



ARTÍCULO ORIGINAL

Asociación entre los niveles de zinc intracelular y el estado nutricional de los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los niños expuestos al virus no infectados



Erika María Gómez G.^{1,*}, María Elena Maldonado C.², Mauricio Rojas L.³, Gladys Posada J.¹

1. Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia, UdeA, Medellín, Colombia

2. Grupo Impacto de los Componentes Alimentarios en la Salud, Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia, UdeA, Medellín, Colombia

3. Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética (GICIG), Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Unidad de Citometría, Universidad de Antioquia, UdeA, Medellín, Colombia

Recibido el 19 de diciembre de 2013, aceptado el 10 de febrero de 2015

PALABRAS CLAVE

Niños;
zinc;
virus de la
inmunodeficiencia
humana;
VIH;
estado nutricional;
ingesta de alimentos

Resumen

Introducción: Desnutrición, retardo en el crecimiento e infecciones oportunistas sobrevienen a alteraciones metabólicas, inmunológicas y gastrointestinales que produce el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La deficiencia de zinc se ha asociado con deterioro nutricional, falla en el crecimiento y riesgo de infecciones. El objetivo de este estudio fue asociar los niveles de zinc en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) con el estado nutricional en niños infectados por el VIH y en niños no infectados expuestos al virus. **Pacientes y Método:** Estudio analítico observacional, transversal, en 17 niños infectados y 17 expuestos, entre 2 y 10 años de edad. Se realizó valoración antropométrica, historia clínica-nutricional, recordatorio de 24 horas, medición de actividad física y determinación de zinc en PBMC por citometría de flujo. **Resultados:** La talla para la edad, el consumo de energía, y la adecuación de energía, proteínas y zinc alimentario fueron significativamente mayores en los niños expuestos comparados con los niños infectados ($p < 0,05$). No se hallaron diferencias significativas en el índice de masa corporal, los niveles de zinc en monocitos, linfocitos CD4+ y CD4- entre los dos grupos de estudio ($p > 0,05$); sin embargo, la mediana de los niveles de zinc en monocitos de pacientes infectados fue mayor (218,6) comparado con el grupo control (217,0). No se encontró asociación entre consumo de zinc y niveles de zinc intracelular. **Conclusiones:** El deterioro del estado nutricional y el retardo en el crecimiento en niños estuvo asociado al VIH, pero no a los niveles de zinc intracelular. El consumo alimentario de este nutriente no se asoció a niveles de zinc en monocitos y linfocitos CD4+ y CD4-.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*Autor para correspondencia:

Correo electrónico: erika.gomez1@udea.edu.co (E. M. Gómez G.).

KEYWORDS
 Children;
 Zinc;
 Human
 Immunodeficiency
 Virus: HIV;
 Nutritional Status;
 Dietary Intake

Association between intracellular zinc levels and nutritional status in HIV-infected and uninfected children exposed to the virus

Abstract

Introduction: Malnutrition, growth retardation and opportunistic infections outlast the metabolic, immune and gastrointestinal disorders produced by HIV. Zinc deficiency has been associated with deteriorating nutritional status, growth failure, and risk of infection. The aim of this study is to determine the association between zinc levels in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and the nutritional status of HIV-infected and uninfected children exposed to the virus. **Patients and Methods:** An analytical, observational, cross-sectional study was conducted on 17 infected and 17 exposed children, aged 2-10 years. Anthropometric measurements, clinical and nutritional history, 24 h recall, measurement of physical activity, and zinc in PBMC by flow cytometry analysis were recorded. **Results:** Height according to age, energy consumption and adequacy of energy, protein and dietary zinc were significantly higher in children exposed to the virus compared to those infected with HIV ($P < .05$). No significant differences were found in BMI, levels of zinc in monocytes, CD4+ and CD4- lymphocytes between the two study groups ($P > .05$). However, the median levels of zinc in monocytes of infected patients was higher (218.6) compared to the control group (217.0). No association was found between zinc intake and levels of intracellular zinc. **Conclusions:** The deterioration of nutritional status and growth retardation in children were associated with HIV, but not with the levels of intracellular zinc. The dietary intake of this nutrient was not associated with levels of zinc in monocytes or CD4+ and CD4- lymphocytes.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons CC BY-NC ND Licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo un problema de salud pública mundial debido a su gran incidencia y al alto índice de morbilidad en las poblaciones vulnerables¹. De acuerdo a ONUSIDA 2013, en el mundo, 35 millones de personas vivían con la infección, de los cuales, 3,2 millones eran niños. Para América Latina, 1,6 millones tenían la infección, de los cuales 35 000 eran niños². La causa más frecuente de contagio en niños sigue siendo la transmisión madre-hijo¹, aunque ha disminuido de un 35% en 2001 a un 26% en 2010³.

El VIH está asociado a factores biológicos y sociales que afectan a la capacidad del individuo para consumir, utilizar y obtener alimentos. Así, en los niños, la infección repercute en su crecimiento y composición corporal, aumentando la progresión hacia el sida y disminuyendo el tiempo de supervivencia^{4,5}.

Algunas investigaciones han mostrado cómo la deficiencia de micronutrientes es común en niños infectados, y el zinc es uno de los nutrientes involucrados; su deficiencia afecta adversamente al desarrollo y la función celular produciendo disminución de la velocidad de crecimiento lineal, pérdida de peso y alteraciones inmunológicas, gastrointestinales y nutricionales⁶⁻⁹.

Estudios en modelos experimentales en humanos y animales han elucidado parcialmente el papel del zinc intracelular en monocitos y macrófagos, entre otras células, el cual, unido a proteínas como la metalotionina, actúa como segundo mensajero en procesos de señalización y como agente antioxidante y antiinflamatorio, funciones que también pueden afectarse con su deficiencia⁸.

