

Papel del TNF- α , óxido nítrico y marcadores de progresión en el estado nutricional de niños con infección vertical por VIH-1

S. Resino^a, J.M.^a Bellón^a, J. González Nicolás^a, M.^aL. Navarro^b y M.^aA. Muñoz Fernández^a

^aLaboratorio de Inmunobiología Molecular. ^bSección de Infecciosas-Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

(An Esp Pediatr 2001; 54: 450-457)

Objetivo

Evaluar la asociación entre los marcadores de progresión clínica y el estado nutricional de niños infectados verticalmente por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Material y métodos

Se realizó un estudio antropométrico en 34 niños infectados por el VIH. Las subpoblaciones celulares se realizaron por citometría de flujo. La carga vírica (CV) se cuantificó mediante un ensayo molecular estándar comercial. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el óxido nítrico (NO) se cuantificaron por técnicas de enzimoimmunoanálisis (ELISA).

Resultados

ZP (Z peso), ZT (Z talla), ZIQ (Z índice de Quetelet), ZPT (Z pliegue tricípital), ZPB (Z perímetro del brazo), ZPC (Z perímetro cefálico) e índice nutricional de McLaren tuvieron una asociación negativa con la CV. La asociación del porcentaje CD4⁺ con estos parámetros antropométricos fue de signo positivo, pero más débil que para la CV. Los niños con CV > 5 log₁₀ obtuvieron valores más altos de TNF- α , además de los valores antropométricos más bajos. Los niños infectados por el VIH con CV > 5 log₁₀ tuvieron valores significativamente más altos de TNF- α y NO que los niños CV < 5 log₁₀. Los niños infectados por el VIH con tratamiento antirretrovírico tuvieron valores de TNF- α y NO inferiores a los niños no tratados. Los valores de TNF- α y NO fueron significativamente más altos en los niños infectados por el VIH que en los niños del grupo control.

Conclusiones

Nuestros datos muestran una asociación entre las variables antropométricas que indican el estado nutricional del niño infectado por el VIH y los marcadores de progresión de la enfermedad utilizados por lo habitual en la práctica clínica (porcentaje CD4⁺ y CV). Además el TNF- α y el NO desempeñan un papel muy importante en el estado nutricional y en las alteraciones neurológicas de estos niños.

Palabras clave:

VIH. Niños. Carga vírica. Linfocitos T CD4⁺. TNF- α . Óxido nítrico. Peso. Talla.

ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR- α , NITRIC OXIDE AND MARKERS OF CLINICAL PROGRESSION IN THE NUTRITIONAL STATUS OF CHILDREN WITH VERTICALLY-ACQUIRED HIV-1 INFECTION

Objective

To study the correlation between the immunologic and virologic markers of clinical progression and the nutritional status of children with vertically acquired HIV-1 infection.

Material and methods

We performed an anthropometric study in 34 HIV-1 infected children. T cell subpopulations were analyzed by flow cytometry. Viral load (VL) was quantified by a standard commercial molecular assay. Tumor necrosis factor (TNF- α) and nitric oxide (NO) concentrations were quantified by enzyme immunoassay.

Este trabajo se ha realizado con financiación del Programa Nacional de Salud (SAF 99-0022), Fondo de Investigación Sanitaria (00/0207) de la Comunidad de Madrid, la Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España (3008/99) y Bristol-Myers, S.A. (Grupo Bristol-Myers Squibb).

Correspondencia: Dra. M.^aA. Muñoz Fernández.
Laboratorio de Inmunobiología Molecular.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid.
Correo electrónico: Mmunoz@cbm.uam.es

Recibido en octubre de 2000.

Aceptado para su publicación en enero de 2001.

Results

Z-weight, Z-height, Z-Quetelet index, Z-tricipital pleat, Z-arm perimeter, Z-cephalic perimeter, and McLaren's nutritional index were negatively correlated with VL. These anthropometric parameters were positively correlated with the percentage of CD4+ T lymphocytes but the correlation between these parameters and VL was lower. HIV-1 infected children with a VL > 5 log₁₀ showed higher TNF-α and NO concentrations and lower anthropometric scores. TNF-α and NO concentrations were significantly higher in HIV-1 infected children with a VL > 5 log₁₀ than in those with a VL < 5 log₁₀. TNF-α and NO concentrations were significantly lower in HIV-1 infected children undergoing antiretroviral treatment than in untreated HIV-1 infected children. TNF-α and NO concentrations were significantly higher in the HIV-1 infected children than in the control group.

Conclusions

Our data suggest an association between anthropometric characteristics indicating the nutritional status of HIV-1 infected children and immunologic and virologic markers of clinical progression (percentage of CD4+ T lymphocytes and VL). Moreover, TNF-α and NO play a significant role in the nutritional status and neurological alterations of these children.

