

Dislipemia y lipodistrofia en niños uruguayos VIH positivos en tratamiento antirretroviral

*Dra. Stella Gutiérrez**, *Lic. Myriam De León†*, *Dras. Leticia Cuñetti‡*,
Gabriela Gutiérrez§, *Lic. Verónica Giménez¶*, *Dr. Jorge Quian**

**Policlínica de Seguimiento de Niños VIH-SIDA del Centro Hospitalario Pereira Rossell.
Facultad de Medicina. Universidad de la República**

Resumen

La sobrevida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha mejorado con el tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Nuevos problemas han surgido, como la aparición de efectos adversos.

El objetivo del siguiente trabajo fue describir la prevalencia de lipodistrofia y dislipemia en niños infectados tratados y determinar si el estadio de la enfermedad y la duración del tratamiento se asocian con estas alteraciones.

Material y método: estudio descriptivo de corte transversal. Se definió lipoatrofia al niño con índice de masa corporal (IMC) normal y pliegue tricipital <5percentil (p) o mejillas hundidas, o ambos; lipohipertrofia al IMC normal y pliegue subescapular >90p o grasa de disposición central, o ambos; lipodistrofia combinada, la que incluye ambos tipos. Se definieron hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia a los valores >90p según tablas de referencia. Se clasificó la duración del tratamiento en menor e igual a cinco años y el estadio de la enfermedad. Los resultados se expresaron como porcentajes con sus intervalos de confianza de 95%. Se utilizó el test de χ^2 .

Resultados: se incluyeron 60 niños con una edad media de 6,8 años \pm 3,3. Trece presentaron lipodistrofia (21,7%, IC95%12,5-34,5) y 33 dislipemia (55%, IC95% 41,7-67,7). Ni la dislipemia ni la lipodistrofia se asociaron al estadio de la enfermedad. La dislipemia mixta predominó en los niños con cinco años o más de tratamiento a diferencia de la hipertrigliceridemia. La lipodistrofia no se asoció a la duración del tratamiento.

Conclusiones: la lipodistrofia y la dislipemia son alteraciones frecuentes. El monitoreo de los lípidos y de la composición corporal son imprescindibles para lograr niños más saludables.

Palabras clave: AGENTES ANTIRRETROVIRALES.
LIPODISTROFIA - epidemiología.
DISLIPIDEMIAS - epidemiología.
INFECCIONES POR HIV - quimioterapia.
NIÑO.

* Médico Pediatra, Prof. Agdo. de Pediatría.

† Licenciado en Nutrición, Prof. Adj. Nutrición Clínica.

‡ Médico, Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica.

§ Médico, Asistente de Laboratorio Clínico.

¶ Licenciado en Nutrición.

Correspondencia: Dra. Stella Gutiérrez

Bulevar Artigas 2524/101, CP 11600. Montevideo, Uruguay.

E-mail: maressol@chasque.apc.org

Recibido: 17/3/06.

Aceptado: 17/7/06.

Introducción

La sobrevida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha mejorado notablemente en los últimos años. Una de las principales razones es la utilización de los planes terapéuticos combinados con tres fármacos que incluyen los inhibidores de la proteasa. Con ellos se ha logrado disminuir la carga viral o llegar a niveles indetectables junto con la restauración inmunitaria.

En pediatría, el tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TAR) transformó también esta infección en una enfermedad crónica con aparición de nuevos desafíos y dificultades.

El adecuado cumplimiento del tratamiento depende del grado de aceptación de la enfermedad por el niño y su familia, de la adhesión al mismo, de la facilidad de administración de los fármacos y de la aparición de eventuales efectos adversos.

Dentro de estos, las alteraciones metabólicas y la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) se describen en la población pediátrica como las más frecuentes^(1,2).

Uno de los efectos más temibles a largo plazo, consecuencia de estas alteraciones en los niños tratados con TAR, es el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en la edad adulta⁽³⁾.

En Uruguay, desde 1990 la Policlínica de Seguimiento de niños VIH-SIDA del Centro Hospitalario Pereira Rossell se ocupa de la atención de los niños infectados. Desde 1998 se utiliza el triple plan constituido por zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y nelfinavir como primera opción de tratamiento. La policlínica es a su vez el Centro de Referencia Nacional para niños infectados por el VIH.