Existen marcadores que reflejan el estado corporal de los micronutrientes, pero la escasez de biomarcadores sensibles para medir el estado de zinc ha sido bien documentado; el uso del zinc sérico o plasmático continúa siendo ampliamente usado pero con grandes limitaciones biológicas, como su baja sensibilidad para indicar estado marginal de deficiencia, y poca especificidad debido a que en procesos agudos de infección e inflamación crónica pueden también disminuir sus niveles plasmáticos, según el tipo de alimentos consumidos, la hora del día y el uso de ciertos medicamentos¹⁰.

El objetivo de esta investigación fue asociar los niveles de zinc en células mononucleares de sangre periférica (PMBC) con el estado nutricional de los niños infectados por el VIH y de los niños no infectados que fueron expuestos al virus.

Pacientes y Método

Diseño

Estudio analítico observacional, tipo transversal, realizado en un grupo de niños infectados por el VIH o expuestos al virus pero no infectados, entre los 2 y 10 años de edad, atendidos en instituciones que trabajan con este tipo de población en la ciudad de Medellín, Colombia.

Sujetos

Se conformó una muestra de 34 niños infectados por el VIH vía perinatal (grupo caso) o expuestos a la infección durante la gestación y/o el parto, no infectados (grupo control). Los

casos salieron de tres fundaciones de Medellín que trabajan con niños con VIH y sus familias, y de un hospital de alta complejidad de la ciudad; los controles se obtuvieron de las mismas fundaciones. Los niños expuestos fueron equiparados por sexo y ± 2 años de edad frente a los infectados. Una vez aplicados los criterios de inclusión de los casos y controles, y debido al apareamiento por sexo y edad del grupo control frente al grupo caso, se reclutaron 17 niños caso, y su respectivo par, niños expuestos no infectados. La muestra fue recolectada en el período comprendido entre septiembre de 2011 y agosto de 2012.

Criterios de inclusión

Niños con el VIH o expuestos a la infección durante la gestación y/o el parto y que no se hubieran contagiado; los infectados debían estar recibiendo terapia antirretroviral; y todos los participantes tener consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Diagnóstico de sida en niños infectados; estar recibiendo suplementos de zinc en forma continua por más de 3 meses y/o en tratamiento con inmunomoduladores en un período de 60 días antes de la participación en el estudio; niños que hubieran presentado fiebre, diarrea o deshidratación en el momento de la evaluación y/o con infecciones crónicas.

Características evaluadas

Se aplicó una historia clínica-nutricional, donde se indagó por datos generales, síntomas en el último mes, consumo de medicamentos y suplementos dietéticos, y cambios en el patrón alimentario. También se registró la información de valoración antropométrica, ingesta dietética y actividad física.

Valoración antropométrica

El estado nutricional fue evaluado mediante la toma de peso, la estatura, el perímetro del brazo y el pliegue de grasa tricipital. Se calcularon peso/edad (P/E), talla/edad (T/E) e índice de masa corporal (IMC)/edad (IMC/E) expresados en puntaje Z, y área magra y grasa del brazo (antropometría braquial) en percentiles. Para la valoración se emplearon: balanza digital tanita HD313 (Arlington Heights, Illinois), capacidad 150 kg, sensibilidad 100 g; tallímetro portátil seca 208 (Alemania), capacidad 2 m, sensibilidad 1 mm; cinta métrica metálica Lufkin W606PM (México), capacidad 200 cm, sensibilidad de 1 mm; calibrador Harpenden (British Indicators, Reino Unido) capacidad 57 mm, sensibilidad 0,2 mm.

La toma de medidas antropométricas y la ubicación de los equipos se realizó cumpliendo con las exigencias y normas internacionales¹¹; además, se solicitó que los niños estuvieran en ayunas. Todas las medidas antropométricas fueron tomadas por una persona estandarizada, para evitar sesgos y variabilidad en la toma de datos. Los indicadores P/E, T/E e IMC/E fueron analizados con los software anthro y anthropus, y comparados con los patrones de crecimiento publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2006-2007 para los niños y adolescentes de 0-18 años, y adaptados para Colombia de acuerdo a la Resolución 2121 de 2010, conside-

rando normalidad el puntaje Z entre -1 y +1¹². El análisis de antropometría braquial se realizó con los valores de referencia de Frisancho, 1981¹³.

Para nuestra investigación se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones: los estándares de la OMS solo analizan el indicador P/E para los niños menores de 9 años-11 meses; en este estudio, tres de los participantes eran mayores; por lo tanto, su estado nutricional se evaluó por los indicadores T/E e IMC/E¹². El indicador peso/estatura (P/T) no se tuvo en cuenta para la interpretación del estado nutricional de los niños, debido a que su resultado solo se analiza en los niños menores de 5 años. Los resultados de la clasificación de P/T en estos niños fueron comparados con los de IMC/E, mostrando la misma clasificación e interpretación.

Muestras biológicas

Se tomó una muestra de sangre venosa periférica en ayunas para el análisis de zinc intracelular por citometría de flujo, y en los niños expuestos, además, la prueba presuntiva tipo ELISA para confirmar su seronegatividad. En los niños infectados se recolectaron 4 ml con heparina, y en expuestos 4 ml de sangre con el mismo anticoagulante y 1 ml sin anticoagulante. En los días previos al examen, los niños no debían presentar fiebre, diarrea, deshidratación, infecciones oportunistas, ni otro síntoma que pudiera afectar a los niveles de zinc.