Key words:

HIV-1. Children. Viral load. CD4+ T lymphocyte. Tumor necrosis factor-α. Nitric oxide. Weight. Height.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) está asociada a malnutrición, que induce un descenso de la calidad de vida, una disminución de las funciones sociales, una pérdida de funciones musculares y, consiguientemente, un incremento de la morbilidad y la mortalidad¹. En la infección pediátrica por el VIH se ha descrito una pérdida en la velocidad de crecimiento, caracterizada por menor peso y talla, que aumentan el riesgo de muerte². La anorexia, la pérdida de peso y la caquexia progresiva son factores comunes a la progresión de la enfermedad por el VIH y también están altamente correlacionadas con la mortalidad³. Por otra parte, es un hecho bien conocido que el estado nutricional del niño afecta además de la maduración del sistema nervioso central y crecimiento físico, a la función inmunitaria, tanto celular como humoral y, en este sentido, se han podido constatar las influencias que ejercen ciertos nutrientes específicos sobre la producción de anticuerpos, la función fagocitaria celular, los valores de complemento y la función de los linfocitos T⁴.

La malnutrición relacionada con la infección por el VIH tiene un origen multifactorial⁵, incluyendo el descenso en la ingesta de nutrientes, las deficiencias metabólicas debido a la actividad de citocinas y diarreas, los efectos secundarios de los antirretrovíricos y los efectos catabólicos de las infecciones oportunistas. Así pues, la inmuno-

supresión que induce la malnutrición⁶ empeora la inmunodeficiencia relacionada con el VIH⁴. Esta malnutrición acabará presentándose en el niño infectado por el VIH a menos que se lleve a cabo un riguroso seguimiento nutricional. Por ello, la valoración del estado nutricional, seguida de una intervención dietético-nutricional precoz y apropiada, resulta útil en todos los niños infectados por el VIH. Así, en los niños sintomáticos podrían evitar la pérdida de peso y las carencias nutricionales documentadas en fases más tardías de la enfermedad: pérdida de masa corporal, reducción de las medidas del pliegue tricípital y circunferencia del brazo, reducción de la tasa de proteínas viscerales (albúmina, prealbúmina, transferrina y proteína ligada al retinol), alteraciones lipídicas y deficiencias de vitaminas y minerales, algunas de ellas relacionadas con el tiempo de supervivencia⁷. En los niños asintomáticos, los consejos nutricionales estarían encaminados a mejorar el estado nutricional, preservar la masa corporal magra y prevenir las deficiencias nutricionales. En este aspecto, se han publicado estudios que demuestran cambios metabólicos, cuando hay valores bajos de ciertos nutrientes en niños asintomáticos que pueden afectar el sistema inmunológico^{7,8}.

El virus o los productos víricos incrementan la producción de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α], interleucina [IL-6, IL-1])⁹ y ciertas citocinas, incluido el TNF-α, pueden incrementar la replicación vírica^{10,11} estableciendo a un círculo vicioso que acelera el curso de la infección. Los valores séricos de TNF-α aumentan con la progresión de la enfermedad, acelerando la destrucción de los linfocitos T CD4+ al potenciar la replicación del VIH¹¹⁻¹³. Nuestro grupo ha encontrado correlación positiva entre la carga vírica (CV) alta en niños infectados por el VIH y concentraciones plasmáticas elevadas de TNF-α y molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1)^{11,14}, lo cual indica que existe una correlación entre la activación inmune y el grado de replicación del VIH.

El óxido nítrico (NO) es una molécula producida por muchos tipos celulares¹⁵⁻¹⁷ y tiene un papel central en la activación de los linfocitos, aumentando la secreción de TNF-α y la translocación del factor nuclear NF-κB al núcleo¹⁸. Además, se ha descrito la existencia de una correlación positiva entre CV alta y valores elevados de NO en pacientes infectados por el VIH¹⁹, que puede conducir a una inactivación de los linfocitos y a la inducción de inmunosupresión persistente²⁰.

Desde los primeros casos de infección por el VIH se observó que la progresión clínica de la enfermedad se asociaba a una alteración del estado nutricional. Aunque se han realizado numerosos estudios sobre la inmunología y la virología de esta enfermedad, son pocos los que se refieren a las alteraciones nutricionales, siendo más escasos en los niños. El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar el efecto de la infección perinatal por el VIH so-

bre el estado nutricional y el crecimiento somático de niños representado por distintas características antropométricas: peso, talla, índices nutricionales, pliegue tricipital, pliegue subescapular, perímetro del brazo y perímetro cefálico y el papel que sobre estos parámetros antropométricos desempeñan los marcadores inmunológicos (porcentaje CD4+ y porcentaje CD8+) y virológicos (CV) utilizados habitualmente en el seguimiento clínico del niño VIH y otros marcadores en investigación (TNF- α y NO).

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se realizó un estudio transversal en 34 niños infectados por el VIH que acudieron en el período comprendido entre octubre de 1993 y marzo de 1995 a la consulta de Inmunopediatría del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Se estudió la posible asociación entre distintas características antropométricas: peso, talla, índice de Quetelet, pliegue tricipital, pliegue subescapular, perímetro del brazo, perímetro cefálico e índice nutricional de McLaren y los marcadores utilizados habitualmente en la práctica clínica para el seguimiento de los niños infectados por el VIH (porcentajes de CD4+, CD8+ y CV). También se investigó si el TNF- α y el NO influyen en el estado nutricional del niño.

