

UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN MEDICINA

Neurodesarrollo en niños menores de 8 años 6 meses infectados con VIH. Hospital Roosevelt,
Guatemala, junio 2017.

TESIS DE GRADO

ANDREA STEPHANIE PALMA LUCERO
CARNET 11568-11

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, AGOSTO DE 2017
CAMPUS CENTRAL

UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN MEDICINA

Neurodesarrollo en niños menores de 8 años 6 meses infectados con VIH. Hospital Roosevelt,
Guatemala, junio 2017.

TESIS DE GRADO

TRABAJO PRESENTADO AL CONSEJO DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD

POR

ANDREA STEPHANIE PALMA LUCERO

PREVIO A CONFERÍRSELE

EL TÍTULO DE MÉDICA Y CIRUJANA EN EL GRADO ACADÉMICO DE LICENCIADA

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, AGOSTO DE 2017
CAMPUS CENTRAL

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR

RECTOR: P. MARCO TULIO MARTINEZ SALAZAR, S. J.

VICERRECTORA ACADÉMICA: DRA. MARTA LUCRECIA MÉNDEZ GONZÁLEZ DE PENEDO

VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN: ING. JOSÉ JUVENTINO GÁLVEZ RUANO

VICERRECTOR DE INTEGRACIÓN UNIVERSITARIA: P. JULIO ENRIQUE MOREIRA CHAVARRÍA, S. J.

VICERRECTOR ADMINISTRATIVO: LIC. ARIEL RIVERA IRÍAS

SECRETARIA GENERAL: LIC. FABIOLA DE LA LUZ PADILLA BELTRANENA DE LORENZANA

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DECANO: DR. EDGAR MIGUEL LÓPEZ ÁLVAREZ

SECRETARIA: LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEÓN

DIRECTOR DE CARRERA: MGTR. EDGAR ENRIQUE CHÁVEZ BARILLAS

NOMBRE DEL ASESOR DE TRABAJO DE GRADUACIÓN
LIC. JULIO WERNER JUAREZ LORENZANA

TERNA QUE PRACTICÓ LA EVALUACIÓN
MGTR. ANA VICTORIA ARREAZA MORALES DE FRANCO
MGTR. ROSLY MAGAZINE CRUZ CRUZ
LIC. IRVING OSWALDO PANIAGUA SOLORZANO



Universidad
Rafael Landívar
Tradición Jesuita en Guatemala

Facultad de Ciencias de la Salud
Departamento de Medicina
Comité de Tesis

VISTO BUENO INFORME FINAL DE TESIS
ASESOR DE INVESTIGACION

Guatemala, 6 de junio de 2017

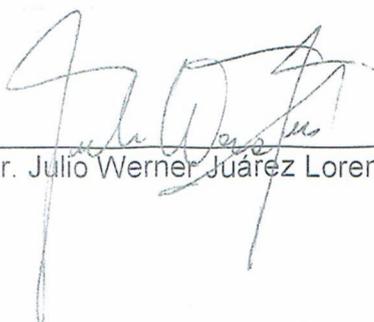
Comité de Tesis
Departamento de Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Rafael Landívar

Estimados miembros del Comité:

Deseándoles éxitos en sus actividades académicas regulares, me place informales que he revisado el informe final de tesis de graduación titulado: **Neurodesarrollo en niños menores de 8 años 6 meses infectados con VIH** del estudiante **Andrea Stephanie Palma Lucero** con **carné N° 1156811** el cual he acompañado desde la fase de protocolo y, hasta el momento, ha cumplido con las exigencias y procedimientos establecidos en la Guía de Elaboración de Tesis de la Licenciatura en Medicina de esa universidad.

Por lo anterior, doy mi anuencia para que dicho informe pase a consideración del Comité de Tesis para su aprobación, no teniendo de mi parte ningún inconveniente para que dicho alumno pueda continuar con el proceso establecido por la Facultad de Ciencias de la Salud, para solicitar la *defensa de tesis* del trabajo en mención.

Sin otro particular, atentamente,


Dr. Julio Werner Juárez Lorenzana

Dr. Julio W. Juárez
Colegiado 10,350



Orden de Impresión

De acuerdo a la aprobación de la Evaluación del Trabajo de Graduación en la variante Tesis de Grado de la estudiante ANDREA STEPHANIE PALMA LUCERO, Carnet 11568-11 en la carrera LICENCIATURA EN MEDICINA, del Campus Central, que consta en el Acta No. 09741-2017 de fecha 23 de agosto de 2017, se autoriza la impresión digital del trabajo titulado:

Neurodesarrollo en niños menores de 8 años 6 meses infectados con VIH. Hospital Roosevelt, Guatemala, junio 2017.

Previo a conferírsele el título de MÉDICA Y CIRUJANA en el grado académico de LICENCIADA.

Dado en la ciudad de Guatemala de la Asunción, a los 29 días del mes de agosto del año 2017.



LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEÓN, SECRETARIA
CIENCIAS DE LA SALUD
Universidad Rafael Landívar

RESUMEN

Antecedentes La infección por el VIH se ha relacionado con alteraciones neurológicas las cuales son muy frecuentes, ya que el virus cruza la barrera hematoencefálica y entra en el SNC, afectando así su desarrollo neurológico. Alrededor de un 50-90% de los pacientes infectados, pueden presentar algún tipo de alteración neurológica durante el transcurso de la enfermedad con una media de edad de comienzo de 19 meses a los 3 años. Actualmente en Guatemala no se cuenta con investigaciones que evidencien alteraciones en el neurodesarrollo en pacientes con VIH. **Objetivo** Identificar el neurodesarrollo de los pacientes pediátricos con infección de VIH, tomando en cuenta características clínicas y epidemiológicas. **Lugar** Clínica de infecciosas de Pediatría del Hospital Roosevelt, Guatemala. **Diseño** Estudio descriptivo, transversal, observacional. **Materiales y Métodos** se evaluaron 56 pacientes menores de 8 años 6 meses de edad que cumplieran criterio de inclusión (diagnóstico confirmado de VIH), mediante test de neurodesarrollo (Test Bayley y Escala de McCarthy), durante los meses de mayo a noviembre del año 2016. **Resultados** Dentro de la evaluación de neurodesarrollo se encontró que entre el 36-54% de los pacientes de 3 años 6 meses a 8 años 6 meses evaluados presentaban alteración en más de un área del neurodesarrollo, correlacionándolo con estudios realizados en otros países con cifras 30-70% de afectación neurológica. **Limitaciones.** Estudio descriptivo y cantidad disminuida de pacientes **Conclusiones** Todos los pacientes infectados tienen alteración en más de un área del neurodesarrollo. Las áreas del neurodesarrollo más afectadas fueron área verbal, numérica y cognitiva.

Palabras clave: Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), sistema nervioso central (SNC), desarrollo neurológico

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	MARCO TEÓRICO	
2.1	VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)	3
2.1.1	PATOGENIA	3
2.1.2	EPIDEMIOLOGÍA	4
2.1.2.1	SITUACIÓN MUNDIAL	4
2.1.2.2.	SITUACIÓN EN GUATEMALA	4
2.1.3	MECANISMO DE TRANSMISIÓN	5
2.1.3.1	<i>Contacto sexual</i>	5
2.1.3.2	<i>Exposición parenteral</i>	5
2.1.3.3	<i>Transmisión vertical</i>	6
2.1.3.3.1	<i>Intraútero</i>	6
2.1.3.3.2	<i>Intraparto</i>	6
2.1.3.4	<i>Lactancia Materna</i>	6
2.1.4	CLÍNICA Y DIAGNOSTICO	
2.1.4.1	<i>Definición de la OMS de caso de infección por el VIH</i>	7
2.1.4.2	<i>Clasificación inmunológica propuesta por la OMS para la infección establecida por el VIH</i>	
2.1.4.3	<i>Clasificación del VIH pediátrico en niños menores de 13 años</i>	8
2.1.4.4	<i>Clasificación inmunológica actual según CDC</i>	9
2.1.4.5	<i>Estadificación clínica de la OMS de la infección por el VIH/SIDA en niños con infección confirmada</i>	9
2.1.4.6	<i>Categorías clínicas para niños menores de 13 años con infección por VIH</i>	11
2.1.5	TRATAMIENTO-SNC	
2.1.5.1	<i>Clasificación de antirretrovirales según la penetración en el SNC</i>	14
2.1.5.2	<i>Clasificación de los antirretrovirales según la puntuación del grado de penetración en el SNC</i>	15
2.1.6	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL TEMPRANA Y MORTALIDAD ENTRE LOS LACTANTES INFECTADOS POR EL VIH	15
2.2	NEURODESARROLLO	
2.2.1	NEURODESARROLLO Y VIH	18
2.2.1.1	FISIOPATOLOGÍA	19

2.2.2 NEURODESARROLLO Y VIH: EN PAISES EN DESARROLLO	19
2.2.3 DESARROLLO COGNITIVO Y MOTOR	
2.2.3.1 IMPACTO DE LA EPIDEMIA DEL VIH EN EL DESARROLLO NEUROLÓGICO	22
2.2.4 ALTERACIONES NEUROLÓGICAS	
2.2.4.1 <i>Encefalopatía por VIH</i>	25
2.2.4.2 <i>Meningitis por VIH</i>	25
2.2.4.3 <i>Toxoplasmosis cerebral</i>	26
2.2.4.4 <i>Linfoma primario del SNC</i>	27
3. OBJETIVOS	
3.1 OBJETIVO GENERAL	28
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
4. MATERIALES Y MÉTODOS	29
5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	30
6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	34
7. PROCEDIMIENTO	35
8. LIMITACIONES Y ALCANCES	36
9. ASPECTOS ÉTICOS	37
10. RESULTADOS	38
11. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	53
12. CONCLUSIONES	65
13. RECOMENDACIONES	66
14. ANEXOS	67
15. BIBLIOGRAFÍA	68

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo neurológico resulta necesario para el aprendizaje y la productividad, por lo que las alteraciones en el desarrollo se han asociado a un rendimiento académico deficiente, problemas conductuales y problemas de ajuste social. (1)

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha relacionado con alteraciones neurológicas las cuales son muy frecuentes, ya que dicho virus puede afectar cualquier parte del sistema nervioso. Esto se debe a que el virus del VIH cruza la barrera hematoencefálica y entra en el sistema nervioso a través de los monocitos. (2)
(3)

Durante los primeros años de edad, el virus muestra una rápida progresión, lo que puede llevar a más complicaciones neurológicas durante su crecimiento, por ende, un desarrollo deficiente.

Alrededor de un 50-90% de los pacientes infectados, pueden presentar algún tipo de alteración neurológica durante el transcurso de la enfermedad, con una media de edad de comienzo de 19 meses a los 3 años de edad, asociándose a un notable retraso del desarrollo neurológico. (6) (7)

En estudios realizados en Jamaica y Africa en pacientes pediátricos infectados con VIH, se evaluó el neurodesarrollo y se comparó con grupos de pacientes no infectados, donde observaron que entre el 20-30% de los pacientes infectados con VIH, evaluados presentaban algún tipo de alteración en su neurodesarrollo, concluyendo que los niños infectados tienen un mal desempeño en áreas del neurodesarrollo en comparación con los pacientes no infectados.