El objetivo del siguiente trabajo fue describir la prevalencia de lipodistrofia clínica y dislipemia en los niños infectados en tratamiento antirretroviral de alta eficacia y determinar si el estadio de la enfermedad y duración del tratamiento se asocian con estas alteraciones.

Material y método

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal con todos los niños infectados en tratamiento antirretroviral de alta eficacia con tres o más fármacos (dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa con un inhibidor de la proteasa o un inhibidor nucleosídico, otro no nucleosídico y un inhibidor de la proteasa). Se incluyeron los pacientes con un mínimo de seis meses de tratamiento y controlados en la Policlínica de Seguimiento VIH-SIDA del Centro Hospitalario Pereira Rossell desde julio de 2003 a julio de 2004. Se excluyeron los niños en tratamiento con corticoides sistémicos.

Se analizaron los siguientes indicadores antropométricos:

índice de masa corporal (IMC: peso/talla²), pliegue tricúspital (PT) y pliegue subescapular (PSE) según edad y sexo en tablas percentilares de referencia⁽⁴⁾. Se estandarizaron dos observadores que realizaron todas las mediciones de peso, talla, pliegues tricúspital y subescapular, aplicando las técnicas de medición según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁵⁾.

Para el diagnóstico de lipodistrofia se consideraron los indicadores antropométricos y el examen físico, definiendo lipodistrofia al niño con IMC normal y PT <5p o mejillas hundidas, o ambas, lipohipertrofia al niño con IMC normal y PSE > 90p o grasa de disposición central, o ambas, y lipodistrofia combinada, la que incluye ambos tipos.

Los instrumentos de medición utilizados fueron balanza de brazo, tallímetro y compás de precisión constante Holtain Skinfold Caliper (precisión 0,2 mm).

La concentración plasmática de lípidos se realizó mediante analizadores automáticos de química clínica por métodos enzimáticos con un ayuno de 10 a 12 horas. Se definió hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia a los valores por encima de 90p según las tablas de referencia para sexo y edad⁽⁶⁾.

En el control clínico se explicaba a los padres el objetivo del trabajo y se solicitaba su consentimiento verbal. En caso de aceptar, debían concurrir al siguiente control con el niño en ayunas. La extracción de sangre para el lipidograma coincidía con la de la carga viral y población linfocitaria trimestrales.

Se clasificó la duración del tratamiento antirretroviral en menor y mayor o igual a cinco años y el estadio de la enfermedad al momento de la extracción⁽⁷⁾.

Los resultados se expresaron como porcentajes con sus respectivos IC95%. Se aplicó el test de χ^2 para la asociación entre variables y comparación de proporciones. Se utilizó el programa Epi Info versión 6.04.

Resultados

De los 88 niños infectados, 60 cumplieron los criterios de inclusión con una edad media de $6,8 \pm 3,3$ años (mediana de 7 años, rango entre 1 y 15 años). Todos adquirieron la infección por transmisión vertical.

Dieciocho niños (30%) presentaban categorías N1 y A1, 14 (23%) categoría N2 y A2 y el resto (47%) categorías clínicas B2, B3, C2 y C3.

El triple plan utilizado fue AZT, 3TC y nelfinavir para la totalidad de los niños con cambio de fármacos a lo largo del tratamiento por fallo terapéutico para 28% de los mismos.

De los 60 niños, 27 recibieron antirretrovirales por cinco años o más.

Se registraron 13 niños con lipodistrofia (21,7%) (IC 95%: 12,5-34,5): siete con lipoatrofia, cuatro con hipertrofia y dos combinada (figura 1).