Todos los niños se diagnosticaron de infección por el VIH utilizando métodos de detección directa del virus (ADN por reacción en cadena de la polimerasa [PCR] y cultivo vírico), descritos previamente²¹. La clasificación clínica se realizó de acuerdo a la guía de 1994 del Center for Disease Control and Prevention²². En todos los casos se obtuvo consentimiento informado de los padres o representantes legales de los niños para la realización del estudio.

Cuantificación de ARN vírico por RT-PCR

Los valores de ARN vírico en el plasma de los pacientes pediátricos se cuantificaron usando un ensayo comercial (Amplicor-HIV Monitor[®] Test, Roche Diagnostic System), aprobado por la Federal Drug Administration para monitorización de CV en mayo de 1996²¹.

Ensayo de producción de TNF- α y NO

Se cuantificó la producción de TNF- α en los sueros por técnica de ELISA comercial. Los ELISA se realizaron de acuerdo a las instrucciones del fabricante: la cuantificación de TNF- α se realizó utilizando el ensayo comercial descrito previamente²³ (Innogenetics, Haven, Zwijnaarde, Bélgica) y la cuantificación de NO se realizó en el suero utilizando el ensayo comercial de Oxis International, Inc. (Bioxytech Nitric Oxide Assay; Portland USA) basado en la reacción de Greiss¹¹. Las concentraciones se midieron por duplicado.

Análisis de subpoblaciones celulares

Las células T en sangre periférica se cuantificaron por inmunofluorescencia directa, utilizando anticuerpos monoclonales de la serie T. La adquisición se llevó a cabo en un citómetro FACScan (Becton-Dickinson, San José C.A., EE.UU.) usando el programa de adquisición Lysis II (Becton-Dickinson, San José C.A., EE.UU.) dentro de las 2 h siguientes a la tinción de las células.

Valoración antropométrica

Las variables antropométricas se estandarizaron respecto a una población de referencia²⁴. La estandarización de cada variable consistió en restar de cada niño el percentil 50 y dividirlo por la desviación estándar de la población de referencia con la misma edad y sexo. Las variables estandarizadas obtenidas (denominadas como *Z-score* o puntuación Z) son por lo tanto índices relativos en los que un valor superior a 2 o inferior a -2 significa que la característica antropométrica se sitúa por encima o por debajo de aproximadamente el 95 % de la población de referencia.

Las características antropométricas estandarizadas se definen como: ZP (puntuación Z del peso), ZT (puntuación Z de la talla), ZIQ (puntuación Z del índice de Quetelet calculado como peso en kg/(talla en m)²), ZPT (puntuación Z del pliegue tricipital), ZPS (puntuación Z del pliegue subescapular), ZPB (puntuación Z del perímetro del brazo), ZPC (puntuación Z del perímetro cefálico), índice nutricional de McLaren calculado como peso real/peso P₅₀ \times talla real/talla P₅₀ \times 100. Un índice nutricional de McLaren (INM) inferior al 75% indica una malnutrición grave.

Análisis estadístico

Los valores de linfocitos T CD4+ y CD8+ se expresaron en porcentaje y en células/ μ l. Se estandarizaron los porcentajes y el número de los linfocitos T CD4+ y CD8+ de cada paciente por edad según valores normales de niños no infectados por el VIH. En todos los análisis se transformaron los valores de CV en sangre periférica su en logaritmo en base 10 para normalizarlos. La asociación entre variables se midió por el análisis de correlación Pearson. Se estratificó a la población según la CV y se usó el análisis de regresión lineal ajustado por el número de células T CD4+ para calcular las diferencias entre grupos. El contraste fue bilateral y el valor de significación de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características generales de la población de niños infectados por el VIH incluidos en el estudio

Las características demográficas, clínicas, inmunológicas y virológicas de los 34 niños infectados por el VIH incluidos en el estudio se muestran en la tabla 1. En la tabla 2 se describen los valores de las características an-

tropométricas estudiadas. Según el índice nutricional de McLaren, el 55,8% de los niños infectados por el VIH sufren desnutrición grave.

Asociación de las medidas antropométricas con los marcadores inmunológicos y virológicos

El \log_{10} de la CV fue la variable independiente que tuvo mayor correlación con las características antropométricas, con excepción de ZPS, con la que tampoco se encontró una asociación con el porcentaje de linfocitos T CD4+ y CD8+ estandarizados (puntuación Z). En la tabla 2 se muestran los coeficientes de correlación, que son de signo negativo para la CV. Esto indica que una CV elevada se corresponde con valores bajos de las características antropométricas analizadas, indicando bajo nivel de desarrollo y estado nutricional del niño. Se encontró una asociación positiva y estadísticamente significativa para ZP, ZT, ZIQ, ZPB e INM con Z-%TCD4+ (tabla 2), indicando que valores bajos de células T CD4+ se asociaron a valores bajos de estas características antropométricas. La asociación más fuerte fue entre Z-%TCD4+ y el INM (tabla 2).