En Guatemala, se desconoce el número exacto de pacientes pediátricos que presentan infección por VIH, para el año 2011 se estimó 2,371 casos en niños de 0-14 años, representando el 3.7% de toda la población con VIH, según el Centro nacional de Epidemiología. (6) Para este año aproximadamente se tendrán 3,726 casos de VIH en niños de 0-14 años de una población total de 87,252 en toda Guatemala, cifra que va en aumento. (7)

El siguiente estudio se realizó con pacientes infectados con VIH, menores de 8 años 6 meses de edad, que tenían seguimiento en consulta externa de infectología pediátrica del Hospital Roosevelt (HR), durante los meses de mayo y junio del año 2016. Durante el seguimiento que tienen los pacientes en consulta externa, se les realizó una evaluación del neurodesarrollo mediante un test el cual variaba de acuerdo a la edad del paciente.

El presente estudio pretende investigar cuál es el área del neurodesarrollo más afectada en los pacientes infectados con VIH, que están diagnosticados en la Unidad de Infecciosas de Pediatría del HR.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

2.1.1 PATOGENIA

El virus que producen la infección de VIH, pertenece a la familia *Retroviridae* y al género *Lentiviridae*, virus ARN. ⁽⁹⁾

Entre los virus VIH que pueden infectar a humanos se encuentran VIH-1 y VIH-2 el cual es infrecuente en niños. VIH-1 está formado por dos copias de ARN monocatenario, en ambos extremos del genoma se encuentran repeticiones terminales largas, donde se encuentran los genes de regulación y expresión del VIH. El resto del genoma contiene tres secciones principales:

- Región GAG. Codifica proteínas del núcleo
- Región POL. Codifica enzimas víricas (transcriptasa inversa, proteasa y integrasa)
- Región ENV. Codifica proteínas de la envoltura (gp120 y gp41, la cual se usa para detectar anticuerpos contra VIH-1) ⁽⁹⁾

El virus VIH-1 tiene varios serotipos los cuales se clasifican en tres grupos:

- M (main). Se divide en subtipos (A a la H) que predominan en ciertas regiones.
Se han incorporado genes recombinantes, los cuales se asocian a la progresión acelerada de la infección o un fracaso en el tratamiento antirretroviral.
- O (outlier)
- N (New, No M, No O)

Este virus se caracteriza por producir infecciones con largos períodos de incubación, por mecanismo para evitar el sistema inmunológico, e infectar células que expresan el antígeno T4. ⁽¹⁰⁾

2.1.2 EPIDEMIOLOGIA

2.1.2.1 SITUACIÓN MUNDIAL

En el año 2006 el Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA (UNAIDS), reportó 2,3 millones de niños menores de 14 años de edad con VIH. ⁽¹⁹⁾

La mayor población de niños infectados con VIH/SIDA se encuentra concentrada en África Subsahariana, con un 69%, según la OMS. ⁽¹⁹⁾

2.1.2.2 SITUACIÓN EN GUATEMALA

Los primeros casos identificados en Guatemala de VIH/SIDA, se presentaron a principios de los años 80's. ⁽¹¹⁾

El Programa Nacional de SIDA en Guatemala, reportó que, a partir de enero de 1984 a agosto de 2005, se registraron 8658 casos de VIH/SIDA, de los cuales el 5.5% se reportó en niños menores de 14 años, lo cual es un estimado de la cifra total. ⁽¹¹⁾

Entre enero de 1997 y junio de 2006 en la Clínica Familiar Luis Ángel García del Hospital General San Juan de Dios, se registraron 340 menores de 13 años infectados, 54% de los cuales eran niñas. ⁽¹¹⁾

Para el año 2011, se estimó 2371 casos de VIH en Guatemala, en niños menores de 14 años de edad. ⁽¹¹⁾

Entre los departamentos donde se concentra la mayor cantidad de pacientes con VIH, se encuentran: ciudad de Guatemala, Izabal, Suchitepéquez, Escuintla, Retalhuleu y Quetzaltenango. (11) (13)

Según datos de la Clínica de Enfermedades Infecciosas de Pediatría del Hospital Roosevelt, hay 320 pacientes pediátricos VIH positivo, reportados para el año 2014. (13)

2.1.3 MECANISMO DE TRANSMISIÓN

La transmisión se produce por:

2.1.3.1 Contacto Sexual

La infección por este mecanismo en la población pediátrica es infrecuente, y los casos reportados en pediatría se deben a abuso sexual. (9) (17)

2.1.3.2 Exposición Parenteral

Transfusiones de sangre o hemoderivados infectados son responsables del 3-6% de todos los casos pediátricos. (9) (17)

2.1.3.3 Transmisión vertical

Es la principal forma de transmisión en los pacientes pediátricos. Esta puede ocurrir:

Corresponde al 90% de los casos de VIH pediátrico. (9)

2.1.3.3.1 *Intraútero*

Se identifica mediante cultivo o reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en tejidos fetales, entre la 10 semana de gestación.

Entre un 30-40% de los pacientes adquiere la infección por esta vía.

2.1.3.3.2 *Intraparto*

El mecanismo de transmisión, se da por la exposición a sangre y a secreciones cervicovaginales infectadas en el canal del parto.

Se ha registrado que entre un 60-70% de los pacientes infectos adquieren el virus por esta vía. ⁽⁹⁾ ⁽¹⁷⁾

2.1.3.4 *Lactancia materna*

Es la vía menos común de transmisión del virus del VIH, en países en desarrollo.

Pero hay un riesgo del 27-29% de adquirir el virus por esta vía. ⁽⁹⁾

Factores de riesgo que aumentan la frecuencia de transmisión vertical: Rotura prematura de membranas >4 horas, parto prematuro, bajo peso al nacer <2500 g, recuento de CD4 prenatal materno bajo y uso de drogas ilícitas. ⁽⁹⁾

2.1.4 CLÍNICA Y DIAGNOSTICO

2.1.4.1 Definición de la OMS de caso de infección por el VIH

<p>Niños a partir de 18 meses y adolescentes – adultos</p> <p>Se diagnostica la infección por el VIH basándose en:</p> <p>Una prueba de anticuerpos contra el VIH positiva (inmunoensayo enzimático rápido o de laboratorio). Esto suele confirmarse mediante otra prueba de anticuerpos contra el VIH (inmunoensayo enzimático rápido o de laboratorio) que se basa en diferentes antígenos o distintas características operativas</p> <p>y/o</p> <p>Una prueba virológica positiva del VIH o de sus componentes (ARN del VIH, ADN del VIH o antígeno p24 del VIH ultrasensible) confirmada mediante otra prueba virológica realizada en una muestra diferente.</p>
<p>Niños menores de 18 meses</p> <p>Se diagnostica la infección por el VIH basándose en:</p> <p>Una prueba virológica positiva del VIH o de sus componentes (ARN del VIH, ADN del VIH o antígeno p24 del VIH ultrasensible) confirmada mediante otra prueba virológica realizada en una muestra distinta obtenida después de las cuatro semanas de vida.</p> <p>No se recomienda realizar la prueba de anticuerpos para el diagnóstico definitivo o confirmatorio de la infección por el VIH en los niños hasta los 18 meses de edad.</p>

Fuente: OPS. Definición de la OMS de caso de infección por el VIH a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación clínica y de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños. 2009.

2.1.4.2 *Clasificación inmunológica propuesta por la OMS para la infección establecida por el VIH*

Inmunodeficiencia asociada al VIH	Valores de CD4 relacionados con la edad			
	≤ 11 meses (% CD4+)	12-35 meses (% CD4+)	35-59 meses (% CD4+)	≥ 5 años (valor absoluto por mm ³ o % CD4+)
Ninguna o no significativa	>35	>30	>25	>500
Leve	30-35	25-30	20-25	350-499
Avanzada	25-29	20-24	15-19	200-349
Grave	<25	<20	<15	<200/mm ³ o <15%

Fuente. Definición de la OMS de caso de infección por el VIH a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación clínica y de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños. 2009.

2.1.4.3 *Clasificación del VIH pediátrico en niños menores de 13 años*

Definiciones Inmunológicas	Categorías Inmunológicas						Clasificación Clínica			
	Recuento de Linfocitos T CD4 y porcentajes de linfocitos totales		1-5 años		6-12 años		N: Sin signos o síntomas	A: Signos o síntomas leves	B: signos o síntomas moderados	C: signos o síntomas graves
<12 meses										
	μl	%	μl	%	μl	%				
Sin pruebas de inmunodepresión	≥1500	≥25	≥1000	≥25	≥500	≥25	N1	A1	B1	C1
Pruebas de inmunodepresión moderada	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24	N2	A2	B2	C2
Inmunodepresión grave	<750	<15	<500	<15	<200	<15	N3	A3	B3	C3

Fuente: Nelson Tratado de Pediatría 18.ª edición, Volumen I.(.) Elsevier Saunders pag.1475

2.1.4.4 Clasificación inmunológica actual según CDC.

Valores de CD4 relacionados con la edad						
	<1 año		1-5 años		≥6 años	
Estadio	Células	%	Células	%	Células	%
I	≥1500	≥34	≥1000	≥30	≥500	≥26
II	750-1499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
III	<750	<26	<500	<22	<200	<14

Fuente: Revised surveillance case definition for HIV infection-United States, 2014.

2.1.4.5 Estatificación clínica de la OMS de la infección por el VIH/SIDA en niños con infección confirmada

ESTADIO CLÍNICO 1
Asintomático Linfadenopatía generalizada persistente
ESTADIO CLÍNICO 2
Hepatoesplenomegalia persistente idiopática Erupciones papularespruriginosas Infección extensa por papilomavirus Infección extensa por molusco contagioso Onicomycosis Úlceras orales recurrentes Hipertrofia parotídea persistente idiopática Eritema gingival lineal Herpes zoster Infecciones del tracto respiratorio superior recurrentes o crónicas (sinusitis, amigdalitis, otitis media, otorrea)
ESTADIO CLÍNICO 3
Desnutrición moderada idiopática que no responde adecuadamente al tratamiento estándar Diarrea idiopática persistente (≥ 14 días) Fiebre idiopática persistente (> 37.5° C, intermitente o constante, durante más de un mes) Candidiasis oral persistente (A partir de las 6 a 8 semanas de vida)

Leucoplasia oral vellosa
Gingivitis/periodontitis ulcerativa necrotizante aguda)
Tuberculosis ganglionar
Tuberculosis pulmonar
Neumonía bacteriana grave recurrente
Neumonitis intersticial linfoide sintomática
Enfermedad pulmonar crónica asociada al VIH (incluyendo bronquiectasias)
Anemia (< 8,0 g/dl), neutropenia (<0,5 x 10⁹/l) y/o trombocitopenia crónica (<50 x 10⁹/l)
idiopática

ESTADIO CLÍNICO 4

Síndrome de consunción grave idiopático, retraso del crecimiento o desnutrición grave que no responde al tratamiento estándar
Neumonía por Pneumocystis
Infecciones bacterianas graves recurrentes (empiema, piomiositis, osteomielitis, artritis, meningitis; excluyendo neumonía)
Infección crónica por virus herpes simple (orolabial o cutánea de más de un mes de duración, o visceral de cualquier duración)
Tuberculosis extrapulmonar
Sarcoma de Kaposi
Candidiasis esofágica, o candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
Toxoplasmosis del sistema nervioso central (después del período neonatal)
Encefalopatía por VIH
Infección por citomegalovirus (retinitis o infección por citomegalovirus que afecte a otros órganos y que se inicie después del período neonatal)
Criptococosis extrapulmonar (incluyendo meningitis)
Micosis endémica diseminada (histoplasmosis extrapulmonar, coccidioidomicosis)
Criptosporidiasis crónica
Isosporiasis crónica
Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas
Linfoma no Hodgkin de linfocitos B ó cerebral
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Nefropatía asociada al VIH o miocardiopatía asociada al VIH

Fuente: OPS. Definición de la OMS de caso de infección por el VIH a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación clínica y de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños. 2009.