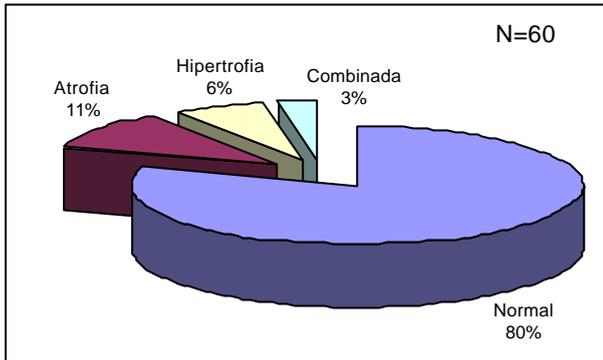


Figura 1. Alteraciones de la distribución corporal en niños tratados con antirretrovirales

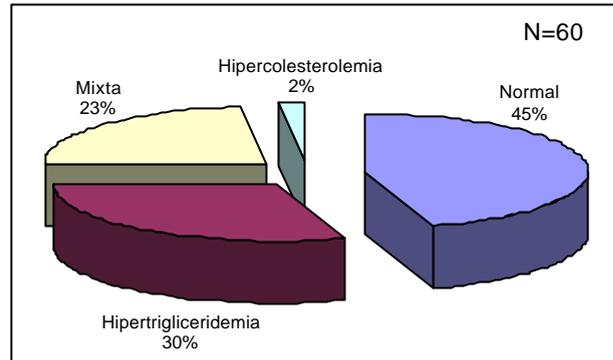


Figura 2. Metabolismo lipídico en niños tratados con antirretrovirales

Un total de 33 niños presentaron dislipemia (55%) (IC95%: 41,7-67,7): 18 con hipertrigliceridemia, 14 con dislipemia mixta y uno con hipercolesterolemia aislada (figura 2).

De los 13 niños con lipodistrofia, siete presentaban, además, dislipemia.

De los 28 niños con estadio B y C (2 y 3) cinco presentaron lipodistrofia y 15 dislipemia. Ni la dislipemia ni la lipodistrofia se asociaron con el estadio de la enfermedad. De los 27 niños tratados por cinco años o más, diez presentaron dislipemia mixta, ocho hipertrigliceridemia y cinco lipodistrofia; de los tratados por menos de cinco años, cuatro dislipemia mixta, diez hipertrigliceridemia y ocho lipodistrofia. Los niños tratados por cinco años o más presentaron mayor dislipemia mixta que los de menor tratamiento ($p=0,02$) a diferencia de la hipertrigliceridemia ($p>0,05$) (figura 3). La presencia de lipodistrofia no se asoció a la duración del tratamiento antirretroviral ($p>0,05$).

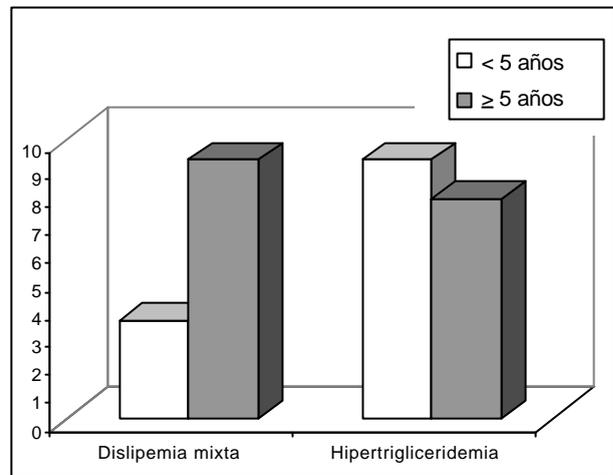


Figura 3. Alteraciones del metabolismo lipídico y duración del tratamiento antirretroviral

Discusión

El síndrome de lipodistrofia está constituido por alteraciones en la distribución de la grasa corporal (lipodistrofia) y alteraciones metabólicas (dislipemias y resistencia a la insulina). La presentación de cada una de ellas por separado o en combinación ocurrirá en algún momento del tratamiento con un espectro variable de intensidad y dependiendo, a su vez, de otras variables tales como la susceptibilidad genética y factores exógenos como tipo de alimentación y estilo de vida del niño⁽¹⁾. Las primeras descripciones de lipodistrofia y alteraciones metabólicas datan de 1998 para adultos⁽⁸⁾ y de 2000 para niños⁽⁹⁾.