Análisis por citometría de flujo del zinc intracelular

El zinc se analizó en células mononucleares de sangre periférica (PBMC), método de Malavolta et al., 2006¹⁴, con las siguientes modificaciones: las células fueron separadas por gradiente de densidad convencional con Ficoll-Hyphaque (Sigma-Aldrich, UK), colectadas por *buffy-coat*, lavadas con medio RPMI 1X Glutamax libre de zinc suplementado con 1 mM EDTA y 100 UI/ml de estreptomicina/penicilina; e inmediatamente usadas para detectar zinc intracelular. Las células se dividieron en dos alícuotas de 2×10^5 células. Una alícuota control se incubó por 30 minutos a 37 °C y 5% CO₂, en medio RPMI libre de zinc amortiguado con HEPES, conteniendo 1 mM EDTA. La segunda alícuota se incubó en las mismas condiciones con 15 µM zinpyr-1 (ZP1) (Sigma-Aldrich, USA), para detectar el zinc intracelular total. Posteriormente, de la segunda alícuota se transfirieron 250 µl de la suspensión celular a otro tubo con 5 µl de CD4-Percp-Cy5.5 (Beckton Dickinson, USA) para detectar zinc intracelular en linfocitos CD4+. Finalizado este proceso, las células fueron transportadas protegidas de la luz hacia el sitio de lectura. La intensidad media de fluorescencia (IMF) de zinc y de ZP1 (excitación, longitud de onda 488 nm; detección a 525 nm) se obtuvo en un citómetro de flujo FACSCanto II (Beckton Dickinson, California). Los resultados de 10 000 eventos se analizaron con el programa Kaluza versión 1,1 (Beckman Coulter, Inc, California, USA, 2009).

Evaluación consumo alimentario

Se aplicaron dos recordatorios de 24 horas en días no consecutivos, con un lapso de tiempo mínimo de 3 días y máximo de 15, entre el primer y segundo recordatorio, incluyendo los 7 días de la semana. El segundo recordatorio se aplicó en

forma aleatoria y en días no consecutivos, con el objetivo de garantizar independencia entre las observaciones, permitiendo estimar y ajustar la variabilidad intraindividual. Con el fin de precisar las cantidades de alimentos consumidas se empleó un álbum de fotografías con utensilios de medidas caseras en la porción real, modelos de alimentos y figuras geométricas que representaban los alimentos en diferentes tamaños.

Los datos sobre consumo alimentario fueron ingresados y analizados en el programa de evaluación de ingesta dietética de la Escuela de Nutrición y Dietética, de la Universidad de Antioquia (EVINDI, versión 4,0)¹⁵. Finalmente, los datos obtenidos se normalizaron mediante el programa PC-SIDE (Personal Computer Version of Software for Intake Distribution Estimation), versión 1,0, de junio de 2004, disponible en el departamento de estadística en Iowa State University Statistical Laboratory, Ames IA, Estados Unidos.

La metodología de recolección de información y análisis de datos fue la misma que se empleó en la Encuesta Nacional de Situación Nutricional en Colombia (ENSIN) 2005¹⁶.

Determinación del nivel de actividad física

Los datos se obtuvieron por medio de la aplicación del cuestionario “Recordatorio de actividad física de 3 días (3DPAR)”^{17,18}. Se aplicó con el objetivo de establecer el nivel de actividad física de cada niño (leve, moderada o intensa), y determinar el requerimiento calórico, y compararlo con el consumo calórico actual. Los cuestionarios fueron diligenciados por la persona responsable del niño.

Análisis estadístico

La descripción de los datos cuantitativos se realizó mediante medias, desviación estándar (DE), medianas, rangos intercuartílicos (RQ) y valores de intervalos de confianza. Los datos cualitativos se mostraron como frecuencias y porcentajes. Para el análisis estadístico se comprobaron los supuestos de normalidad y varianzas iguales con la prueba de Shapiro Wilk y la prueba de Levene, respectivamente; con el objetivo de buscar diferencias entre los grupos de estudio, en aquellas variables que distribuyeron normal se utilizó la prueba t de Student, y en las que no distribuyeron normal, la prueba U de Mann-Whitney. Además, se aplicó la prueba chi al cuadrado de tendencia para determinar si existía diferencia en el número de niños ubicados en las clasificaciones del área magra y grasa en los dos grupos de estudio. Se realizaron correlaciones con la prueba Rho de Spearman para identificar posibles asociaciones entre las variables estudiadas. Finalmente, se realizó un análisis multivariado de la varianza manova, donde las variables dependientes establecidas fueron los tres indicadores antropométricos y la variable independiente la presencia o no de VIH; además, se controlaron en la manova las variables IMF de monocitos, linfocitos CD4+ y CD4-, y R de calorías, proteína y zinc alimentario. Los datos estadísticos fueron procesados en el programa estadístico SPSS versión 19,0 (Illinois, Chicago, 2010).

Aspectos éticos

Se tuvieron en cuenta todas las consideraciones y principios establecidos en la declaración de Helsinki y en la Resolución

Nº 008430 de 1993, del Ministerio de Salud, de la República de Colombia^{19,20}. El trabajo fue avalado por el comité de bioética del Instituto de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, y de la E.S.E. Hospital La María, Medellín-Colombia. Se obtuvo consentimiento informado del padre o la persona adulta a cargo del menor, y el asentimiento informado de los niños con edad mayor o igual a 7 años.

Resultados

Un total de 34 niños entre los 2 y 10 años de edad participaron en la investigación, de los cuales el 97,1% contaba con seguridad social y el 100% de los niños infectados recibían terapia antirretroviral. La media de edad del total de la muestra fue de $7,0 \pm 2,1$ años (IC95%: 6,3-7,8 años); al comparar los grupos no se presentaron diferencias significativas por edad ($p = 0,599$) y por sexo ($p = 1,00$).

Con relación a la presencia de síntomas en el mes previo a la investigación, el 47,1% de los niños infectados reportaron principalmente gripe, fiebre y/o diarrea, y el 64,7% de los expuestos, gripe, dolor de cabeza y/o dolor de estómago, sin diferencia estadística entre los grupos ($p = 0,3001$).