2.1.4.6 *Categorías clínicas para niños menores de 13 años con infección por VIH*

Categoría N: ASINTOMÁTICO

- Niños que no tienen signos o síntomas atribuibles a la infección por VIH o que sólo tienen 1 de las enfermedades enumeradas en la categoría A

Categoría A: SÍNTOMAS LEVES

Niños con 2 o más de las enfermedades enumeradas a continuación, pero sin ninguna de las afecciones recogidas en las categorías B y C.

- Linfadenopatía (≥ 0.5 cm en más de 2 localizaciones; bilateral en una localización)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infección del tracto respiratorio, sinusitis u otitis media recurrentes o persistentes

Categoría B: SÍNTOMAS MODERADOS

Niños que tienen enfermedades sintomáticas distintas a las enumeradas en la categoría A o C que son atribuibles a la infección por el VIH.

- Anemia (hemoglobina < 8 g/dl, neutropenia < 1000 /ml y/o trombocitopenia $< 100\,000$ persistente durante ≥ 30 días)
- Meningitis, neumonía o sepsis bacteriana (episodio único)
- Candidiasis orofaríngea persistente (más de 2 meses) en niños mayores de 6 meses de edad
- Miocardiopatía
- Infección por CMV antes de 1 mes de edad
- Diarrea recurrente o crónica
- Hepatitis
- Estomatitis por virus herpes simple (VHS), recurrente (más de 2 episodios en 1 año)
- Bronquitis, neumonitis o esofagitis por VHS iniciada antes de 1 mes de edad
- Herpes zóster con más de 2 episodios distintos o con afectación de más de un dermatoma
- Leiomiomas
- Neumonía intersticial linfocítica o complejo de hiperplasia linfocítica pulmonar
- Nefropatía
- Nocardiosis

- Fiebre persistente (duración superior a 1 mes)
- Toxoplasmosis iniciada antes de 1 mes de edad
- Varicela diseminada (complicada)

Categoría C: SÍNTOMAS GRAVES

Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (es decir, cualquier combinación de al menos 2 infecciones confirmadas mediante cultivo en un período de 2 años) de los siguientes tipos: septicemia, neumonía, meningitis, infección ósea o articular, o absceso de un órgano interno o cavidad corporal (excluida la otitis media, los abscesos cutáneos o superficiales y las infecciones relacionadas con catéteres permanentes)

- Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquios, tráquea, pulmones)
- Coccidioidomicosis diseminada (además de la localización pulmonar o de los ganglios linfáticos cervicales o hiliares, o bien en otro sitio)
- Criptococosis extrapulmonar
- Cryptosporidiosis o isosporiasis con diarrea persistente más de 1 mes
- Enfermedad por CMV con inicio de los síntomas después del mes de edad (en una localización distinta al hígado, el bazo o los ganglios linfáticos)
- Encefalopatía (al menos alguno de los siguientes hallazgos progresivos durante al menos 2 meses en ausencia de una enfermedad concurrente distinta a la infección por el VIH que pudiera explicar los hallazgos): 1) incapacidad de alcanzar o pérdida de los hitos del desarrollo, o pérdida de la capacidad intelectual, verificadas por una escala estándar de desarrollo o con tests neuropsicológicos; 2) alteración del crecimiento encefálico o microcefalia adquirida demostrada por mediciones del perímetro cefálico o atrofia cerebral demostrada por TC o RM (se requieren imágenes seriadas para los niños menores de 2 años de edad); o 3) déficit motor simétrico adquirido manifestado por 2 o más de los siguientes datos: paresia, reflejos patológicos, ataxia o trastorno de la marcha
- Infección por VHS causante de una úlcera mucocutánea que persiste más de 1 mes o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración en un niño menor de 1 mes
- Histoplasmosis diseminada (en localizaciones distintas o adicionales a los pulmones o los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma primario cerebral
- Linfoma de células pequeñas no hendidas (Burkitt) o inmunoblástico, o bien linfoma de células grandes o de linfocitos B o de fenotipo inmunológico

desconocido

- Infección por *Mycobacterium tuberculosis* diseminada o extrapulmonar
- Infección diseminada por otras especies de *Mycobacterium* o por especies no identificadas (en localizaciones distintas o adicionales a los pulmones, piel o ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Septicemia por *Salmonella* (no tifoidea) recurrente
- Toxoplasmosis cerebral iniciada antes de 1 mes de edad
- Síndrome de emaciación en ausencia de enfermedad concurrente distinta a la infección por VIH que pudiera explicar los siguientes hallazgos: 1) pérdida persistente de peso >10% del valor basal; 2) cruce descendente de al menos 2 de las líneas siguientes de percentiles en el gráfico de peso en función de la edad (p. ej., 95°, 75°, 50°, 20°, 5°) en un niño de 1 año de edad o mayor; O 3) < percentil 5° en el gráfico de peso en función de la edad en 2 mediciones consecutivas separadas por 30 días o más; MÁS 1) diarrea crónica (es decir, al menos 2 episodios diarreicos al día durante más de 30 días); O 2) fiebre documentada (durante más de 30 días, intermitente o constante)

Fuente: Nelson Tratado de Pediatría 18.ª edición, Volumen I.(.) Elsevier Saunders pag.1476

2.1.5 TRATAMIENTO – SNC

Un tratamiento efectivo con TARGA (Tratamiento Antirretroviral de gran Actividad), ha demostrado suprimirla replicación viral y mejorar la función inmune. (24)

Existe una proporción importante de pacientes con TARGA por más de 4 años, con niveles mantenidos de carga viral <50copias/ml, que continua con activación de la microglía y los macrófagos, así como la producción de inmunoglobulinas en el SNC. (14)

Lo anterior indica que a pesar del tratamiento con TARGA, se produce una replicación viral de muy bajo nivel que conlleva la disfunción de las células nerviosas, mediante una respuesta inflamatoria mantenida y un efecto tóxico. (14)

2.1.5.1 Clasificación de antirretrovirales según la penetración en el SNC

CATEGORÍA	FÁRMACO	MOTIVO
BAJA PENETRACIÓN	Enfuvirtida	Las propiedades químicas apoyan una escasa penetración en el SNC
	Nelfinavir	Concentración en LCR indetectable en estudios humanos o animales
	Didanosina	Concentración en LCR detectable, pero <IC 50 para la cepa salvaje del VIH
	Saquinavir	Ineficaz para reducir la carga viral en LCR o lograr la mejoría cognitiva en estudios clínicos
ALTA PENETRACIÓN	Nevirapina	Las propiedades moleculares y farmacológicas apoyan una alta penetración en el SNC
	Ritonavir Lopinavir Abacavir	Concentración en LCR detectable y > IC 50 para la cepa salvaje del VIH
	Zidovudina	Eficaz para reducir la carga viral en LCR y lograr la mejoría cognitiva en estudios clínicos
INTERMEDIOS	Atazanavir	Concentración en LCR no consistentemente indetectable en estudios en humanos o animales
	Estavudina	Concentración en LCR detectable pero no consistentemente >IC 50 para la cepa salvaje del VIH
	Efavirenz	Las propiedades químicas no apoyan claramente una alta penetración en el SNC

Fuentes:

-OMS. The use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, 2013.

-Arribas M, García JE, Núñez L, Gómez R. Manifestaciones neurológicas del paciente con infección por VIH. 2009.

2.1.5.2 *Clasificación de los Antirretrovirales según la puntuación del grado de penetración en el SNC*

Aumento de la penetración en el SNC →			
	0	0.5	1
Análogos nucleósidos	Didanosina Tenofovir Zalcitabina	Emtricitabina Lamivudina Estavudina	Abacavir Zidovudina
No Análogos nucleósidos		Efavirenz	Delavirdina Nevirapina
Inhibidores de la Proteasa	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Tripanavir	Amprenavir Atazanavir Fosamprenavir Indinavir	Amprenavir Atazanavir Fosamprenavir Indinavir Lopinavir
Otros		Enfuvirtida	

Fuente: OMS. The use of antiretroviral drugs for treating and preventig HIV infection, 2013

La iniciación de tratamiento antirretroviral independientemente del recuento de CD4/mm³, actualmente es recomendada para los niños menores de 1 año en 9 países según OMS y OPS (Organización Panamericana de la Salud). (18)

2.1.6 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL TEMPRANA Y MORTALIDAD ENTRE LOS LACTANTES INFECTADOS POR EL VIH

El sistema inmunológico en los primeros años de vida, no se encuentra totalmente desarrollado, lo que los hace susceptibles a la rápida progresión de la enfermedad, como consecuencia una muerte temprana. (8)

El actual estándar de tratamiento del VIH en muchas partes del mundo es tratar a los bebés con la terapia antirretroviral, pero sólo después de que muestren signos de enfermedad o un sistema inmunológico debilitado. (8)

Se realizó un estudio aleatorizado, por el Programa de Investigación en SIDA, el cual se lleva a cabo en dos centros Sudáfrica, durante los años 2005-2007, se incluyó a los niños con infección por VIH (Confirmado por PCR >1000 copias/dl para ADN-ARN de VIH), con un porcentaje de CD4 >25%. Se registraron 560 niños VIH positivo, de los cuales 155 no cumplían los requisitos, niveles de CD4 por debajo del 25% y solo 377 niños fueron inscritos en el estudio, de los cuales se dividió en:

(8)

- Grupo de terapia tardía → 125 niños
 - Clínica de infección → Estadio B o C
 - Inicio inmediato de terapia en niños de 1 o 2 años de edad
 - 66% se inició terapia
- Grupo de terapia temprana → 252 niños
 - 6 a 12 semanas de edad
 - CD4 >25%

El tratamiento se divide en dos grupos:

1. Zidovudina 240mg/m² /12 hrs, Lamivudina 4mg/kg/12 hrs, Lopinavir 300mg/m²/12 hrs y Ritonavir 75mg/m²/12hrs, durante 6 meses, este grupo de medicamentos se administró al grupo de terapia temprana.
2. Didanosina, Abacavir y Nevirapina, en niños >3 años se administraba Efavirenz, se administró al grupo de terapia tardía. (8)

Se observó a los bebés cada 4 semanas hasta la semana 24, de tratamiento, luego cada 8 semanas hasta la semana 48 y terminando cada 12 semanas.

