Estudio	Cali (n=556)	Valor de P	Estudio	Cali (n=536)	Valor de P
		%	%		%	%	
Triglicéridos	≥ 150	45,0	1,8	<0,001	43,8	4,5	<0,001
Colesterol	≥ 200	15,0	8,6	0,559	31,3	12,9	0,079
HDL	< 35	30,0	4,5	<0,001	37,5	4,3	<0,001
LDL	≥ 130	15,8	9,9	0,651	25,0	10,8	0.171

Cambios del Colesterol Total por Edad según Tratamiento AR*



Cambios del cLDL por Edad según Tratamiento AR*



¿Qué podemos hacer?

Estudio Piloto IMPAACT

**Cuándo se deben usar
medicamentos para controlar la
hiperlipidemia en niños
infectados con VIH?**

¿Qué valor de LDLc se debe utilizar?

- **No existen guías claras para el manejo de las hiperlipidemias con estatinas en estos pacientes.**
- **Pocos de los niños VIH+ con colesterol elevado tienen LDLs por encima de 160 mg/dl.**
- **Muchos tienen niveles alrededor de 130 mg/dl (P1045)**

Guía de la Academia Americana de Pediatría

TABLE 1 Disease Stratification by Risk

	Risk Category	Rationale	Disease Process/Condition
Tier I	High risk	Manifest CAD <30 years of age: clinical/pathologic evidence	Homozygous FH Diabetes mellitus, type 1 Chronic kidney disease/end-stage renal disease Post-orthostatic heart transplantation Kawasaki disease with current coronary aneurysms
Tier II	Moderate risk	Accelerated atherosclerosis: pathophysiological evidence	Heterozygous FH Kawasaki disease with regressed coronary aneurysms Diabetes mellitus, type 2 Chronic inflammatory disease
Tier III	At risk	High-risk setting for accelerated atherosclerosis: epidemiological evidence	Post-cancer-treatment survivors Congenital heart disease Kawasaki disease without detected coronary involvement

CAD indicates coronary artery disease; FH, familial hypercholesterolemia.

Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Populations *Pediatrics* 2007;119:618-621

Guías de la Academia Americana de Pediatría para el manejo de las hiperlipidemias en niños

- **Tier II: Iniciar estatinas cuando los niveles de LDL ≥ 130 mg/dl**
- **Tier III: Iniciar estatinas con niveles LDL ≥ 160 mg/dl**
- **Presencia de 2 o más factores de riesgo reclasifica al paciente en un Tier de mayor riesgo**
 - **BMI $>95\%$ - cigarrillo**
 - **PA $>95\%$ - historia familiar**

¿Cuándo se deben utilizar estatinas?

- **Modificar factores asociados (mínimo 3 meses)**
 - Dieta
 - Ejercicio
 - Cambio de ARV
- **LDL-C \geq 160 mg/dL**
 - Ayunas x 2
 - En un período de 6 meses
- **LDL-C \geq 130 mg/dL con dos factores de riesgo adicionales**
 - **Obesidad: BMI > 95% sexo y edad**
 - **Cigarrillo: paciente o por segunda intención**
 - **Historia familiar de cardiopatía coronaria < 55 años**
 - **Hipertensión: sistólica o diastólica > 95% edad/sexo/altura.**

IMPAACT 1064

- **Atorvastatin (Lipitor) 10 mg o 20 mg VO una dosis diaria en la noche**
- **48 semanas recibiendo ARV**
- **Clínicamente estables**
- **Aun no se ha iniciado el reclutamiento de pacientes**

Alteraciones en la distribución de la grasa en niños VIH+

- **Lipodistrofia**
- **Lipohipertrofia**
- **Lipoatrofia**

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection
Supplement III - Pediatric Adverse Drug Effects, October 26, 2006

Lipodistrofia en niños

- **Cambios en la distribución de la grasa**
- **Reportada en 1-33% de niños infectados y quienes reciben ARV**
- **Disminución de la grasa subcutánea en zonas periféricas y/o cara**
- **Aumento en la grasa subcutánea o visceral**
- **Mezcla de las dos**

Lipohipertrofia en jóvenes adolescentes

- **Acumulación de grasa dorso-cervical “buffalo hump”**
- **Aumento de la grasa en tejidos viscerales**
- **Aumento marcado del diámetro abdominal en relación con las caderas**
- **Aumento del tamaño de los senos**

Manejo

- **No hay estudios en adolescentes infectados con VIH**
- **Cambio de ARV**
- **Dieta**
- **Ejercicio**
- **Apoyo psicológico**

**No existen diferencias entre el
Norte y el Sur**

Gracias!!