Diferencias en los parámetros inmunológicos y clínicos en los niños infectados por el VIH estratificados por la carga vírica

Debido a que la CV fue la variable independiente que tuvo mayor correlación con las características antropométricas, se dividió a los 34 niños infectados por el VIH según sus valores de CV plasmática en tres grupos: a) grupo 1, niños con $CV < 4 \log_{10}$ copias/ml (por lo general indicativo de no progresión de la enfermedad); b) niños con $CV 4-5 \log_{10}$ copias/ml (valores que solapan niños progresores lentos y rápidos), y c) grupo 3, niños con $CV > 5 \log_{10}$ copias/ml (valores indicativos de progresión)^{25,26}. No se encontraron diferencias entre los 3 grupos de niños infectados por el VIH en los análisis de sub-

TABLA 1. Características demográficas, clínicas, inmunológicas y virológicas

Características	Valor
Número de niños	34
Varones	12 (35,3%)
Mujeres	22 (64,7%)
Edad (años)	5,19 ± 0,59 (0,17-13)
Tratamiento	
Sí	12 (35,3%)
No	22 (64,7%)
Categorías clínicas	
A	10 (29,4%)
B	11 (32,4%)
C	13 (38,2%)
Categorías inmunológicas	
≥ 25%	12 (35,3%)
15-25%	8 (23,5%)
< 15%	14 (41,2%)
Características inmunológicas	
Porcentaje de linfocitos T CD4+	18,95 ± 2,15 (1-41)
Porcentaje de linfocitos T CD8+	34,32 ± 2,42 (5-56)
CD4/CD8	0,62 ± 0,08 (0,03-2)
Linfocitos T CD4+/ μ l	647,9 ± 115,9 (8-2053)
Linfocitos T CD8+/ μ l	1080,2 ± 167,6 (0,3-4945)
Características virológicas	
\log_{10} CV (copias/ml)	4,53 ± 0,16 (2,47-6,81)

Valores expresados en $\bar{X} \pm EEM$ (mínimo-máximo) y en número absoluto (%). CV: carga vírica.

poblaciones linfocitarias, cociente CD4/CD8 y número de linfocitos estandarizados por edad de cada niño (tabla 3). Para las variables antropométricas incluidas en el estudio, se encontraron valores inferiores de ZP, INM, ZPC, ZPT y ZPB en el grupo 3 respecto al grupo 1 (tabla 3). También fueron más bajos los valores de ZP y ZPC en los niños del grupo 3 que en los niños del grupo 2 (tabla 3). Estos datos indican la importancia de la CV en predecir el estado nutricional y de desarrollo del niño.

TABLA 2. Características antropométricas

Características antropométricas	$\bar{X} \pm EEM$ (mín-máx)	Número*	\log_{10} CV (R)	Z-%TCD4 (R)
ZP	-1,24 ± 0,21 (-4,91-1,31)	11 (32,3)	-0,49**	0,34***
ZT	-1,72 ± 0,24 (-4,77-1,25)	16 (47,05)	-0,35***	0,33***
INM	77,84 ± 3,34 (38-123)	19 (55,8)	-0,47**	0,43***
ZIQ	-0,67 ± 0,20 (-3,54-2,34)	5 (14,7)	-0,39***	0,32***
ZPT	-0,20 ± 0,19 (-2,59-2,49)	2 (5,8)	-0,40***	0,20
ZPS	-0,19 ± 0,10 (-1,55-1,43)	0 (0)	0,00	0,03
ZPB	-0,87 ± 0,22 (-3,76-2)	10 (29,4)	-0,52**	0,43**
ZPC	-1,19 ± 0,27 (-5,4-1,16)	8 (38,1)	-0,56**	0,25

*Número (%) de niños infectados por el VIH con valores iguales o inferiores a 2 unidades de desviación estándar, excepto para el índice nutricional de McLaren que representa el número (%) de niños infectados por el VIH con desnutrición grave. R: coeficiente de correlación. Nivel de significación (**p < 0,01; ***p < 0,05). CV: carga vírica; INM: índice nutricional de McLaren; Z-%TCD4: puntuación Z del porcentaje de linfocitos T CD4+; ZIQ: puntuación Z del índice de Quetelet; ZP: puntuación Z del peso; ZPB: puntuación Z del perímetro del brazo; ZPC: puntuación Z del perímetro cefálico; ZPS: puntuación Z del pliegue subescapular; ZPT: puntuación Z del pliegue tricipital; ZT: puntuación Z de la talla.

TABLA 3. Resumen de las diferencias en los parámetros inmunológicos y de nutrición y desarrollo, según distintos puntos de corte de carga vírica

	< 4 log ₁₀ copias/ml (n = 9)	Entre 4 y 5 log ₁₀ copias/ml (n = 17)	> 5 log ₁₀ copias/ml (n = 8)
ZP	-0,67 ± 0,41	-1,12 ± 0,27	-2,13 ± 0,61***
ZT	-1,44 ± 0,44	-1,59 ± 0,40	-2,63 ± 0,53
INM	88,44 ± 7,03	81,35 ± 4,94	66,75 ± 6,09*
ZIQ	-0,11 ± 0,48	-0,47 ± 0,30	-1,25 ± 0,53
ZPC	-0,50 ± 0,27	-1 ± 0,35	-2,50 ± 0,76***
ZPT	0,22 ± 0,46	-0,24 ± 0,28	-1 ± 0,38*
ZPS	0 ± 0,37	-0,12 ± 0,12	0,13 ± 0,23
ZPB	-0,11 ± 0,45	-0,71 ± 0,27	-1,63 ± 0,68*

Los valores vienen expresados en media ± EEM.