Cada visita incluía evaluación clínica, adherencia al tratamiento, hemograma completo, medición de transaminasas y recuento de CD4. (8)

Los resultados obtenidos en el estudio:

- 14 niños del grupo de terapia temprana no completó el tratamiento 6%, y 3 niños del grupo de terapia tardía 3%, por falta de seguimiento.
 - La media de inicio de tratamiento antirretroviral para el grupo de terapia tardía fue de 21.1 semanas, se inició luego de cumplir criterios inmunológicos o clínicos de la infección.
 - Fracaso de la terapia antirretroviral:
 - CD4 <20% en la semana 24 de tratamiento
 - Disminución de CD4 <20% después de las primeras 24 semanas de tratamiento → insuficiencia inmunológica
 - Estadio B o C de infección → Fracaso clínico
 - Toxicidad
 - 10 (4%) niños del grupo de terapia temprana murió y 20 (16%) niños del grupo de terapia tardía. La tasa de mortalidad fue mayor en las primeras 26 semanas de edad. Las causas de muerte identificadas fueron: gastroenteritis, neumonía, (*Pneumocystis carinii*), citomegalovirus, insuficiencia hepática, tuberculosis y síndrome de muerte súbita del lactante.
 - Se identificó progresión de la enfermedad en 16 (6.3%), niños del grupo de terapia temprana, en comparación con 32 niños (25.6%), del grupo de terapia tardía.
 - Aumento significativo del porcentaje CD4 en el grupo de terapia temprana.
- (8)

Se llegó a la discusión, que una terapia antirretroviral adecuada y temprana en pacientes infectados reduce la mortalidad en un 16%, en comparación del inicio de una terapia antiretroviral tardía luego del inicio de signos 4%. (8)

La terapia antirretroviral temprana tiene un efecto protector en los pacientes infectados por VIH. (8)

2.2 NEURODESARROLLO

El desarrollo neurológico se rige por acción conjunta de factores genéticos y ambientales. (20)

2.2.1 NEURODESARROLLO Y VIH

El virus del VIH tiene afinidad por las neuronas, esta afección tanto a neuronas como a macrófagos neuronales, permite que el Sistema Nervioso Central (SNC), sea uno de los principales órganos afectados, por la infección. (10)

Se han observado manifestaciones clínicas en el desarrollo neurológico, por compromiso del SNC por la infección del virus, entre el 30 y 70% de los niños infectados, presentan una alteración neurológica como manifestación principal y esta cifra se eleva por arriba del 90% en cuanto a la anatomopatología. (10) Esto se debe al daño continuo en la integridad del SNC, por el fenómeno de compartimentalización (afinidad selectiva del VIH por los macrófagos circulantes en LCR). (12)

La presencia de la infección de VIH en el SNC, se ha detectado mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), hibridación *in situ* y anticuerpos intrarraquídeos contra distintas proteínas del virus, en el parénquima cerebral y el líquido cefalorraquídeo (LCR), obteniéndose detecciones del genoma del virus. (12)

2.2.1.1 FISIOPATOLOGÍA

El VIH cruza la barrera hematoencefálica y entra al SNC a través de los monocitos, durante el inicio de la infección. Puede dañar o matar neuronas mediante la replicación viral o los efectos tóxicos de las proteínas virales gp120 y el gen Tat. (14)

El gen Tat, el cual es tomado por las neuronas a través del receptor CD91 está relacionado con la producción de óxido nítrico interfiriendo con la integridad de la barrera hematoencefálica, lo que produce un efecto neurotóxico. (12)

Se describen dos mecanismos principales de neurotoxicidad causada por VIH:

- Liberación de citosinas proinflamatorias y factores quimiotácticos que afectan el funcionamiento de otras células gliares, linfocitos y posteriormente a neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, por inicio de cascada de reacciones inflamatorias. (1)
- Efecto directo del macrófago infectado que puede adherirse a neuronas y astrocitos. (10)

El VIH puede permanecer latente en el SNC debido a la infección de células de la estripe mononuclear-fagocítica. (14)

2.2.2 NEURODESARROLLO Y VIH: EN PAISES EN DESARROLLO

Existe una prevalencia de alteraciones neurológicas en pacientes con VIH de aproximadamente 50 al 60%, en países en vías de desarrollo. La

mayoría de niños con VIH, adquieren la infección por transmisión materno-fetal. (24)

Las primeras alteraciones neurológicas ocurren dentro de los 2 primeros años de vida y siendo a menudo la primera presentación de la infección por VIH. (24)

Muchas de las alteraciones neurológicas en estos pacientes son irreversibles, incluyen: atrofia cerebral, calcificaciones intracerebrales y microcefalia, que concluye con diversos grados de retraso en el desarrollo neurológico. (24)

Un estudio realizado en Jamaica en el Hospital Universitario de las Antillas, durante 6 años (2002-2008), donde se registraron pacientes con diagnóstico de VIH (confirmado por PCR del ADN del virus y ELISA) de 0-18 años de edad, teniendo un total de 336 pacientes de los cuales solo obtuvo información de 287 pacientes. Se tomaron datos demográficos, datos clínicos, datos inmunológicos e índices virológicos, con previo consentimiento informado a la persona encargada. (24)

El estudio consistía en conocer la prevalencia de déficit neurológico en niños con VIH, se realizó una medición al momento del inicio del tratamiento TARGA (dos inhibidores de la transcriptasa inversa más un inhibidor no nucleósido o inhibidor de la proteasa) y 12 meses post-inicio. (24)

Las pruebas que se realizaron, evaluaban: inteligencia (Test de Matrices progresivas de Raven), memoria visual (prueba de Corsi block), memoria auditiva (Prueba de Digit Span), atención, motricidad fina y coordinación. En dichas pruebas se le pedía al paciente realizar distintas actividades,

las cuales tenían un valor según la prueba realizada, la evaluación tenía una duración de 2 horas. (24)

Los resultados obtenidos en el estudio fueron:

- 53.3% de la población eran sexo femenino
- 23.3% diagnóstico de encefalopatía por VIH
 - 88.1% eran <5 años
 - 1.6 años fue la edad media de diagnóstico
 - 15.5% déficit neurológico: retraso en el aprendizaje, hiperreflexia, microcefalia, leucoencefalopatía(24)
- Sin encefalopatía por VIH
 - 86.5% hiperreflexia
 - 74.6% espasticidad
 - 61.7% microcefalia
 - 31.3% tetraparesia (debilidad en los cuatro miembros)

Luego de la administración de TARGA, hubo una pequeña reducción en la prevalencia de déficit neurológico. (24)

Como conclusiones del estudio:

- Una carga viral elevada, produce insultos significativos, que lleva a diversas manifestaciones que se producen en la encefalopatía por VIH.
- La prevalencia y severidad de déficit neurológico no está determinada por la administración de TARGA, se incluyen factores del huésped, factores del virus. La administración tardía de TARGA produce cambios inflamatorios irreversibles
- El grupo de pacientes con diagnóstico de encefalopatía por VIH, logra significativamente bajar calificaciones en las pruebas de inteligencia y memoria, el tiempo fue mayor en realizar las pruebas motoras y de coordinación.

- Diagnostico precoz de déficit cognitivo en pacientes infectados, permite la ejecución de intervenciones físicas, ocupacionales y terapias del habla. (24)

2.2.3 DESARROLLO COGNITIVO Y MOTOR

2.2.3.1 IMPACTO DE LA EPIDEMIA DEL VIH EN EL DESARROLLO NEUROLÓGICO

La infección por VIH sigue afectando a millones de niños en países en desarrollo, porque la prevención de las intervenciones de la transición de madre a hijo y TARGA (tratamiento antirretroviral de gran actividad), aún no han alcanzado una cobertura adecuada en estos países. (25)

Estudios han demostrado la implicación del SNC (Sistema Nervioso Central) en pacientes infectados con VIH. (25)

Se han realizado múltiples estudios sobre el desarrollo neurológico de pacientes infectados comparándolos con pacientes sanos, en los cuales se ha demostrado que se tiene un examen neurológico anormal en pacientes infectados, obteniendo bajas puntuaciones en los puntos de estudio de respuesta cognitiva verbal y motricidad. (25)

Al igual se ha demostrado que estas puntuaciones no solo disminuyen por la presencia de infección, también al tener una edad >2 años, estatus socioeconómico bajo y tensión en las personas que cuidan al niño. (25)

Se realizó un estudio de casos y controles, en La República Democrática del Congo, durante los años 2004 y 2005, donde se inscribieron 160 niños, de los cuales 35 niños tenían VIH (grupo 1), 35 niños estaban expuestos al VIH (huérfanos de madres con VIH o hijos

de madres con SIDA sintomático) (grupo 2) y 90 eran niños sanos (no huérfanos) (grupo 3). (25)

Se excluía del estudio a pacientes que presentaran una enfermedad infecciosa aguda al momento de realizar el estudio, en el grupo 3, niños sanos, teniendo un total de 70 niños. (25)

Durante el estudio se obtuvieron datos clínicos, antropométricos y estatus socioeconómico de los pacientes que participaron. (25)

Para la evaluación neurológica se utilizó:

- Escala Bayley 2ª edición (desarrollo mental y motor) para pacientes de 18-29 meses.
- Escala Peabody 2ª edición (desarrollo motor) y Snijders (prueba de inteligencia) en pacientes de 30-72 meses.
- Escala de Idiomas ITP de Rossetti en pacientes de 18-36 meses, pacientes >36 meses no se evaluó el desarrollo del lenguaje. (25)

Estas escalas fueron traducidas al idioma local (Lingala).

Se clasificaron los datos según:

- Sin demora → 1 desviación estándar (100)
- Retraso moderado → 1 y 2 desviaciones estándar (70-84)
- Retraso grave → <69

Los resultados obtenidos del estudio:

- La media de edad fue de 43.7 meses
- 50% de población era sexo masculino

- El retraso en el crecimiento y la desnutrición era más frecuente en pacientes infectadas por VIH, pero el 16.7% de pacientes del grupo 3 (control), se encontraban desnutridos.
- 11.1% de pacientes infectados presentaban microcefalia (Circunferencia cefálica menor del tercer percentil), en comparación con el grupo 2 (6.7%) y grupo 3 (1.4%).
- La media de puntuación del grupo 3 fue de 85.3 para el desarrollo mental y 94.1 para el desarrollo psicomotor. Se observó un retraso moderado en 26.7% y un retraso grave 24.4%, en este grupo.
- En el grupo 1 se observó retraso mental severo en el 60% de la población del grupo y un 40% en el grupo 2. El 90.9% del grupo 1 con retraso mental severo se encontraban entre 18 y 29 meses.
- 28.6% de la población del grupo 1 presentaba retraso motor severo y en el grupo 2 se observó un 14.3%. El 81.8% de los pacientes infectados se encontraban 18-29 meses.
- El grupo 1 de pacientes infectados mostro un retardo en la expresión del lenguaje con 84.6% y en comprensión 76.7%. (25)

Se obtuvo un retraso severo en evaluaciones del desarrollo neurológico en pacientes infectados. (25)

El impacto de la infección por VIH tanto en el desarrollo mental y motor era más pronunciado en niños más pequeños, esto se atribuyó al inicio tardío de TARGA. (25)