La lipodistrofia presente en 21,7% de estos niños coincide con lo descrito en otras series donde se utilizaron tanto métodos clínicos antropométricos como paraclínicos (densitometría o resonancia magnética nuclear)^(9,10). Las descripciones con gran número de casos, como la del Grupo Pediátrico Europeo de Lipodistrofia con 477 niños

con una mediana de edad de 9,78 (3-18 años), también encontró lipodistrofia en 26% de los casos con un intervalo de confianza de 95% entre 22% y 30%⁽¹¹⁾. El promedio de edad de los niños es siempre mayor que el referido por nosotros. Dadas las modificaciones en la distribución corporal características de la etapa puberal, es difícil interpretar en el grupo etario mayor de 10 años si los cambios resultantes son exclusivos del tratamiento antirretroviral o de la propia pubertad. Los niños controlados en este trabajo tienen una mediana de 7 años, por lo que la probabilidad de cambios secundarios al desarrollo puberal es alejada. El IMC relaciona el peso con la talla de un individuo y se correlaciona con la masa grasa. La medición de los pliegues en función de la edad y el sexo permite conocer la distribución corporal de la grasa subcutánea. La combinación de ambos indicadores facilita la identificación de las alteraciones de la distribución corporal de manera sencilla, económica y no invasiva para el paciente. Si a los dos métodos anteriores se agrega la identificación de los signos característicos de la lipodistrofia, el diag-

nóstico de la misma es más exacto. La densitometría cuantifica los compartimentos de grasa y músculo permitiendo estimar la distribución grasa e informa sobre la distribución de grasa regional⁽¹⁾. La tomografía computarizada y la resonancia nuclear magnética discriminan sobre grasa subcutánea y visceral. Los pacientes con lipodistrofia tienen un aumento de la grasa visceral. Brambilla y colaboradores describieron mediante la clínica, la densitometría y la resonancia nuclear magnética las anomalías de la distribución grasa que presentan los niños infectados con y sin lipodistrofia comparado con población control y, por otro lado, la mayor cantidad de tejido adiposo intraabdominal presente en los niños con lipodistrofia a diferencia de los que no la tienen y de la población control no infectada⁽¹²⁾. En adultos el aumento de grasa visceral se asocia con aumento del riesgo cardiovascular y resistencia a la insulina^(3,13,14). En niños, no existen datos aún sobre un compromiso a corto o largo plazo. Si bien el diagnóstico exacto de aumento de grasa visceral es de resorte imagenológico, la presencia de lipodistrofia junto a la aparición de las dislipemias alerta al equipo de salud sobre la probabilidad de acumulación de grasa central.

La lipodistrofia no se asoció en estos niños a la duración del tratamiento antirretroviral igual o mayor a cinco años ni a los estadios B y C de la enfermedad. Sin embargo, el Grupo Pediátrico Europeo de Lipodistrofia describe la asociación con estadio C y tratamiento igual o mayor a seis años⁽¹¹⁾.

La dislipemia también es una alteración presente en la infección por el VIH. Mientras que por la propia infección se produce una disminución del colesterol plasmático seguido en la evolución de un aumento de los triglicéridos, el tratamiento antirretroviral aumenta gradualmente el colesterol persistiendo el aumento de los triglicéridos⁽¹⁴⁾. Las cifras descriptas de dislipemia en diferentes trabajos oscilan entre 13% a 73%^(9,15-17). En los niños uruguayos, el porcentaje de la misma fue de 55% (IC 95% 41,7-67,7). Es una cifra alta si recordamos que la edad de los mismos tiene una mediana de 7 años a diferencia del resto de trabajos con medianas o promedios de edad más elevados. La alteración más frecuente fue la hipertrigliceridemia seguida de la dislipemia mixta, es decir, no sólo hipertrigliceridemia sino también hipercolesterolemia asociada. Es interesante destacar que mientras que los niños con menos de cinco años de tratamiento antirretroviral presentan hipertrigliceridemia como trastorno principal, los niños con cinco años o más de tratamiento mantienen este trastorno pero agregan un aumento significativo del colesterol. Si bien se sabe que los lípidos y en especial el colesterol intervienen en procesos defensivos como ser la estimulación de la función y proliferación linfocitarias, el aumento del mismo plantea nuevos problemas a una edad temprana de la vida^(18,19). No hay estudios prospectivos que mues-