*Diferencias entre el grupo < 4 log₁₀ copias/ml (p < 0,05).

**Diferencias significativas con el grupo entre 4 y 5 log₁₀ copias/ml (p < 0,05).

CV: carga vírica; INM: índice nutricional de McLaren; ZIQ: puntuación Z del índice de Quetelet; ZP: puntuación Z del peso; ZPB: puntuación Z del perímetro del brazo; ZPC: puntuación Z del perímetro cefálico; ZPS: puntuación Z del pliegue subescapular; ZPT: puntuación Z del pliegue tricípital; ZT: puntuación Z de la talla.

TABLA 4. Producción plasmática de TNF-α y NO en los 34 niños infectados por el VIH divididos distintos puntos de corte de carga vírica y de los valores de los 36 niños controles no VIH

	< 4 log ₁₀ copias/ml (n = 9)	Entre 4 y 5 log ₁₀ copias/ml (n = 17)	> 5 log ₁₀ copias/ml (n = 8)	Control no VIH (n = 36)
TNF-α (pg/ml)	21,89 ± 5,34*** (7-57)	30,59 ± 5,78* (0-103)	31,88 ± 5,71* (16-64)	4,9 ± 0,9 (0-22)
NO (nmol/l)	227,3 ± 59,3*** (53-617)	308 ± 55,6* (0-958)	346 ± 54,4* (209-644)	50,2 ± 10,8 (0-214)

Los valores están expresados como $\bar{X} \pm EEM$ (mínimo-máximo).

*Diferencias con el grupo control no VIH (p < 0,01).

**Diferencias con el grupo de niños infectados por el VIH > 5 log₁₀ copias/ml (p < 0,01).

NO: óxido nítrico; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

TABLA 5. Resumen de las diferencias en NO, TNF-α y CV en los 34 niños infectados por el VIH y en los 36 controles no VIH según el tratamiento antirretrovírico ajustado por la edad

	No tratados (n = 22)	Tratados (n = 12)	Control no VIH (n = 36)
NO (nmol/ml)	368,18 ± 43,78* (0-958)	163,08 ± 29,30*** (0-313)	50,2 ± 10,8 (0-214)
TNF-α (pg/ml)	35,91 ± 4,52* (0-113)	15,17 ± 2,40*** (3-29)	4,9 ± 0,9 (0-22)
Log ₁₀ CV (copias/ml)	4,64 ± 0,22 (2,47-6,81)	4,40 ± 0,25 (2,81-6,25)	-

Los valores están expresados como $\bar{X} \pm EEM$ (mínimo-máximo).

*Diferencias con el grupo control no VIH (p < 0,05).

**Diferencias con el grupo VIH no tratados (p < 0,05).

CV: carga vírica (copias/ml); NO: óxido nítrico; TNF-α: factor de necrosis tumoral tipo alfa.

Papel del TNF-α y del óxido nítrico sobre la carga vírica y las características antropométricas

Debido a que el TNF-α activa el catabolismo proteico y lipídico en el niño, produciendo caquexia, y a que datos preliminares de nuestro grupo han demostrado que el TNF-α y NO activan la replicación del VIH²⁷ formando un círculo vicioso del que sólo se puede salir con el tratamiento antirretrovírico, se estudió el papel del TNF-α y NO en los 34 niños infectados por el VIH. En concordancia con los datos publicados previamente¹⁴, los niños del grupo 3 tuvieron valores significativamente más altos de TNF-α y NO que los niños del grupo 1 y 2 (tabla 4). Los valores de TNF-α y NO fueron significativamente más elevados en los niños infectados por el VIH que en los niños del grupo control.

Efecto del tratamiento antirretrovírico en las concentraciones plasmáticas de TNF-α, NO y carga vírica en los niños infectados por el VIH

Los niños infectados por el VIH con tratamiento antirretrovírico presentaron valores de TNF-α y NO inferiores a los de los niños sin tratamiento antirretrovírico (tabla 5). Además, los 2 grupos de niños infectados por el VIH tuvieron valores superiores de TNF-α y NO frente al grupo control. No se encontraron diferencias en la CV de los 2 grupos de niños infectados por el VIH.

DISCUSIÓN

La desnutrición es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes encontradas en el niño VIH, y alrededor del 80% de los niños tienen una situación de desnutrición clínica antes de su fallecimiento. Para valorar la situación nutricional se dispone de las medidas antropométricas cuya ventaja es la sencillez en la recogida de datos y la reproductividad⁸. Algunos de estos indicadores tienen una gran precisión, aventajando a otros métodos más complejos, que no resultan útiles en la práctica clínica diaria y cuyo uso se ha restringido en general a trabajos de investigación. El efecto de la infección por el VIH en el crecimiento se manifiesta en un retraso progresivo, temprano y sostenido del crecimiento somático²⁸. En nuestro estudio se han encontrado valores de los parámetros antropométricos que se sitúan a igual o más de 2 unidades de desviación estándar por debajo de los valores de referencia (v. tabla 2), siendo los parámetros más sensibles el peso y la talla. Según los valores del INM, el 55,8% de los niños incluidos en el estudio basal presentan una desnutrición grave (índice < 75%)²⁹.