La conclusión que se obtuvo de este estudio fue que los niños infectados por VIH (grupo1) tenían un mal desempeño en evaluaciones

neurológicas (motor, mental y lenguaje), en comparación con los otros dos grupos de estudio. (25)

Los resultados obtenidos sugieren que el VIH afecta el desarrollo neurológico a través de la presencia de VIH en el SNC y las condiciones de vida del niño. (25)

2.2.4 ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

Las alteraciones neurológicas centrales o periféricas en la infección tardía se han asociado a un fenómeno de inmunosupresión severa. Un recuento de linfocitos CD4 menor a 200 mm³. (23)

El compromiso del SNC, se puede dar por diferentes mecanismos:

- Acción directa del VIH en el SNC
- Infecciones oportunistas o neoplasias
- Trastornos autoinmunitarios
- Fenómenos vasculares, metabólicos psiquiátricos
- Toxicidad de los medicamentos

2.2.4.1 *Encefalopatía por VIH*

Es la patología más frecuente en la infancia por VIH y equivale a la demencia por VIH en el adulto. Esta tiene una evolución bimodal:

(22)

- Progresiva
- No Progresiva
 - En niños >3 años
 - Déficit cognitivo y motor, de lenta evolución y gravedad variable

Según la edad de aparición y la evolución. (22)

La presencia de uno de los siguientes criterios, en pacientes infectados, confirma el diagnóstico de encefalopatía por VIH. (23)

- Atrofia cerebral
 - Retraso en el crecimiento del perímetro cefálico
 - Atrofia progresiva en exploración neuroradiológica
- Retraso en la adquisición de las funciones psicomotoras para la edad
- Disfunción neurológica >1 mes
 - Alteración motora progresiva
 - Alteraciones del comportamiento psicomotor en <6 meses.

(23)

Entre las principales complicaciones se encuentran: infecciones bacterianas e infecciones oportunistas. (22)

2.2.4.2 *Meningitis por VIH*

Se desconoce la frecuencia de esta entidad. Aproximadamente 30% puede cursar con un síndrome de hipertensión intracraneal secundario al daño tisular ocasionado directamente por el VIH, pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica y la interacción entre las células presentadoras de antígenos viral y los linfocitos T CD8. (12)

2.2.4.3 *Toxoplasmosis Cerebral*

Infección causada por el protozoario *Toxoplasma gondii*, entidad oportunista más común en los pacientes infectados. Se presenta entre un 5 a 20% de los pacientes infectados. (12) (15)

Presenta una evolución subaguda, en algunos casos se presenta la forma encefalítica, con presencia de microabscesos múltiples en la corteza cerebral. (15)

2.2.4.4 *Linfoma primario del SNC*

Se relaciona con un proceso neoplásico originado a partir de células B, posiblemente relacionadas con el virus de Epstein Barr.

La lesión usualmente es metacéntrica y se asocia a edema perilesional moderado. (15)

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar el neurodesarrollo en niños menores de 8 años 6 meses infectados con VIH

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar las áreas afectadas, motor, cognitivo, verbal
2. Identificar las características clínicas y epidemiológicas

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

Estudio descriptivo, transversal, observacional

Población

132 niños menores de 8 años 6 meses de edad, infectados con VIH que asisten a la unidad de consulta externa de infectología pediátrica del Hospital Roosevelt

Muestra

56 niños menores de 8 años 6 meses de edad, infectados con VIH.

Plan de Muestreo

Muestreo por conveniencia: durante los meses de mayo a noviembre del año 2016, se asistió con regularidad a la unidad de consulta externa de infectología pediátrica del Hospital Roosevelt, donde se realizaba un test de neurodesarrollo a los niños menores de 8 años 6 meses de edad.

CRITERIO DE INCLUSIÓN

Niños menores de 8 años 6 meses infectados con VIH que asistan a consulta externa de infectología pediátrica del Hospital Roosevelt.

CRITERIO DE EXCLUSIÓN

Niños mayores de 8 años 6 meses infectados con VIH

5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR O UNIDAD DE MEDIDA
Sexo	Diferencia biológica entre hombres y mujeres basada en sus caracteres sexuales	Dato obtenido del paciente	Cualitativa nominal	Hombre Mujer
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento	Se calculará la edad a partir de la fecha de nacimiento	Cuantitativa de razón	Años cumplidos
Áreas del Neurodesarrollo	Es la sucesión de etapas o fases en las que se dan una serie de cambios físicos y psicológicos que van a implicar en el desarrollo neurológico del niño	Se obtendrá mediante Test de neurodesarrollo Bayley Competente Emergente Riesgo Test McCarthy, para escala verbal (V), perceptivo manipulativa (MP), numérica (N), memoria (M), motricidad (Mot)	Cualitativa Nominal	Competente Emergente Riesgo Muy Alto Alto Medio Alto

		La puntuación se obtiene mediante la conversión de la puntuación obtenida a una puntuación típica que se obtiene mediante baremos adecuados para la edad de cada paciente.		Medio Medio Bajo Bajo Muy Bajo																																										
Carga Viral	Medición de la cantidad de un virus presente en la sangre	Último y actual conteo de copias de carga viral que refiera el expediente	Cuantitativo	copias/ml3 <table border="1"> <tr> <td>Al diagnostico</td> <td>Actual</td> </tr> <tr> <td><100 000</td> <td>< 400</td> </tr> <tr> <td>100 000 – 1 000 000</td> <td>400 – 999</td> </tr> <tr> <td>> 1 000 000</td> <td>>1000</td> </tr> </table>	Al diagnostico	Actual	<100 000	< 400	100 000 – 1 000 000	400 – 999	> 1 000 000	>1000																																		
Al diagnostico	Actual																																													
<100 000	< 400																																													
100 000 – 1 000 000	400 – 999																																													
> 1 000 000	>1000																																													
Recuento de CD4	Análisis de sangre para detectar el número de linfocitos T CD4	Último total de linfocitos CD4 en mm3 que refiera el expediente	Cuantitativo	Mm3																																										
Estadio Clínico	Grado de diseminación de la infección en el	Dato obtenido mediante expediente del paciente <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="7">Valores de CD4 relacionados con la edad</th> </tr> <tr> <th></th> <th colspan="2"><1 año</th> <th colspan="2">1-5 años</th> <th colspan="2">≥6 años</th> </tr> <tr> <th>Estadio</th> <th>Células</th> <th>%</th> <th>Células</th> <th>%</th> <th>Células</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>≥1500</td> <td>≥34</td> <td>≥1000</td> <td>≥30</td> <td>≥500</td> <td>≥26</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>750-1499</td> <td>26-33</td> <td>500-999</td> <td>22-29</td> <td>200-499</td> <td>14-25</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td><750</td> <td><26</td> <td><500</td> <td><22</td> <td><200</td> <td><14</td> </tr> </tbody> </table> Estatificación clínica de la OMS de la infección por el VIH/SIDA en niños con infección confirmada (Pag.9)	Valores de CD4 relacionados con la edad								<1 año		1-5 años		≥6 años		Estadio	Células	%	Células	%	Células	%	I	≥1500	≥34	≥1000	≥30	≥500	≥26	II	750-1499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25	III	<750	<26	<500	<22	<200	<14	Cualitativa ordinal	Estadio N Estadio A Estadio B Estadio C
Valores de CD4 relacionados con la edad																																														
	<1 año		1-5 años		≥6 años																																									
Estadio	Células	%	Células	%	Células	%																																								
I	≥1500	≥34	≥1000	≥30	≥500	≥26																																								
II	750-1499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25																																								
III	<750	<26	<500	<22	<200	<14																																								

Tratamiento Antirretroviral TARGA	Combinación de tres fármacos para controlar la replicación viral del sistema inmunológico.	Dato obtenido de papeleta TARGA I <ul style="list-style-type: none"> • 2 análogos de Nucleósidos + 1 Inhibidor de Proteasa TARGA II <ul style="list-style-type: none"> • 2 análogos de nucleósidos + 1 No nucleósido Tratamiento de contención <ul style="list-style-type: none"> • Lamivudina 3TC Sin tratamiento	Cualitativa nominal	TARGA I TARGA II Tratamiento de contención Sin tratamiento
Tiempo con Tratamiento Antirretroviral TARGA	Cantidad de meses desde el inicio del tratamiento con ATV hasta el momento del estudio	Cantidad de meses desde el inicio del tratamiento con ATV hasta el momento del estudio	Cuantitativa de Razón	Meses 0-6 meses 7-18 meses 19-36 meses Más de 36 meses
Edad del paciente al Momento del Diagnostico	Momento en el tiempo, donde se reunieron diferentes variables para confirmar un diagnóstico	Dato obtenido mediante expediente del paciente	Cuantitativa de razón	Meses Menores de 12 meses 13 meses a 36 meses 37 meses a 60 meses Más de 60 meses
Escolaridad del niño	Grado académico de estudio	Dato obtenido al momento de la entrevista, solo en niños mayores de 5 años de edad	Cualitativa nominal	Primaria -Primero -Segundo -Tercero
Encargado	Vínculo que existe entre dos personas por	Dato obtenido al momento de la entrevista	Cualitativa nominal	Madre Padre

Casa Hogar	consanguinidad, afinidad, adopción. Entidades públicas encargadas de la protección de menores.			Tía/Tío Abuela/Abuelo Casa Hogar
Lugar de Residencia	Lugar donde vive	Dato obtenido al momento de la entrevista	Cualitativa nominal	Dentro de la capital Fuera de la capital

6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

En este estudio se realiza una evaluación neurológica mediante un test de neurodesarrollo de acuerdo con la edad que tenga el paciente.

Este test se realiza de forma individual y durante el seguimiento clínico que tenga el paciente en la consulta externa de infectología pediátrica del Hospital Roosevelt.

- Mediante este test se realiza una evaluación del desarrollo neurológico, para la detección temprana de alteraciones neurológicas, en busca de asociaciones con el VIH.

Se recolectan datos del expediente médico del paciente, sobre:

- Edad

 - Edad en que se realizó el diagnóstico de Infección por VIH

 - Edad en el momento de la evaluación

- Sexo

- Datos de laboratorio

 - Carga viral al momento del diagnóstico y al momento de la evaluación

 - CD4 al momento del diagnóstico y al momento de la evaluación

- Tipo de TARGA (tratamiento antirretroviral de gran actividad) actual

- Tiempo de Tratamiento TARGA

PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS

Obtenidos los datos anteriores, por medio de los instrumentos y datos de expedientes médicos del paciente, se realiza una planilla para el ingreso de estos, en una base de datos en Microsoft Excel.

Se analizan los datos de acuerdo con los objetivos y variables de la investigación.

Se ordenan y presentan los datos en tablas y gráficas, para observar la distribución de los datos encontrados en cada una de las variables de la investigación.

7. PROCEDIMIENTO

1. Primera etapa: obtención de aval institucional

- Aprobación del protocolo de investigación por parte de las autoridades de la Facultad de Ciencias de la Salud.
- Aprobación por el departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.
- Aprobación por parte del comité de ética del Hospital Roosevelt.