tren el resultado a largo plazo de estas alteraciones. Bonnet y colaboradores estudiaron el grosor arterial y la función endotelial en 49 niños infectados (34 tratados y 15 sin tratamiento) y encontraron una disfunción vascular y un aumento de la rigidez arterial con disminución de la distensibilidad, no relacionada a la presencia simultánea de dislipemia ni a la duración del tratamiento⁽²⁰⁾. Es difícil precisar en qué medida la inflamación crónica debida al propio VIH, el tratamiento antirretroviral o los clásicos factores de riesgo cardiovascular contribuyen al daño endotelial^(21,22). La dislipemia es un factor de riesgo modificable para aterosclerosis. Lesiona el endotelio vascular hasta que se constituye la placa de ateroma. El objetivo del tratamiento es la prevención primaria y secundaria de la aterosclerosis y sus complicaciones⁽¹³⁾. Desde 2004, las guías europeas para el tratamiento del niño infectado por el VIH aconsejan el control anual con lipidograma⁽²³⁾. Los niños infectados muchas veces son complacidos en su entorno con dieta rica en grasas saturadas, azúcares refinados y exceso de sodio, de gran agrado para ellos dada la propaganda masiva que reciben. Otros son sedentarios por su propia personalidad o por la sobreprotección del entorno. El consejo nutricional y el cambio en el estilo de vida pueden enlentecer e incluso retroceder la hipercolesterolemia y la aterogénesis⁽¹³⁾. Los hipolipemiantes se reservan para aquellos niños mayores de 10 años cuando el tratamiento higiénico-dietético no alcanza por un período de seis a 12 meses para disminuir las cifras de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia muy elevadas y existen, además, factores de riesgo cardiovascular como historia familiar de dislipemia, hipertensión, obesidad, diabetes e inactividad física asociadas⁽²⁴⁾.

A nivel nacional, en un estudio realizado por la Dra. Vacarezza y colaboradores en 80 adultos infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral, las cifras halladas de dislipemia ascendían a 35%⁽²⁵⁾.

No se estudió en esta oportunidad la resistencia a la insulina ya que en un trabajo realizado previamente por los autores no se encontró ninguna alteración en los valores de insulina basal y poscarga de glucosa ni alteración en la curva de tolerancia a la glucosa en 40 niños infectados en tratamiento antirretroviral⁽²⁶⁾. Sin embargo, Amaya y colaboradores⁽¹⁷⁾ describieron tres casos con resistencia a la insulina de 40 niños estudiados con un promedio de edad de 13 años, y Beregszaszi y colaboradores⁽¹⁵⁾ describieron 13 casos de 130 niños con una mediana de edad de 10 años.

En cuanto al estadio de la enfermedad, casi la mitad de los niños pertenecían a las categorías clínicas B y C con compromiso moderado o severo de la inmunidad. Sin embargo, no hubo asociación entre esto y la presencia de dislipemia. Para el Grupo Europeo de Lipodistrofia, el estadio C de la enfermedad se asoció a hipertrigliceridemia

exclusivamente⁽¹¹⁾.

Beregszaszi y colaboradores, en un seguimiento de niños durante un período de dos años, no encontraron modificaciones de la distribución corporal ni metabólicas al cabo de ese período, lo que sugiere que una vez que se producen los cambios pueden estabilizarse posteriormente⁽¹⁵⁾.

No todos los pacientes con lipodistrofia presentan dislipemia. Ambas son manifestaciones del síndrome de lipodistrofia que puede expresarse de diferentes maneras. Están metabólicamente relacionadas si bien la fisiopatología de esta asociación es desconocida.

Conclusiones

La lipodistrofia y la dislipemia son alteraciones frecuentes en el curso del tratamiento antirretroviral. La duración del tratamiento mayor o igual a cinco años se asocia exclusivamente con la presencia de dislipemia mixta (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). Dada su prevalencia, antes de iniciar el tratamiento o en el curso del mismo se deben evaluar los antecedentes familiares y personales de hipertensión arterial, diabetes y dislipemia. La evaluación clínica en búsqueda de lipodistrofia y el lipidograma, una o dos veces por año, junto al consejo nutricional en cada control pediátrico deben formar parte de la evaluación del paciente infectado para lograr niños más saludables.

Summary

Background. Survival of HIV infected patients has improved with Highly Active Anti-Retroviral Therapy but adverse effects have come out.

Our aim is to describe lipodystrophy and dyslipidemia in HIV infected children under treatment; and to lipodystrophy - dislipidemia/stage of disease - length of treatment.