Valoración antropométrica

En los niños infectados, la media de peso y estatura fue de $22,0 \pm 7,0$ kg y $114,0 \pm 15,3$ cm, respectivamente; y en los expuestos, la media de peso y estatura fue de $22,7 \pm 6,4$ kg y $118,0 \pm 9,0$ cm. Aunque no se presentaron diferencias significativas entre los grupos ($p > 0,05$), se observó en los niños expuestos una variabilidad menor, con una estatura más alta con respecto a los infectados.

La tabla 1 muestra las medidas descriptivas de los indicadores antropométricos P/E, T/E e IMC/E y las clasificaciones de los mismos. Al comparar los dos grupos, solo se encontró diferencia significativa en la T/E ($p = 0,000$), donde los niños infectados fueron de menor estatura. Respecto a la antropometría braquial, medida por el área magra y grasa del brazo, no se encontraron diferencias en el número de niños infectados y expuestos ubicados en las diferentes clasificaciones de estas medidas ($p > 0,05$).

Muestras biológicas

Se encontró que en los niños expuestos, la mediana de la IMF de zinc de monocitos fue 217,0 (RQ 105,4), linfocitos CD4+ 111,4 (RQ 57,5) y CD4- 85,2 (RQ 65,2), y en los infectados de 218,6 (RQ 238,4), 131,4 (RQ 121,3) y 117,1 (RQ 122,7), respectivamente. Comparando los resultados entre los dos grupos, no se encontró diferencia significativa entre los valores de la IMF en los monocitos ($U = 134$; $p = 0,718$), en los linfocitos CD4+ ($U = 132$; $p = 0,667$) y CD4- ($U = 124$; $p = 0,480$) (fig. 1); sin embargo, la mediana de los niveles de zinc en monocitos de pacientes infectados fue mayor comparado con el grupo control.

Evaluación de consumo alimentario

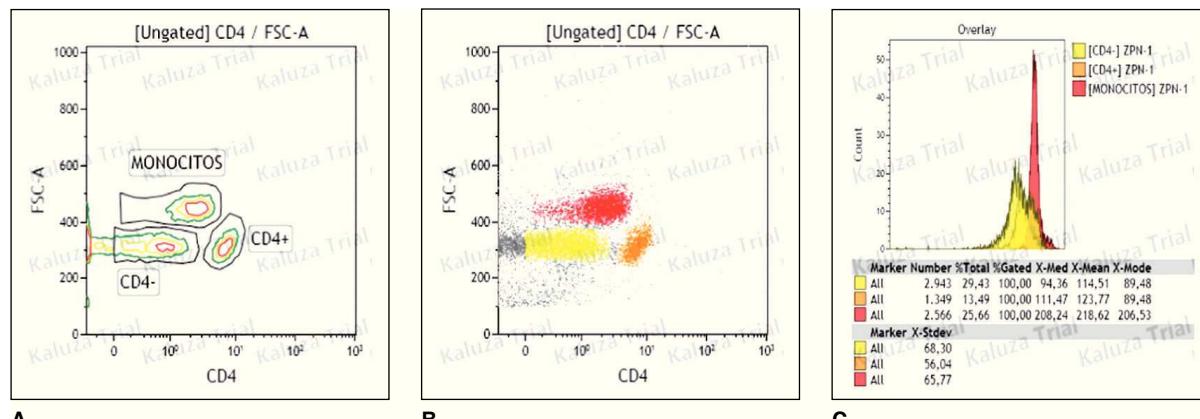
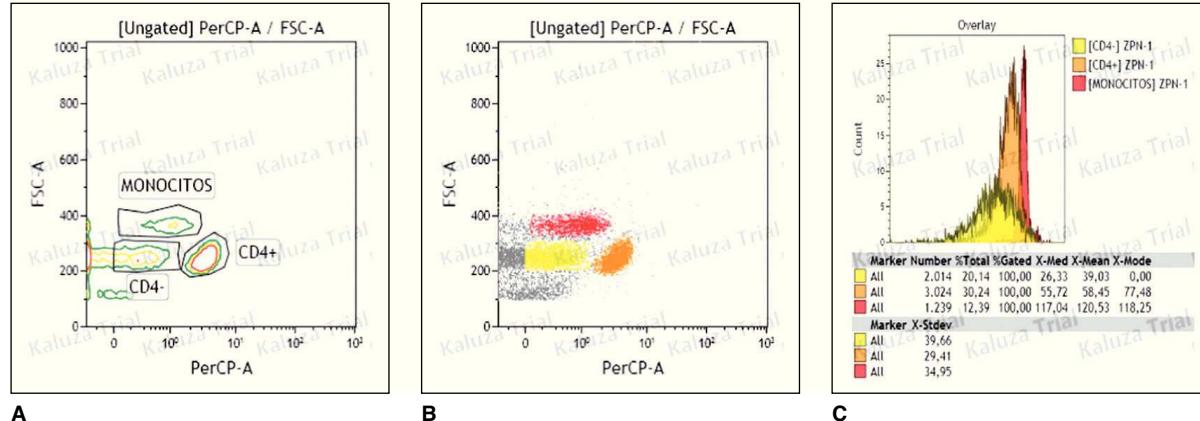
En los niños expuestos, el 11,8% tenía un consumo adecuado de calorías y el 88,2% exceso; el total de los niños presentó

Tabla 1 Valoración antropométrica por indicadores de peso/edad, talla/edad e IMC/edad en los niños infectados y expuestos no infectados