2. Segunda etapa: preparación y estandarización del instrumento de recolección de datos

- Estandarización del instrumento de recolección de datos
- Se revisan los test de neurodesarrollo, con el asesor y por un neurólogo pediatra, con la presencia de ellos, se realizará una prueba con un paciente al azar, con el objetivo de identificar dificultades y medir el tiempo promedio en realizar el test.

3. Tercera etapa: identificación de pacientes y recolección de datos

- Antes de iniciar la recolección de datos, se seleccionan los pacientes que sean menores de 8 años 6 meses de edad, para la realizar el test de neurodesarrollo.
- Se solicita el expediente médico del paciente para iniciar la recolección de datos.
- Se le realiza la toma de datos y tabulación de los mismos del expediente médico
- Luego de haber obtenido los datos de los pacientes se les realiza un test de neurodesarrollo durante su consulta de seguimiento, previo a esto se informa acerca de la prueba a la persona encargada del paciente.

4. Cuarta etapa: proceso de datos y realización de análisis estadístico

- Se realiza un análisis de los datos obtenidos, y se tabulan los resultados y se correlacionan las variables.

5. Quinta etapa: entrega de resultados a la institución.

- Se solicita una reunión con los doctores interesados en el tema, que trabajen en el área de infectología pediátrica del Hospital Roosevelt, para informarles sobre la investigación realizada sobre el neurodesarrollo de los pacientes infectados con VIH.
- Se solicita el aval de la institución para proporcionar una charla educativa a los padres de los pacientes que participaron en la investigación, con el fin de informar sobre el desarrollo neurológico, la asociación que existe con el VIH y la importancia que tiene una buena estimulación en su desarrollo neurológico, con el fin de prevenir un déficit en el neurodesarrollo.

8. LIMITACIONES Y ALCANCES

- **LIMITACIONES**

Estudio descriptivo y cantidad disminuida de pacientes, por lo que no se puede aseverar que las alteraciones encontradas en el neurodesarrollo están relacionadas directamente a la afección por el VIH.

- **ALCANCES**

En Guatemala no se ha llevado a cabo investigaciones que generen información acerca del neurodesarrollo de los pacientes infectados con VIH.

Esta investigación brindará información a médicos encargados, para que ellos realicen las intervenciones necesarias.

9. ASPECTOS ÉTICOS

- Se explica a los encargados de los pacientes, que participan en el estudio, en un lenguaje claro y sencillo, sobre el estudio que se está realizando, los objetivos, procedimiento (realización del test de neurodesarrollo) y la duración de la realización del test. Asimismo, se indica que la participación es voluntaria y que tiene plena libertad de retirarse del estudio en cualquier momento que lo desee.

-Se explica los beneficios directos a los encargados que se obtienen con la participación de la evaluación del desarrollo neurológico y los beneficios indirectos (información para las autoridades de salud, utilidad en el diseño de acciones de una evaluación del desarrollo neurológico temprano).

-Se garantiza el uso de la información obtenida, únicamente para fines originales de estudio.

-Se solicita la autorización a los encargados, para la participación de los pacientes a este estudio.

10. RESULTADOS

Para el desarrollo del presente estudio se incluyeron pacientes pediátricos menores de 8 años 6 meses de edad infectados con virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), que se encontraran con seguimiento en la unidad de Infectología Pediátrica del Hospital Roosevelt, durante los meses de mayo y junio del año 2016.

Se obtuvieron datos de una muestra de 56 pacientes pediátricos infectados con VIH.

Tabla 1: Caracterización epidemiológica de la muestra, durante los meses de mayo a noviembre del año 2016, en consulta externa de infectología pediátrica del Hospital Roosevelt.
n=56 niños

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS		NÚMERO DE CASOS	MEDIA O PORCENTAJE (IC 95%)
Grupos según sexo	Hombres	5	8.9% (3.0, 19.6)
	Mujeres	51	91.1% (80.4, 97.0)
Media de la edad de los pacientes (en años)			5.8 años (5.3, 6.3)
Grupos según edad	0 a 2 años	2	3.6% (0.4, 12.3)
	>2 a 4 años	11	19.6% (10.2, 32.4)
	>4 a 6 años	17	28.9% (18.8, 44.1)
	>6 a 8 años	15	26.8% (15.8, 40.3)
	>8 años	11	19.6% (10.2, 32.4)

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS		NÚMERO DE CASOS	MEDIA O PORCENTAJE (IC 95%)
Grupos según escolaridad	Ninguna	12	21.4% (11.6, 34.4)
	Algún grado de preprimaria	8	14.3% (6.4, 26.2)
	1º primaria	12	21.4% (11.6, 34.4)
	2º primaria	5	8.9% (3.0, 19.6)
	Sin edad escolar	19	33.9% (21.8, 47.8)
Grupos según departamento o región	Guatemala	20	35.7% (23.4, 49.6)
	Sacatepéquez	13	23.2% (13.0, 36.4)
	Occidente del país	5	8.9% (3.0, 19.6)
	Costa Sur del país	9	16.1% (7.6, 28.3)
	Oriente del país	9	16.1% (7.6, 28.3)
Grupos según el encargado del niño	Madre	35	62.5% (48.5, 75.1)
	Padre	4	7.1% (2.0, 17.3)
	Otro familiar	5	8.9% (3.0, 19.6)
	Casa Hogar AMV	12	21.4% (11.6, 34.4)

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS		NÚMERO DE CASOS	MEDIA O PORCENTAJE (IC 95%)
Derecho o zurdo	Derecho	52	92.9% (82.7, 98.0)
	Zurdo	4	7.1% (2.0, 17.3)

Fuente: Base de datos estudio

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS NIÑOS

Los siguientes resultados se obtuvieron mediante datos del expediente médico de cada paciente.

Se tabularon datos de los primeros exámenes de laboratorio que se realizaron al momento del diagnóstico y los últimos exámenes de laboratorio al momento de la realización del test del Neurodesarrollo.

Se clasifico el estadio clínico de cada paciente mediante recomendaciones de la OMS.

Tabla 2: Caracterización clínica de los niños, durante los meses de mayo a noviembre del año 2016, en consulta externa de infectología pediátrica del Hospital Roosevelt. n=56

CARACTERÍSTICAS		NÚMERO DE CASOS	MEDIA O PORCENTAJE (IC 95%)
Grupos según la edad en que se diagnosticó VIH	En el primer mes de edad	9	16.1% (7.6, 28.3)
	>1 a 6 meses	20	35.7% (23.4, 49.6)
	>6 a 12 meses	8	14.3% (6.4, 26.2)
	>12 a 24 meses	7	12.5% (5.2, 24.1)
	>24 meses	12	21.4% (11.6, 34.4)
Media de la carga viral al momento del diagnóstico del VIH			2,461,000 (1,466,243 3,455,757)
Grupos según carga viral en el momento que se diagnosticó VIH	< 100,000	13	23.2% (13.0, 36.4)
	100,000 a 1,000,000	24	42.9% (29.7, 56.8)

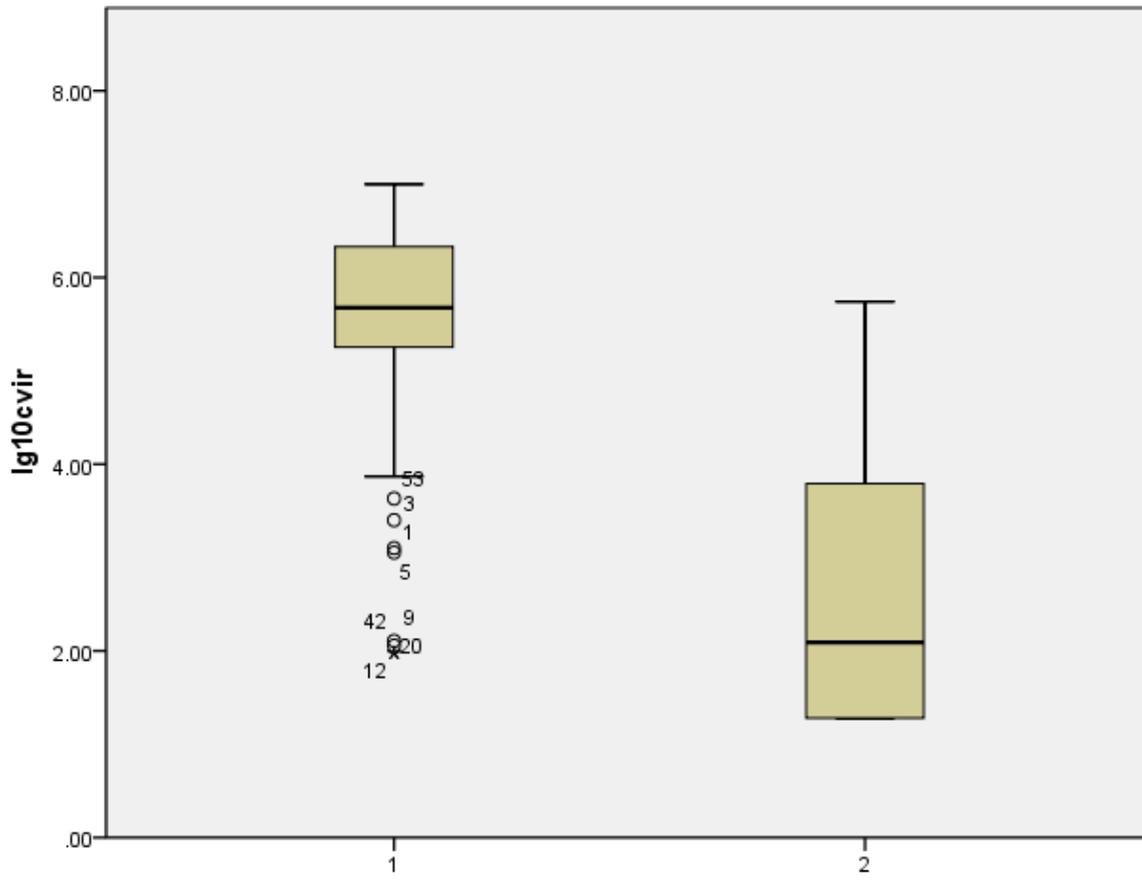
CARACTERÍSTICAS		NÚMERO DE CASOS	MEDIA O PORCENTAJE (IC 95%)	
	1,000,000 o más	19	33.9% (21.8, 47.8)	
Media de la carga viral actual (evaluación del neurodesarrollo)			27,197 (0, 55,398)	
Grupos según carga viral en el momento que se hizo el estudio	< 400	16	61.5% (40.6, 79.8)	
	400 a 999	0	0.0% (0.1, 8.2)	
	1,000 o más	10	38.5% (20.2, 59.4)	
Media de CD4 al momento del diagnóstico del VIH			973 (798, 1149)	
Media de CD4 actual (evaluación del neurodesarrollo)			1,164 (1,044, 1284)	
Media del cambio o diferencia de CD4 entre el momento de la evaluación del neurodesarrollo y el diagnóstico de VIH.			91.8 <i>por ciento</i> (40, 144)	
Grupos según estadio clínico al diagnóstico de VIH	Estadio "N"		10	17.9% (8.9, 30.4)
	Nivel del estadio "N"	1	6	10.7% (4.0, 21.9)
		2	3	5.4% (1.1, 14.9)
		3	1	1.8% (0.1, 11.1)
	Estadio "A"		4	7.1% (2.0, 17.3)
	Nivel del estadio "A"	1	3	5.4% (1.1, 14.9)
2		1	1.8% (0.1, 11.1)	