Methods. The transversal descriptive study defines lipoatrophy as infant with normal body mass index (BMI/IMC) and tricipital skin-fold thickness < 5p or sunken cheeks or both; lipohypertrophy as normal body mass index and subscapular skin-fold > 90p or central fat disposition; combined lipodystrophy when both are present. Hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia were defined as > 90p according to tables of reference.

Length of treatment was classified as ≤ 5 years and stage of disease.

Results were expressed as percents, CI 95%. We used the χ^2 test.

Results. Sixty children aged 6.8 ± 3.3 years were included in the study. Lipodystrophy was seen in 13 (21.7%, CI 95% 12.5-34.5) and dyslipidemia in 33 (55%, CI 95%

41.7-67.7). Neither dyslipidemia nor lipodystrophy were associated with stages of the disease. Combined dyslipidemia was predominant in children under at least 5 years of treatment, which was different in cases of hypertriglyceridemia. Lipodystrophy was not associated with length of treatment.

Conclusions. Lipodystrophy and dyslipidemia are frequent alterations. Lipid monitoring and body composition are essential to bring up healthier children.

Résumé

La survie des patients infectés par VIH s'est améliorée avec le traitement antirétroviral à haute efficacité. De nouveaux problèmes ont apparus, tels que les effets adverses.

Le but de ce travail est de décrire la prévalence de lipodystrophie et dislipémie chez des enfants infectés traités et de déterminer si le stade de la maladie et la durée du traitement s'associent à ces troubles.

Matériel et méthode: description de coupe transversale. On définit lipoatrophie à l'enfant ayant un IMC normal et pli tricipital <5 percentile (p) ou joues creuses, ou les deux; lipohypertrophie au IMC normal et pli sous-scapulaire >90p ou graisse à disposition centrale, ou les deux; lipodystrophie combinée, celle qui inclut les deux types. On définit hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie aux valeurs >90p selon des tables de référence. On a classé la durée du traitement à ≤ 5 ans et le stade de la maladie. Les résultats sont exprimés en pourcentages avec leurs intervalles de confiance de 95%. On a utilisé le test χ^2 .

Résultats: on a inclus 60 enfants de $6,8$ ans (moyenne $\pm 3,3$). 13 ont présenté lipodystrophie (21,7%, IC 95% 12,5-34,5) et 33 dislipémie (55%, IC 95% 41,7-67,7). Aucune des deux n'a été associée au stade de la maladie. Chez les enfants à 5 ans ou plus de traitement, la dislipémie a prédominé, contrairement à la hypertriglycéridémie. La lipodystrophie n'a pas été associée à la durée du traitement.

Conclusions: La lipodystrophie et la dislipémie sont des troubles fréquents. Le monitoring des lipides et de la composition corporelle sont indispensables pour avoir des enfants plus sains.

Resumo

A sobrevivência dos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) melhorou com o tratamento anti-retroviral de alta eficácia. Novos problemas apareceram como o surgimento de efeitos adversos.

O objetivo deste trabalho foi descrever a prevalência de lipodistrofia e dislipemia em crianças infectadas tratadas e determinar se a fase da patologia e a duração do tratamento estão associadas com essas alterações.

Material e método: estudo descritivo transversal. Definiu-se como lipoatrofia a criança com índice de massa corporal (IMC) normal e espessura da dobra de tríplices <5 percentil (p) ou atrofia facial, ou ambos; lipohipertrofia a IMC normal e espessura da dobra subescapular > 90 p ou gordura central, ou ambos; lipodistrofia combinada, a que inclui ambos tipos. Foram definidas como hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia aos valores >90p segundo tabelas de referência. A duração do tratamento foi classificada como ≤ a cinco anos e ao estágio da doença. Os resultados foram estabelecidos como porcentagens com intervalos de confiança de 95%. Empregou-se o teste de χ^2 .

Resultados: Foram incluídas 60 crianças com idade média de 6,8 anos ± 3,3. Treze apresentaram lipodistrofia (21,7%, IC95% 12,5-34,5) e 33 dislipemia (55%, IC95% 41,7-67,7). Nem a dislipemia nem a lipodistrofia foram associadas ao estágio da doença. A dislipemia mixta predominou nas crianças com cinco ou mais anos de tratamento o que não foi observado na hipertrigliceridemia. A lipodistrofia não foi associada à duração do tratamento.