La desnutrición supone un factor pronóstico de supervivencia²⁸⁻³⁰. Evolutivamente, los niños infectados por el VIH no recuperan los valores de los parámetros antropométricos como los niños sanos no infectados por VIH y persisten en percentiles bajos o incluso se deterioran todavía más². Los parámetros antropométricos son factores

pronósticos de progresión a muerte independientemente del número de células CD4+, aunque el valor predictivo de supervivencia es menor³¹. Nuestro grupo de trabajo ha demostrado que el porcentaje CD4+ y la CV son marcadores pronósticos de progresión a sida y a muerte^{26,32,33}. Uno de los objetivos de este trabajo es estudiar el valor que tienen los linfocitos T CD4+ y la CV en relación con varios parámetros antropométricos y evaluar la dependencia entre ellos. Se ha observado una asociación positiva entre el porcentaje CD4+ y los distintos valores antropométricos. Estos datos concuerdan con los descritos por otros autores que encuentran una asociación entre deficiencia del sistema inmunitario y desnutrición con valores bajos en los parámetros antropométricos⁸. También se ha observado en nuestra población de estudio una correlación inversa entre el grado de desnutrición y los valores de CV. Los niños con los parámetros antropométricos más bajos fueron los que consiguieron CV más elevadas. Esto puede deberse a que una desnutrición elevada está asociada a inmunosupresión y produciéndose una falta del control de la replicación vírica. Además, como ya se ha indicado en el párrafo anterior, la CV es un marcador de progresión a sida y muerte que determina claramente el curso negativo de la infección^{26,32}.

Otro aspecto muy importante en la enfermedad por el VIH es la activación crónica del sistema inmunitario que conduce a una producción elevada de TNF- α ^{14,34}, citocina que activa el catabolismo proteico y lipídico en el organismo y produce caquexia. Esta producción excesiva de TNF- α activa a su vez la replicación del VIH vía NF- κ B¹⁰, lo mismo que el NO¹⁸ formando un círculo vicioso del que sólo es posible salir con un tratamiento antirretrovírico que bloquee la replicación del VIH¹¹. Recientemente se ha descrito la producción de NO por macrófagos y líneas celulares de neuroblastomas³⁵. En la actualidad, las nuevas terapias antirretrovíricas potentes que incluyen inhibidores de proteasas pueden detener la replicación vírica hasta alcanzar valores de CV indetectable³⁶, disminuyendo o parando la activación crónica del sistema inmunitario y de esta forma disminuir la producción de TNF- α y NO. Pero cuando se produce fracaso terapéutico se inicia de nuevo el círculo vicioso aumentando la producción de CV, TNF- α y NO³⁷. El tratamiento antirretrovírico también permite la recuperación del sistema inmunológico, aumentando el porcentaje de células CD4+ que como nosotros hemos observado se asocia a unos valores antropométricos elevados³⁸. Estos nuevos tratamientos antirretrovíricos conducen a un aumento de la supervivencia.

El VIH se asocia a enfermedades neurológicas como la encefalopatía progresiva, que es un factor concomitante en la progresión hacia sida^{35,39}. Esta encefalopatía se caracteriza por una tríada de síntomas que incluyen retraso en el crecimiento del cerebro, trastorno motor progresivo y pérdida o estancamiento del desarrollo del sistema

nervioso central (SNC) como resultado de los efectos directos e indirectos de la infección por el VIH en éste^{11,17}. La relevancia de identificar los numerosos factores puede confundir la capacidad de diferenciar entre una actuación principal o secundaria de la infección en el desarrollo neurológico. En este estudio se ha encontrado una relación de ZPC con CV y porcentaje CD4+ que indica la dependencia del desarrollo del SNC del estado inmunológico y virológico del niño. Se ha demostrado que valores séricos elevados de TNF- α están asociados con encefalopatía progresiva en niños con infección por el VIH y con los marcadores de progresión de la enfermedad en adultos^{11,40}. TNF- α y NO influyen de forma fundamental en el desarrollo neurológico. En correlación con estos datos, en nuestro estudio se han encontrado valores significativamente más altos de la citocina TNF- α y de NO en los niños infectados por el VIH con CV > 5 log₁₀, que fueron los que presentaron el perímetro cefálico más bajo. En este punto, es importante recordar que aunque las terapias antirretrovíricas pueden revertir el estado de inmunosupresión (incremento de subpoblaciones celulares CD4 y CD8), las lesiones neurológicas que se producen no son reversibles.