CARACTERÍSTICAS		NÚMERO DE CASOS	MEDIA O PORCENTAJE (IC 95%)	
		3	0%	
	Estadio "B"	16	28.6% (17.3, 42.2)	
	Nivel del estadio "B"	1	7	12.5% (5.2, 24.1)
		2	5	8.9% (3.0, 19.6)
		3	4	7.1% (2.0, 17.3)
	Estadio "C"	26	46.4% (33.0, 60.3)	
	Nivel del estadio "C"	1	8	14.3% (6.4, 26.2)
		2	0	0%
		3	18	32.1% (20.3, 46.0)
	Tratamiento para el VIH	Niños sin tratamiento (o solo de contención)	5	8.9% (3.0, 19.6)
Niños con algún tratamiento		51	91.1% (80.4, 97.0)	
TARGA	Niños sin tratamiento (o solo de contención)	5	8.9% (3.0, 19.6)	
	TARGA 1	35	62.5% (48.5, 75.1)	
	TARGA 2	16	28.6% (17.3, 42.2)	
Resistencia al tratamiento para el VIH	Sin resistencia	44	78.6% (63.2, 87.4)	
	Con resistencia	12	21.4% (12.6, 36.8)	
Niños con patología asociada o	Sin patología	53	94.6% (85.1, 98.9)	

CARACTERÍSTICAS		NÚMERO DE CASOS	MEDIA O PORCENTAJE (IC 95%)
antecedente	Con alguna patología	3	5.4% (1.1, 14.9)
Niños con antecedente de encefalopatía	Sin encefalopatía	54	96.4% (87.7, 99.6)
	Con encefalopatía	2	3.6% (0.6, 13.6)
Niños con sordera	Sin sordera	55	98.2% (88.9, 99.9)
	Con sordera	1	1.8% (0.1, 11.1)
Media del tiempo con tratamiento			56.5 meses (49.3, 63.7)
Media de la circunferencia cefálica del niño			47.2 cms (46.2, 48.0)
Distribución de los niños según su circunferencia cefálica	43 cms	1	5.9% (0.3, 31.3)
	45 cms	3	17.7% (4.6, 44.7)
	46 cms	1	5.9% (0.3, 31.3)
	47 cms	3	17.7% (4.6, 44.7)
	48 cms	5	29.4% (11.2, 56.4)
	49 cms	4	23.5% (7.7, 50.7)

Fuente: Base de datos estudio

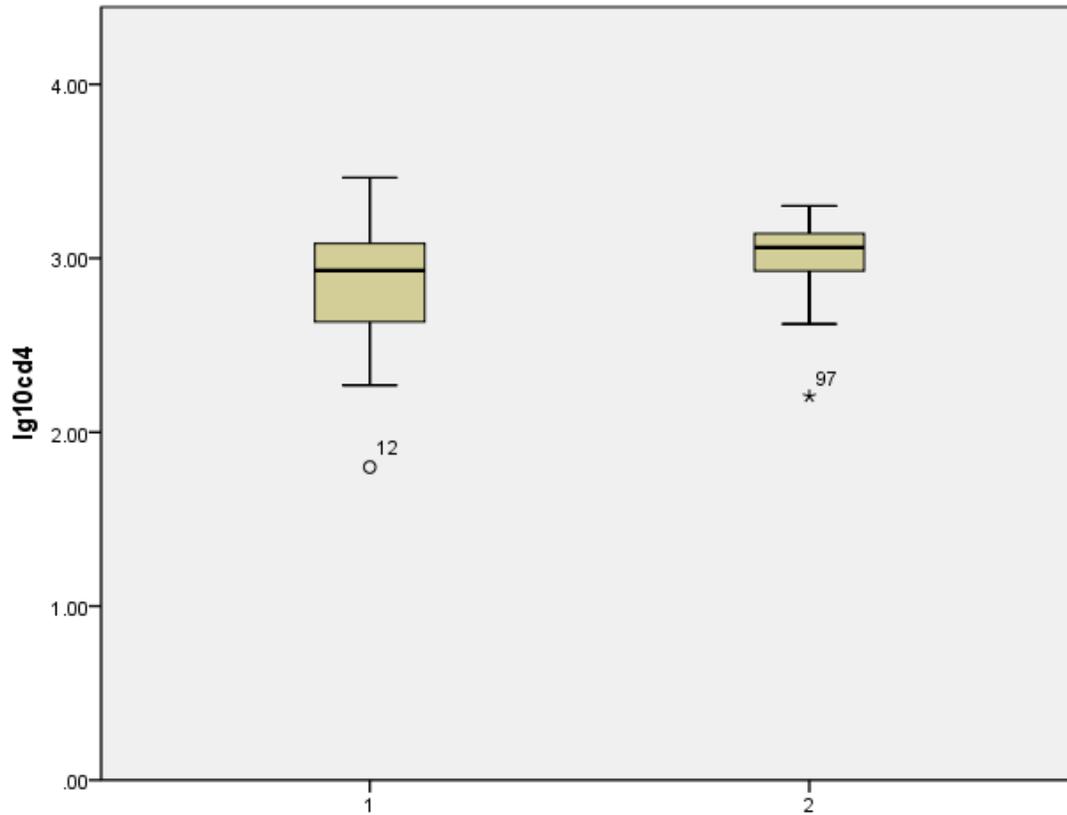
Gráfica 1: Distribución de la carga viral al momento del diagnóstico de VIH y al momento del estudio. La escala está en logaritmos de base 10. Tamaños de muestra: momento1= 56, momento 2 = 26, durante los meses de mayo a noviembre del año 2016, en consulta externa de infectología pediátrica del Hospital Roosevelt.



1=Carga viral al momento del diagnóstico de VIH.
2=Carga viral al momento de la evaluación del neurodesarrollo

Fuente: Tabla 2, Base de datos estudio

Gráfica 2: Distribución de CD4 al momento del diagnóstico de VIH y al momento del estudio. La escala está en logaritmos de base 10, durante los meses de mayo a noviembre del año 2016, en consulta externa de infectología pediátrica del Hospital Roosevelt. n=56



1=Carga viral al momento del diagnóstico de VIH.
2=Carga viral al momento de la evaluación del neurodesarrollo

Fuente: Tabla 2, Base de datos estudio

INDICADORES DE NEURODESARROLLO

La población total de la muestra obtenida se dividió en dos grupos:

- Escala de Bayley. Se utilizó en niños menores de 3 años 6 meses de edad.
- Escala de McCarthy: Se utilizó en niños de 3 años 6 meses de edad a 8 años 6 meses de edad.

Tabla 3: Neurodesarrollo en los niños mayores de 3 años 6 meses, según Escala de McCarthy, durante los meses de mayo a noviembre del año 2016, en consulta externa de infectología pediátrica del Hospital Roosevelt. n=50 niños

INDICADORES		NÚMERO DE CASOS	MEDIA O PORCENTAJE (IC 95%)
Media de la calificación en aptitud verbal			30.7 puntos (28.0, 33.4)
Grupos según calificación en aptitud verbal	Muy bajo	27	54.0% (39.3, 68.2)
	Bajo	9	18.0% (8.6, 31.4)
	Medio Bajo	11	22.0% (11.5, 36.0)
	Medio	1	2.0% (0.1, 12.3)
	Medio Alto	2	4.0% (0.7, 13.7)
	Alto	0	0.0% (0.2, 9.2)
	Muy alto	0	0.0% (0.2, 9.2)

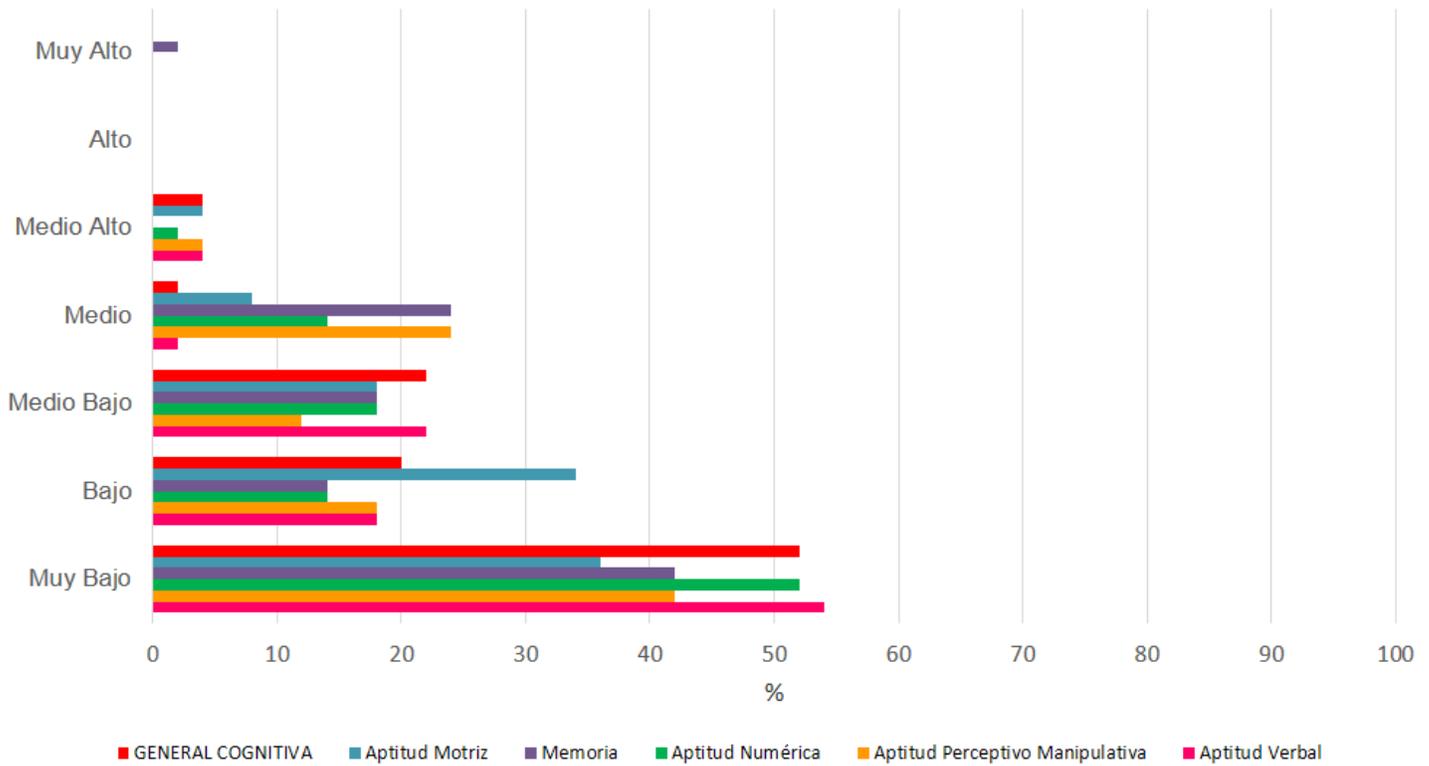
INDICADORES		NÚMERO DE CASOS	MEDIA O PORCENTAJE (IC 95%)
Media de la calificación en aptitud perceptivo manipulativa			36.0 puntos (32.9, 39.1)
Grupos según calificación en aptitud perceptivo manipulativa	Muy bajo	21	42.0% (28.2, 56.8)
	Bajo	9	18.0% (8.6, 31.4)
	Medio Bajo	6	12.0% (4.5, 24.3)
	Medio	12	24.0% (13.1, 38.2)
	Medio Alto	2	4.0% (0.7, 13.7)
	Alto	0	0.0% (0.2, 9.2)
	Muy alto	0	0.0% (0.2, 9.2)
Media de la calificación en aptitud numérica			33.8 puntos (31.1, 36.6)
Grupos según calificación en aptitud numérica	Muy bajo	26	52.0% (37.4, 66.3)
	Bajo	7	14.0% (5.8, 26.7)
	Medio Bajo	9	18.0% (8.6, 31.4)
	Medio	7	14.0% (5.8, 26.7)
	Medio Alto	1	2.0% (0.1, 12.3)