Conclusões: a lipodistrofia e a dislipemia são alterações frequentes. O monitoramento dos lipídeos e da composição corporal são imprescindíveis para que as crianças tenham melhores condições de saúde.

Bibliografía

1. Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 77-84.
2. Wedekind C, Pugatch D. Lipodystrophy syndrome in children infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 2001; 21(7): 861-6.
3. Friis Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349(21): 1993-2003.
4. Hernández M, Castellet J, Narvaiza J, Rincón J, Ruiz I, Sánchez E. *Curvas y tablas de crecimiento*. Madrid: Garzi, 1988.
5. Lhoman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign: Human Kinetics, 1988.
6. American Academy of Pediatrics. **National Cholesterol Education Program**. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89(3 Pt 2): 525-84.
7. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR Recomm Rep* 1994; 43(RR-12):1-10.
8. Miller KK, Daly PA, Sentochnik D, Doweiko J, Samore M, Basgoz NO, et al. Pseudo-Cushing's syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 68-72.
9. Jaquet D, Lévine M, Ortega-Rodríguez E, Faye A, Polak M, Vilmer, et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS* 2000; 14: 2123-8.
10. Arpadi SM, Cuff PA, Horlick MB, Kotler DP, Wang J. Changes in regional body fat and serum triglycerids and cholesterol in HIV infected children. *Antivir Ther* 2000; 5 (Suppl 5): 14.
11. European Paediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS* 2004; 18(10): 1443-51.
12. Brambilla P, Bricalli D, Sala N, Renzetti F, Manzoni P, Vanzulli A, et al. Highly active antiretroviral-treated HIV-infected children show fat distribution changes even in absence of lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15: 2415-22.
13. Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis. **Sociedad Uruguaya de Cardiología**. 1er. Consenso Nacional de Aterosclerosis, 2004. Recomendaciones para la Prevención y el Tratamiento de la Aterosclerosis. Obtenido de: enbwww.fnr.gub.uy/web2002/noticias/CONSENSO%20.pdf (Consulta: 10 dic 2005)
14. Currier J. Managing metabolic issues and cardiovascular risk in HIV-infected patients. *Clinical Care Options*; 2005. Obtenido de: <http://clinicaloptions.com/hiv/treatment%20updates.aspx> (Consulta: 10 dic 2005).
15. Beregszaszi M, Dollfus C, Levine M, Faye A, Deghmoun S, Bellal N, et al. Longitudinal evaluation and risk factors of lipodystrophy and associated metabolic changes in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(2): 161-8.
16. Farley J, Gona P, Crain M, Cervia J, Oleske J, Seage G, et al. Prevalence of elevated cholesterol and associated risk factors among perinatally HIV-infected children (4-19 years old) in Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219C. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4): 480-7.
17. Amaya RA, Kozinetz CA, McMeans A, Schwarzwald H, Kline MW. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 405-10.
18. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(5): 1045-52.
19. Hansson GK, Berne G. Atherosclerosis and the immune system. *Acta Paediatr Suppl* 2004; 446: 63-9.
20. Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, Bellal N, Blanche S. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS* 2004; 18(7): 1037-41.
21. Saves M, Chene G, Ducimetiere P, Lepout C, Le Moal G, Amouyel P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 292-8.
22. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004; 109(13): 1603-8.
23. Sharland M, Blanche S, Castelli G, Ramos J, Gibb DM. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy, 2004. *HIV Med* 2004; 5 (Suppl 2): 61-86.
24. Nielsen K. Management of Dyslipidemias in HIV-Infected Children on HAART. Obtenido de: <http://www.medscape.com/viewarticle/489201> (Consulta: dic 2004).
25. Vacarezza M, Vázquez R, Savio E. Alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes infectados por VIH. *Rev Méd Urug* 2003; 19(1): 45-52.
26. Gutiérrez S, Cuñetti L, De León M, Giménez V, Gutiérrez G, Quian J. Metabolic complications and lipodystrophy in HIV infected children receiving highly active antiretroviral therapy (HAART). (Abstract WePeB5884) International AIDS Conference, 15 (Bangkok, Thailand, 11-16 jul 2004).