Nuestros datos indican una clara asociación entre las medidas antropométricas y los marcadores de progresión utilizados habitualmente en la práctica clínica para el seguimiento de la infección por el VIH en niños (porcentaje CD4+, CD8+ y CV). Además, el VIH altera el estado inmunológico de los niños activando e incrementando la producción de citocinas tan pleiotrópicas como el TNF- α y/o incrementa la producción de un gas, el NO¹⁷, maquinaria que a su vez aprovecha el VIH para repetir ciclos de replicación que si no se paran conducen a la desnutrición grave, retraso en el desarrollo del niño, inmunosupresión y encefalopatía. Deben realizarse más estudios para el conocimiento del mecanismo molecular del TNF- α y NO en la infección por el VIH y quizás utilizar otro tipo de fármacos que inhiban o regulen su producción en combinación con los antirretrovíricos, para frenar la replicación del virus que conduce a una desnutrición grave, y ésta a su vez produce inmunodepresión y posibles lesiones neurológicas.

Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Consuelo Muñoz y Dolores García Alonso por su excelente labor técnica.

BIBLIOGRAFÍA

- Ockenga J, Manns MP. The impact of body composition analysis in HIV-infected patients: quantifying therapeutic effects. *AIDS* 1999; 13: 279-280.
- Carey VJ, Yong FH, Frenkel LM, McKinney RE Jr. Pediatric AIDS prognosis using somatic growth velocity. *AIDS* 1998; 12: 1381-1388.