Indicadores antropométricos	Grupo de estudio		p*	Clasificación de indicadores antropométricos	Grupo de estudio					
	Expuesto	Infectado			Expuesto	Infectado				
	n	X ± DE		n	X ± DE	n				
Peso/edad	16	-0,3 ± 0,9	15	-0,7 ± 1,0	0,232	Peso bajo para la edad/desnutrición global	0	0,0	2	13,3
						Riesgo de peso bajo para la edad	4	28,6	3	20,0
						Peso adecuado para la edad	10	71,4	10	66,7
Talla/edad	17	-0,4 ± 0,9	17	-1,5 ± 0,8	0,000	Talla baja para la edad/retraso en talla	0	0,0	5	29,4
						Riesgo de talla baja	5	29,4	7	41,2
						Talla adecuada para la edad	12	70,6	5	29,4
IMC/edad	17	0,0 ± 1,1	17	0,2 ± 1,0	0,587	Riesgo para delgadez	4	23,5	2	11,8
						Adecuado para la edad	10	58,8	11	64,7
						Sobrepeso	1	5,9	4	23,5
						Obesidad	2	11,8	0	0,0

X ± DE: promedio ± desviación estándar. IMC: Índice de Masa Corporal.

*Prueba t de Student para grupos independientes.

Niño infectado**A****B****C****Niño expuesto****A****B****C****Figura 1** Análisis de zinc intracelular en monocitos, linfocitos CD4+ y CD4- en niños infectados por el VIH y en niños expuestos no infectados. **A.** Gráfica de contorno de la distribución de zinc intracelular en células mononucleares de sangre periférica, monocitos, linfocitos CD4+ y CD4-, en un niño infectado y uno expuesto. **B.** Gráfica de nube de puntos de la distribución de zinc intracelular en células mononucleares de sangre periférica, monocitos, linfocitos CD4+ y CD4-, en un niño infectado y uno expuesto. **C.** Histograma del resultado de la intensidad media de fluorescencia (IMF) de los niveles de zinc en células mononucleares de sangre periférica, monocitos, linfocitos CD4+ y CD4-, en un niño infectado y uno expuesto.

una adecuación (R) de proteína por encima de 1,0 y el 100% cubrió con la alimentación la EAR de zinc. Mientras que en los infectados, el 23,5% presentó déficit en el consumo de calorías, el 17,6% una ingesta adecuada y el 58,9% exceso; el 5,9% deficiencia en el consumo de proteína y el 94,1% consumo por encima de la recomendación; finalmente, el 100% un R de zinc >1,0, ingesta que se encontraba entre el rango de EAR y UL.

La tabla 2 muestra la variación en la ingesta de calorías, macronutrientes y zinc entre los dos grupos, con diferencia significativa en el consumo de calorías y en R de calorías, proteína y zinc ($p < 0,05$), evidenciando en los expuestos una mayor ingesta de energía y adecuación de los nutrientes.

Correlaciones

Solo se encontró asociación entre las variables de la misma área, es decir, entre indicadores antropométricos; el nivel de zinc en los monocitos, linfocitos CD4+ y CD4-, y entre las R de calorías, proteína y zinc. No se halló asociación entre el consumo alimentario de zinc y los niveles de zinc en células mononucleares (tabla 3).

Análisis multivariado

La tabla 4 muestra que el estado nutricional de los niños tuvo asociación con el diagnóstico de VIH (prueba de Pillai), resultado que no varió después de que la relación entre el estado nutricional y la presencia o no del virus fuera ajustada por las otras variables (IMF de zinc en monocitos, linfocitos CD4+ y CD4-, R de calorías, proteína y zinc); solo se encontró diferencia significativa en la T/E ($p = 0,000$); los niños infectados tuvieron más afectado este indicador.

Discusión

Las deficiencias nutricionales, el retardo en el crecimiento lineal y la pérdida de peso en los niños con VIH han sido bien

documentados en diferentes poblaciones. Los hallazgos de esta investigación mostraron que el estado nutricional de los niños tuvo asociación con el diagnóstico de VIH, encontrándose diferencia significativa solo para T/E, en donde los niños infectados presentaron una talla más baja que los expuestos.

Datos comparables se han encontrado en estudios realizados en Estados Unidos, donde muestran que niños con VIH presentan detención temprana del crecimiento con disminución de T/E en ausencia de desgaste o bajo P/E²¹. Al igual que un estudio publicado por ONUSIDA-Colombia, mostró entre los parámetros evaluados, que el 67% de los niños infectados presentaron alteración en la T/E²². En un estudio realizado en Uganda, en 247 niños entre 1 y 5 años de edad, donde evaluaron el estado del zinc sérico y el estado nutricional, se encontró que al inicio del estudio un 53% de los niños presentaron retraso del crecimiento²³. El estudio realizado por Fontana et al., en 86 niños infectados y 113 no infectados, evaluando la composición corporal y su relación con la progresión de la enfermedad, mostró que los niños infectados independientemente del estadio de la infección, presentaron significativamente menor peso y talla que el grupo control no infectado²⁴.

Aunque algunos de estos estudios han mostrado que la principal condición que contribuye al deterioro del estado nutricional, al retraso en el crecimiento y al bajo peso en los niños infectados, es la presencia de la malnutrición proteico-energética asociada a una baja disponibilidad de fuentes de proteínas, ya sea por inadecuada ingesta de alimentos, alteraciones en el metabolismo y malabsorción de nutrientes, o por el aumento del requerimiento energético y de macro y micronutrientes²⁵⁻²⁸; en nuestra investigación se halló que la deficiencia en T/E en los niños infectados por el VIH no puede ser explicada por un bajo consumo de zinc, calorías y/o proteínas, puesto que no se encontró asociación entre estas variables y la T/E.

De acuerdo a la evidencia, una posible explicación de los hallazgos en el deterioro de la T/E en los niños infectados, residiría en la relativa resistencia a la hormona del creci-

Tabla 2 Ingesta de calorías, macronutrientes y zinc, y R (adecuación) de calorías, proteína y zinc en los niños infectados y expuestos no infectados

Nutriente	Expuesto (n = 17)				Infectado (n = 17)				p*
	X ± DE	p25	p50	p75	X ± DE	p25	p50	p75	
Calorías	2188,6 ± 82,6	2150,9	2166,3	2228,9	1825,1 ± 499,7	1391,8	1805,2	2185,5	0,044 ***
R calorías	1,4 ± 0,2	1,3	1,4	1,6	1,1 ± 0,2	1,0	1,2	1,3	0,001 **
Proteína total (g)	62,5 ± 3,6	60,1	62,9	65,7	58,2 ± 16,9	47,3	54,8	70,2	0,315 **
R proteína	2,8 ± 0,4	2,5	2,7	3,2	2,3 ± 0,7	2,1	2,4	2,5	0,013 **
Grasa total (g)	63,8 ± 17,1	55,9	64,4	67,6	56,9 ± 12,7	50,3	57,6	68,2	0,192 **
Carbohidratos totales (g)	301,6 ± 15,3	292,5	299,2	303,3	269,1 ± 79,6	206,3	256,5	320,8	0,196 ***
Zinc (mg)	8,5 ± 2,3	7,0	8,4	9,2	7,6 ± 1,0	7,1	7,6	8,3	0,310 ***
R zinc	2,7 ± 0,5	2,4	2,7	3,0	2,2 ± 0,4	2,0	2,1	2,5	0,005 **

*Se comparan los valores de consumo de calorías, proteína, grasa, carbohidratos totales y zinc, y la adecuación (R) de calorías, proteína y zinc entre los dos grupos de estudio (niños expuestos e infectados).

**Prueba t de Student para grupos independientes.

***Prueba U de Mann Whitney.

Tabla 3 Correlaciones entre variables en los niños infectados y expuestos no infectados

		Indicador peso/edad	Indicador talla/edad	Indicador IMC/edad	IMF zn CD4-	IMF zn CD4+	IMF zn monocitos	R Energía	R proteína	R Zinc
Indicador peso/edad	Coeficiente correlación	1,000	0,715**	0,815**	-0,621*	-0,585*	-0,612*	-0,026	-0,376	-0,085
	Sig. (bilateral)	.	0,002	0,000	0,010	0,017	0,012	0,922	0,151	0,753
	N	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Indicador talla/edad	Coeficiente correlación	0,436	1,000	0,110	-0,309	-0,358	-0,377	-0,113	-0,282	0,088
	Sig. (bilateral)	0,104	.	0,673	0,228	0,158	0,135	0,667	0,273	0,736
	N	15	17	17	17	17	17	17	17	17
Indicador IMC/edad	Coeficiente correlación	0,821**	-0,199	1,000	-0,583*	-0,507*	-0,498*	-0,007	-0,267	-0,201
	Sig. (bilateral)	0,000	0,445	.	0,014	0,038	0,042	0,978	0,300	0,439
	N	15	17	17	17	17	17	17	17	17
IMF zn CD4 -	Coeficiente correlación	0,186	0,123	0,233	1,000	0,966**	0,934**	0,304	0,441	0,194
	Sig. (bilateral)	0,508	0,639	0,368	.	0,000	0,000	0,236	0,076	0,456
	N	15	17	17	17	17	17	17	17	17
IMF zn CD4 +	Coeficiente correlación	0,107	0,039	0,181	0,963**	1,000	0,946**	0,304	0,385	0,120
	Sig. (bilateral)	0,704	0,881	0,486	0,000	.	0,000	0,236	0,127	0,646
	N	15	17	17	17	17	17	17	17	17
IMF zn monocitos	Coeficiente correlación	0,114	0,081	0,189	0,951**	0,971**	1,000	0,375	0,338	0,108
	Sig. (bilateral)	0,685	0,758	0,468	0,000	0,000	.	0,138	0,184	0,680
	N	15	17	17	17	17	17	17	17	17
R energía	Coeficiente correlación	0,093	-0,051	0,230	-0,150	-0,056	-0,017	1,000	0,512*	-0,020
	Sig. (bilateral)	0,742	0,844	0,374	0,567	0,830	0,948	.	0,036	0,940
	N	15	17	17	17	17	17	17	17	17
R proteína	Coeficiente correlación	-0,179	-0,044	-0,103	-0,150	-0,174	-0,147	0,640**	1,000	0,598*
	Sig. (bilateral)	0,524	0,866	0,694	0,567	0,504	0,573	0,006	.	0,011
	N	15	17	17	17	17	17	17	17	17
R zinc	Coeficiente correlación	-0,396	-0,211	-0,257	-0,142	-0,002	-0,037	0,569*	0,458	1,000
	Sig. (bilateral)	0,143	0,417	0,319	0,586	0,993	0,889	0,017	0,064	.
	N	15	17	17	17	17	17	17	17	17

IMC: Índice de Masa Corporal. IMF: Intensidad Media de Fluorescencia.

Los datos que se encuentran por encima de la diagonal corresponden a los niños expuestos, y los otros valores a los niños infectados.

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

miento en estos niños, puesto que investigaciones en niños VIH+ con alteraciones en el crecimiento y retraso en el desarrollo, han mostrado bajos niveles del factor de crecimiento-1 (IGF-1) y de la proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFBP)²⁹; además, otras investigaciones han reportado que en los niños infectados se observa un grado moderado de hipotiroidismo bioquímico, caracterizado por concentraciones disminuidas de hormona del crecimiento y del factor de crecimiento-1 semejante a

la insulina, cuyas funciones son estimular el crecimiento óseo longitudinal, la proliferación de linfocitos y la regeneración muscular y nerviosa, la cual se encuentra alterada en los pacientes con VIH.