3. Arnalich F, Martínez P, Hernanz A, González J, Plaza MA, Montiel C et al. Altered concentrations of appetite regulators may contribute to the development and maintenance of HIV-associated wasting. *AIDS* 1997; 11: 1129-1134.
4. Paul W. Nutrition in pediatric HIV infection: setting the research agenda. Nutrition and immune function: overview. *J Nutr* 1996; 126: 2611S-2615S.
5. Macallan DC, Noble C, Baldwin C, Jebb SA, Prentice AM, Coward WA et al. Energy expenditure and wasting in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 83-88.
6. Chandra RK. Nutrition, immunity, and infection: present knowledge and future directions. *Lancet* 1983; 1: 688-691.
7. Toniolo A, Serra C, Conaldi PG, Basolo F, Falcone V, Dolei A. Micronutrient levels in HIV-1-infected children. *AIDS* 1995; 9: 887-893.
8. Heller L, Fox S, Hell KJ, Church JA. Development of an instrument to assess nutritional risk factors for children infected with human immunodeficiency virus. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 323-329.
9. Poli G, Fauci A. Role of cytokines in the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. En: Aggarwal BB, Puri RK, eds. *Human cytokines: their role in disease and therapy*. Cambridge: Blackwell Scientific, 1995; 421-449.
10. Muñoz-Fernández MA, Navarro J, García A, Punzon C, Fernández-Cruz E, Fresno M. Replication of human immunodeficiency virus-1 in primary human T cells is dependent on the autocrine secretion of tumor necrosis factor through the control of nuclear factor-kappa B activation. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 838-845.
11. Obregon E, Börner C, Navarro J, Gurbindo MD, Fernández-Cruz E, Muñoz-Fernández MA. Elevated levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 and tumor necrosis factor α in the serum of children vertically infected with HIV-1. *Pediatric AIDS and HIV Infection: Fetus and Adolescent* 1996; 7: 413-417.
12. Than S, Hu R, Oyaizu N, Romano J, Wang X, Sheikh S et al. Cytokine pattern in relation to disease progression in human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis* 1997; 175: 47-56.
13. Brown CC, Poli G, Lubaki N, St. Louis M, Davachi F, Musey L et al. Elevated levels of tumor necrosis factor- α in Zairian neonate plasmas: implications for perinatal infection with the human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1994; 169: 975-980.
14. Resino S, Jiménez JL, Bellón JM, Gurbindo D, Muñoz-Fernández MA. Correlación entre carga viral elevada y concentraciones de TNF- α y cICAM-1 en el plasma de niños infectados por el VIH-1. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 501-506.
15. Forstermann U, Kleinert H, Gath I, Schwarz P, Closs EI, Dun NJ. Expression and expressional control of nitric oxide synthases in various cell types. *Adv Pharmacol* 1995; 34: 171-186.
16. Liew FY. Regulation of lymphocyte functions by nitric oxide. *Curr Opin Immunol* 1995; 7: 396-399.
17. Muñoz-Fernández MA, Fresno M. The role of tumour necrosis factor, interleukin 6, interferon-gamma and inducible nitric oxide synthase in the development and pathology of the nervous system. *Prog Neurobiol* 1998; 56: 307-340.
18. Lander HM, Sehajpal P, Levine DM, Novogrodsky A. Activation of human peripheral blood mononuclear cells by nitric oxide-generating compounds. *J Immunol* 1993; 150: 1509-1516.
19. Torre D, Ferrario G, Bonetta G, Speranza F, Zeroli C. Production of nitric oxide from peripheral blood mononuclear cells and polymorphonuclear leukocytes of patients with HIV-1. *AIDS* 1995; 9: 979-980.
20. Torre D, Ferrario G. Immunological aspects of nitric oxide in HIV-1 infection. *Med Hypotheses* 1996; 47: 405-407.
21. Muñoz-Fernández MA, Obregon E, Navarro J, Börner C, Gurbindo MD, Sampelayo TH et al. Relationship of virologic, immunologic, and clinical parameters in infants with vertically acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Res* 1996; 40: 597-602.
22. CDCP. Center for Diseases Control Prevention. Revised classification system for HIV-1 infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43: 1-13.
23. Navarro J, Punzon C, Jiménez JL, Fernández Cruz E, Pizarro A, Fresno M et al. Inhibition of phosphodiesterase type IV suppresses human immunodeficiency virus type 1 replication and cytokine production in primary T cells: involvement of NF-kappaB and NFAT. *J Virol* 1998; 72: 4712-4720.
24. Sánchez E, Hernández M, Sobradillo B. Examen clínico antropométrico en la valoración del estado nutricional infantil. *Milupa, Actualidad Nutricional* 1991; 6: 8-16.
25. Resino S, Bellón JM, Jiménez JL, Gurbindo D, Muñoz-Fernández MA. Manifestaciones clínicas y marcadores biológicos en la historia natural de la infección por VIH-1 en niños infectados verticalmente. Estudio longitudinal. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 139-147.
26. Resino S, Gurbindo MD, Bellón JM, Sánchez-Ramón S, Muñoz-Fernández MA. Predictive markers of clinical outcome in vertically HIV-1 infected infants. A prospective longitudinal study. *Pediatr Res* 2000; 47: 509-515.
27. Jiménez J, González-Nicolás J, Álvarez S, Fresno M, Muñoz-Fernández MA. Nitric oxide enhances HIV-1 replication in peripheral blood mononuclear cells. En: Editore Monduzzi, ed. *Experimental AIDS Research (ECEAR 2000)*. Madrid (Spain), 2000; 25-30.
28. Moye J Jr, Rich KC, Kalish LA, Sheon AR, Diaz C, Cooper ER et al. Natural history of somatic growth in infants born to women infected by human immunodeficiency virus. Women and Infants Transmission Study Group. *J Ark Med Soc* 1996; 92: 407.
29. Waterlow JC. Note on the assessment and classification of protein-energy malnutrition in children. *Lancet* 1973; 2: 87-89.
30. Parent G, Ouedraogo A, Zagre NM, Compaore I, Kambire R, Poda JN. Growth failure as a prognostic indicator of mortality in pediatric HIV infection. *Pediatrics* 1997; 100: E7.
31. McKinney RE Jr, Wilfert C. Growth as a prognostic indicator in children with human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 043 Study Group. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; 54: 617-622.
32. Resino S, Bellón JM, Gurbindo D, Muñoz-Fernández MA. Seguimiento de la historia natural de la infección vertical por VIH-1 en niños diagnosticados precozmente: marcadores predictivos de SIDA. *Acta Pediátrica Española* 1999; 57: 566-572.
33. Resino S, Jiménez JL, Gurbindo D, Muñoz-Fernández MA. Marcadores predictivos de supervivencia en niños menores de 12 meses de edad infectados verticalmente por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 561-566.
34. Resino S, Bellón J, Jiménez JL, Gurbindo D, Muñoz-Fernández MA. Papel de las citocinas y las quimiocinas en la no-progresión de la infección por VIH-1 en niños infectados verticalmente. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 641-646.
35. Obregon E, Punzon C, Fernández-Cruz E, Fresno M, Muñoz-Fernández MA. HIV-1 infection induces differentiation of immature neural cells through autocrine tumor necrosis factor and nitric oxide production. *Virology* 1999; 261: 193-204.
36. Rutstein RM, Feingold A, Meislich D, Word B, Rudy B. Protease inhibitor therapy in children with perinatally acquired HIV infection. *AIDS* 1997; 11: 1487-1494.
37. Aukrust P, Muller F, Lien E, Nordoy I, Liabakk NB, Kvale D et al. Tumor necrosis factor (TNF) system levels in human immunodeficiency virus-infected patients during highly active antire-

- troviral therapy: persistent TNF activation is associated with virologic and immunologic treatment failure. *J Infect Dis* 1999; 179: 74-82.
38. Van Rossum AM, Niesters HG, Geelen SP, Scherpbier HJ, Hartwig NG, Weemaes CM et al. Clinical and virologic response to combination treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in children with human immunodeficiency virus-1 infection: a multicenter study in the Netherlands. On behalf of the Dutch Study Group for Children with HIV-1 infections. *J Pediatr* 2000; 136: 780-788.
39. Gurbindo D, Resino S, Sanchez-Ramon S, Leon JA, Muñoz-Fernandez MA. Correlation of viral load and CD8 T-lymphocyte with development of neurological manifestations in vertically HIV-infected infants. A prospective longitudinal study. *Neuropediatrics* 1999; 30: 197-204.
40. Aukrust P, Liabakk NB, Muller F, Lien E, Espevik T, Froland SS. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) and soluble TNF receptors in human immunodeficiency virus type 1 infection—correlations to clinical, immunologic, and virologic parameters. *J Infect Dis* 1994; 169: 420-424.