A diferencia de los estudios realizados en niños y adultos para identificar el estado de zinc sérico asociado con el estado nutricional, y a los resultados obtenidos, en esta investigación donde se evaluó el zinc en PBMC, no se halló diferencia significativa en los niveles de este nu-

Tabla 4 Análisis multivariado del estado nutricional frente al diagnóstico de VIH y la intensidad media de fluorescencia (IMF) de monocitos, linfocitos CD4+, CD4-, R calorías, proteína y zinc

Pruebas	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial	Potencia observada	F*	sig*	F**	sig**
Traza de Pillai	5,694	0,004	0,388	0,912	5,557	0,005	5,262	0,007
Lambda de Wilks	5,694	0,004	0,388	0,912	5,557	0,005	5,262	0,007
Traza de Hotelling	5,694	0,004	0,388	0,912	5,557	0,005	5,262	0,007
Raíz mayor de Roy	5,694	0,004	0,388	0,912	5,557	0,005	5,262	0,007
Indicadores antropométricos								
Peso/edad	1,490	0,232	0,049	0,219	1,834	0,187	0,649	0,429
Talla/edad	15,712	0,000	0,351	0,969	16,234	0,000	14,276	0,001
IMC/edad	1,775	0,193	0,058	0,251	1,018	0,322	1,802	0,193

*Ajustado por: IMF de zinc en monocitos, linfocitos CD4+ y CD4-.

**Ajustado por: IMF de zinc en monocitos, linfocitos CD4+ y CD4- y los R de calorías, proteína y zinc.

triente, entre los grupos, y tampoco asociación entre los niveles de zinc intracelular, zinc alimentario y estado nutricional.

Este hallazgo puede deberse al tamaño de la muestra, y a que los niños evaluados no presentaron trastornos gastrointestinales como enteropatías, diarrea crónica o enterocolitis, causantes de la malabsorción del zinc, siendo el sistema digestivo fundamental en el control homeostático del metabolismo de este oligoelemento³⁰⁻³².

Finalmente, al buscar posibles asociaciones entre las variables que fueron estudiadas, en los niños expuestos se encontró una asociación inversa entre los niveles de zinc en PMBC y el P/E e IMC/E. Este hallazgo podría indicar que existen mecanismos intracelulares y moleculares que se desconocen, que contribuyen a la regulación y el mantenimiento de las funciones bioquímicas relacionadas con la homeostasis de zinc; por lo tanto, es necesario plantear nuevas investigaciones que analicen el estado nutricional frente a las concentraciones intracelulares de zinc, explorando los mecanismos moleculares que tienen las células inmunes para hacer una homeostasis de este oligoelemento, en caso de deficiencias, situaciones de estrés o infecciones, como en el caso del VIH³³.

Aunque en nuestro estudio no se evalúo la expresión genética de zinc en monocitos y mecanismos de apoptosis en pacientes con VIH, un hallazgo interesante fue encontrar en este estudio niveles de zinc en monocitos mayores en niños infectados comparados con los expuestos; resultado importante de continuar explorando como mecanismos de protección de apoptosis en monocitos de individuos con VIH, lo cual fue mostrado en un estudio realizado por Raymond et al.³³. Se deben plantear más investigaciones de ensayos clínicos controlados para buscar relación entre niveles de zinc intracelular, estado nutricional y respuesta inmune en individuos sanos, debido al fenómeno que existe en la interacción entre nutrición e inmunidad; los nutrientes, específicamente los micronutrientes, ejercen un papel importante en el desarrollo, la preservación, la integridad y la función del sistema inmunitario. Los primeros trabajos realizados en niños con malnutrición proteico-calórica revelaron que la infección y la malnutrición se encontraban estrechamente relacionadas, demostrando que la disminu-

ción en la funcionalidad del sistema inmunitario en niños con malnutrición aumentaba el riesgo y la severidad de las infecciones⁶.

De esta investigación se puede concluir que el deterioro del estado nutricional y el retardo en el crecimiento en niños estuvo asociado al VIH, pero no a los niveles de zinc intracelular.

Nota

Esta investigación fue presentada en las “II jornadas de actualización en pediatría - 53 congreso Chileno de pediatría”, realizado desde el 7 hasta el 9 de noviembre de 2013, en la ciudad de Santiago de Chile, donde obtuvo el segundo lugar en categoría general del premio “Dr. Alfredo Commentz L. 2013”.

Financiamiento

Escuela de Nutrición y Dietética de la Universidad de Antioquia, y por las investigadoras principales.

Conflictos de interés

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/asentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Agradecimientos

A los directivos, padres de familia y niños de las fundaciones que trabajan por el VIH/sida en la ciudad de Medellín-Colombia; a los laboratorios de la Sede de Investigación Universitaria (SIU) de la Universidad de Antioquia; al laboratorio Clínico Congregación Mariana. A la E.S.E. Hospital La María; y al profesor Alejandro Estrada, estadístico de la escuela de Nutrición y Dietética de la Universidad de Antioquia.

Referencias

1. Ramirez Z, Román A, Rugeles MT, Aguirre C: Situaciones clínicas importantes en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). IATREIA 2006; 19(2): 172-88.
2. ONUSIDA: Hoja informativa 2014. Datos estadísticos mundiales. Disponible en: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/factsheet/2014/20140716_FactSheet_es.pdf, última visita 04-10-2014.
3. UNAIDS: UNAIDS data tables 2011. Disponible en: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2225_UNAIDS_datatables_en.pdf, última visita 10-02-2012.
4. Posada G: Nutrición en la infección por el VIH y el sida. En: Serrano A, Sepúlveda ME, editores. Temas sobre alimentación del niño. 3^a ed. Medellín: Universidad de Antioquia; 2003. p. 234-41.
5. HIV/ AIDS and Nutrition. Development of HIV and progression to AIDS. Atlanta: CDC; 2002.
6. Ortiz-Andrellucchi A: Nutrición e inmunidad. Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de Leon 2007; 38 Suppl 1: 12-8.
7. Coovadia HM, Bobat R: Zinc deficiency and supplementation in HIV/AIDS. Nutr Res 2002; 22: 179-91.
8. Chaspis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME: Zinc and human health: an update. Arch Toxicol 2012; 86(4): 521-34.
9. Stafford SL, Bokil NJ, Achard ME, Kapetanovic R, Schembri MA, McEwan AG, et al: Metal ions in macrophage antimicrobial pathways: emerging roles for zinc and copper. Biosci Rep 2013; 33(4): 541-54.
10. Krebs NF: Update on Zinc Deficiency and Excess in Clinical Pediatric Practice. Ann Nutr Metab 2013; 62(Suppl 1): 19-29.
11. Harrison G, Buskirk ER, Carter JE, Johnston FE, Lohman TG, Pollock ML, et al: Skinfold Thicknesses and Measurement Technique. En: Lohman T, Roche A, Martorell R, ed. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign IL: Human Kinetics Publishers; 1988. p. 55-70.
12. Ministerio de la Protección Social: Resolución 2121 del 2010 "por la cual se adoptan los patrones de crecimiento publicados por la organización mundial de la salud -OMS- en el 2006 y 2007 para los niños, niñas y adolescentes de 0 a 18 años de edad y se dictan otras disposiciones". Disponible en: http://www.icbf.gov.co/cargues/avance/docs/resolucion_minproteccion_2121_2010.htm, última visita 30-10-2012.
13. Frisancho AR: New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of status. Am J Clin Nutr 1981; 34: 2540-5.
14. Malavolta M, Costarelli L, Giacconi R, Muti E, Bernardini G, Tesei S: Single and three-color flow cytometry assay for intracellular zinc ion availability in human lymphocytes with zinpyr-1 and double immunofluorescence: relationship with metallothioneins. Cytometry Part A 2006; 69A: 1043-53.
15. Manjarrés LM, Manjarrés S: Manual programa sistematizado de evaluación de la ingesta dietética EVINDI v4. 2008.
16. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Capítulo 5: Ingesta dietética. En: Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia, 2005. Bogotá: Oficina de comunicaciones y atención al ciudadano; 2006. p. 228-315.
17. Camargo DM, Cepeda Y, González LR, Stapper HK, Trigos AJ: Reproducibilidad del recordatorio de actividad física de 3 días (3DPAR) en escolares de 5° y 6°. Salud UIS 2010; 43: 34-47.
18. Camargo DM, Ortiz CJ: Actividad física en niños y adolescentes: determinantes y medición. Salud UIS 2010; 42: 153-65.
19. The World Medical Association: Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [acceso 08/06/2011]. 1964. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
20. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución N° 008430 de 1993. [acceso 08/06/2011]. Disponible en: http://www.dib.unal.edu.co/promocion/etica_res_8430_1993.pdf
21. Henderson RA, Talusan K, Hutton N, Yolken RH, Caballero B: Serum and plasma markers of nutritional status in children infected with the human immunodeficiency virus. J Am Diet Assoc 1997; 97(12): 1377-81.
22. García R, Luque R, McDouall J, Moreno LA: Desarrollos en investigación. En: ONUSIDA, Colombia. Ministerio de la Protección Social, Dirección General de Salud Pública, ed. Infección por VIH y SIDA en Colombia. Estado del arte. 2000 - 2005 [acceso 20-11-2010]. 2006. Disponible en: <http://www.onusida.org.co/Publicaciones/LibroCapitulo4-DesarrollosEnInvestigacion.pdf>
23. Ndeeye G, Tumwine JK, Bolann BJ, Ndugwa CM, Tylleskär T: Zinc status in HIV infected ugandan children aged 1-5 years: a cross sectional base line survey. BMC Pediatr 2010; 10: 68.
24. Fontana M, Zuin G, Plebani A, Bastoni K, Visconti G, Principi N: Body composition in HIV-infected children: relations with disease progression and survival. Am J Clin Nutr 1999; 69: 1282-6.
25. Sánchez VM: Inmunocompetencia en la malnutrición proteico-energética. Rev Cubana Aliment Nutr 1999; 13(2): 129-36.
26. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A: Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. J Allergy Clin Immunol 2005; 115(6): 1119-28.
27. Khalili H, Soudabkhsh A, Hajabdolbaghi M, Dashti-Khavidaki S, Poorzare A, Saeedi AA, et al: Nutritional status and serum zinc and selenium levels in iranian HIV infected individuals. BMC Infect Dis 2008; 8(165): 1-7.
28. Semba RD, Tang AM: Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. Br J Nutr 1999; 81: 181-9.
29. Chantry CJ, Hughes MD, Alvero C, Cervia JS, Hodge J, Borum P, et al: Insulin-like growth factor-1 and lean body mass in HIV-infected children. J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 48(4): 437-43.
30. López de Romaña D, Castillo C, Diazgranados D: El zinc en la salud humana-I. Rev Chil Nutr 2010; 37(2): 234-9.
31. Wang X, Zhou B: Dietary zinc absorption: a play of Zips and ZnTs in the gut. IUBMB Life. 2010; 62(3): 176-82.
32. Tapiero H, Tew KD: Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. Biomed Pharmacother 2003; 57(9): 399-411.
33. Raymond AD, Gekonge B, Giri MS, Hancock A, Papasavvas E, Chehimi J, et al: Increased metallothionein gene expression, zinc, and zinc-dependent resistance to apoptosis in circulating monocytes during HIV viremia. J Leukoc Biol 2010; 88(3):589-96.