INDICADORES		NÚMERO DE CASOS	MEDIA O PORCENTAJE (IC 95%)
	Alto	0	0.0% (0.2, 9.2)
	Muy alto	0	0.0% (0.2, 9.2)
Media de la calificación en memoria			35.6 puntos (32.4, 38.8)
Grupos según calificación en memoria	Muy bajo	21	42.0% (28.2, 56.8)
	Bajo	7	14.0% (5.8, 26.7)
	Medio Bajo	9	18.0% (8.6, 31.4)
	Medio	12	24.0% (13.1, 38.2)
	Medio Alto	0	0.0% (0.2, 9.2)
	Alto	0	0.0% (0.2, 9.2)
	Muy alto	1	2.0% (0.1, 12.3)
Media de la calificación en aptitud motriz			33.3 puntos (30.6, 35.9)
Grupos según calificación en aptitud motriz	Muy bajo	18	36.0% (22.9, 50.8)
	Bajo	17	34.0% (21.2, 48.8)

INDICADORES		NÚMERO DE CASOS	MEDIA O PORCENTAJE (IC 95%)
	Medio Bajo	9	18.0% (8.6, 31.4)
	Medio	4	8.0% (2.2, 19.2)
	Medio Alto	2	4.0% (0.7, 13.7)
	Alto	0	0.0% (0.2, 9.2)
	Muy alto	0	0.0% (0.2, 9.2)
Media de la calificación en aptitud general cognitiva			65.8 puntos (59.5, 72.2)
Grupos según calificación en aptitud general cognitiva	Muy bajo	26	52.0% (37.4, 66.3)
	Bajo	10	20.0% (10.0, 33.7)
	Medio Bajo	11	22.0% (11.5, 36.0)
	Medio	1	2.0% (0.1, 12.3)
	Medio Alto	2	4.0% (0.7, 13.7)
	Alto	0	0.0% (0.2, 9.2)
	Muy alto	0	0.0% (0.2, 9.2)

Fuente: Base de datos estudio

Grafica 3. Porcentaje de niños evaluados en las 6 áreas del neurodesarrollo mediante la escala de McCarthy, durante los meses de mayo a noviembre del año 2016, en consulta externa de infectología pediátrica del Hospital Roosevelt. n=50



Fuente: Tabla 3, Base de datos estudio

El 100% (6 niños) de los niños menores de 3 años 6 meses calificaron en el nivel de “riesgo” en todas las aptitudes evaluadas, razón por la cual no se presenta estimaciones para los diferentes niveles de clasificación.

Cuadro 4: Neurodesarrollo en los niños menores de 3 años 6 meses, según Escala de Bayley, durante los meses de mayo a noviembre del año 2016, en consulta externa de infectología pediátrica del Hospital Roosevelt. n=6.

INDICADORES	MEDIA (IC 95%)
Media de la calificación de la aptitud cognitiva	13.5 <i>puntos</i> (8.3, 18.7)
Media de la calificación de la comunicación receptiva	8.8 <i>puntos</i> (5.6, 12.0)
Media de la calificación de la comunicación expresiva	9.2 <i>puntos</i> (6.3, 12.1)
Media de la calificación de la motricidad fina	9.0 <i>puntos</i> (5.4, 12.6)
Media de la calificación de la motricidad gruesa	11.0 <i>puntos</i> (7.0, 15.0)

Fuente: Base de datos estudio

11. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el año 2015 se estimó que 4 274 personas comprendidas entre 0-14 años de edad que vivían con VIH, para ese mismo año se consideraron 331 casos nuevos, de los cuales se consideraban transmisiones madre-hijo, actualmente no se cuentan con nuevos datos que indiquen la cantidad exacta de pacientes pediátricos que viven con VIH en el país. (7)

En Guatemala no se cuenta con información exacta que determine la magnitud y distribución de los casos de pacientes pediátricos que viven actualmente con VIH. En este tipo de pacientes el diagnóstico es en muchas ocasiones muy difícil de realizar esto debido a que no se cuenta con un control exacto de las mujeres en edad fértil infectadas con VIH en el país, siendo el embarazo en mujeres infectadas el principal factor de riesgo para adquirir la infección en niños por la vía vertical, dando como resultado un diagnóstico tardío.

El diagnóstico tardío en estos pacientes se ha relacionado con múltiples afecciones y entre ellas se encuentran alteraciones en el desarrollo neurológico. Estas alteraciones se deben a que el virus muestra una rápida replicación en los primeros años de vida. (14)

En múltiples estudios realizados se ha demostrado que aproximadamente el 50 al 60% de los pacientes pediátricos infectados presentan alguna alteración neurológica, en los primeros años, teniendo una media de edad comienzo de los 19 meses a 3 años de edad. (24)

Se obtuvieron datos de 56 niños infectados con VIH que asisten a consulta externa de infectología pediátrica del Hospital Roosevelt. Dentro del estudio se tomaron características epidemiológicas, clínicas y se evaluó diferentes áreas del neurodesarrollo.

Dentro de las características epidemiológicas obtenidas en el estudio se encontró que:

-El 91.1% de los pacientes evaluados eran de sexo femenino.

El cual representaba el 38.6% de la población femenina, del total de la población (132 niños)

-En cuanto al grupo según la edad no se encontró diferencia significativa de las poblaciones.

-Dentro del grupo según la escolaridad, se encontró que el 33.9% de la población estudiada no tenían la edad escolar (menores de 4 años) y que únicamente el 44.6% se encontraba cursando algún grado de preprimaria o primaria, el resto de la población evaluada que correspondía al 21.4% no se encontraban cursando algún nivel escolar.

-Según el Ministerio de educación MINEDUC, que se encuentra a cargo de la educación inicial, preprimaria, primaria y media, para el año 2015 se tenía una tasa neta de escolarización del 81% para el nivel primario, el 19% de la población no cubierta, aproximadamente el 4% pertenece a pacientes infectados con VIH. (27)

-Según la procedencia de los pacientes evaluados se encontró que el 35.7% de la población se concentra en la capital, esto puede deberse a que en el área occidente del país se cuenta con clínica de atención a pacientes infectados con VIH y a que se tiene un pobre diagnóstico de VIH en el interior del país.

-Según el tipo de encargado del niño se encontró que el 62.5% estaba a cargo de la madre y el 21.4% se encontraba en casa hogar Ana María Vitiello. Durante la investigación se pudo observar que no necesariamente se tiene un adecuado cuidado por parte de la madre al paciente, debido a que la población total de madres presentaban infección por VIH, mostrando alguna falta de interés por el bienestar del paciente.

Dentro de las características clínicas evaluadas en el estudio se encontró que:

-El 35.7% de la población tuvo diagnóstico de VIH entre los primeros 6 meses de vida, el resultado equivalía a pacientes que viven en la capital.

-El 46.4% de pacientes infectados con VIH se encontraba en estadio clínico C, lo que nos indica que su diagnóstico no fue temprano.

-Relacionando los dos puntos anteriores indica que los pacientes diagnosticados antes de los 6 meses, presentaron alguna enfermedad que sugiriera el diagnóstico de VIH, lo que confirma que no existe un adecuado y correcto diagnóstico de la infección en pacientes pediátricos.

-El 91.1% de la población evaluada se encontraba recibiendo tratamiento antirretroviral y el 8.9% de la población no y esto se debe a que el grupo de pacientes que conformaban este porcentaje se encontraban en tratamiento de contención (únicamente con 1 medicamento, debido a múltiples resistencias a el resto de antirretrovirales) o pacientes que eran progresores lentos.

-La media de circunferencia cefálica en niños menores de 4 años fue de 47.2, encontrándose entre -1 y -3, según tablas de circunferencia cefálica de la OMS, indicando así una disminución del crecimiento cefálico, adecuado para la edad.

Dentro de la evaluación de neurodesarrollo se encontró que entre el 36-54% de los pacientes de 3 años 6 meses a 8 años 6 meses evaluados presentaban alteración en más de un área del neurodesarrollo, correlacionándolo con estudios realizados en otros países con cifras 30-70% de afectación neurológica.

Se encontraron las siguientes asociaciones (solamente se presentan aquellas que obtuvieron un $p < 0.10$ para el grupo de niños con resultados en los indicadores McCarthy).

Indicadores asociados con aptitud verbal

- Los niveles de CD4 al momento del diagnóstico presentan asociación con aptitud verbal (Mann-Whitney, $p = 0.087171$). Es menor la media de CD4 en niños con nivel de calificación verbal muy baja/baja, que en los niños con nivel de calificación medio bajo o mayor:

- a. Niños con calificación verbal muy baja/baja: (n=36). Media de CD4 = 888
- b. Niños con calificación verbal medio baja o mayor (n=14). Media de CD4 = 1,267

Indicadores asociados con aptitud numérica

- El nivel de aptitud numérica está asociado con la edad de los niños (Prueba Exacta de Fisher, $p=0.07976$). Los niños mayores de 4 años no presentan niveles bajos o muy bajos, con respecto a los niños de 4 años o menores:
 - a. Niños de 4 años o menores: (n=7)
 - i. 100% poseen un nivel bajo o muy bajo
 - ii. 0.0% poseen nivel medio o mayor
 - b. Niños mayores de 4 años: (n=43)
 - i. 60.5% poseen nivel bajo o muy bajo
 - ii. 39.5% poseen un nivel medio bajo o mayor.

Estos resultados pueden estar influenciados por el estímulo educacional en niños mayores de 4 años, al estar en contacto con un establecimiento educativo.

- La calificación de aptitud numérica está asociada con presentar alguna patología asociada (Wilcoxon, $p=0.029542$). Es menor la mediana de la calificación en niños que presentaron alguna patología, que en los niños que no presentaron patología alguna:
 - a. Niños que no presentaron patología: (n=47). Mediana de la calificación = 33 puntos (media = 34.5 puntos)
 - b. Niños que presentaron alguna patología (n=3). Mediana de la calificación = 22 puntos (media = 23.0 puntos)

Indicadores asociados con aptitud motriz

- El nivel de aptitud motriz está asociado con tener edad escolar (Prueba Exacta de Fisher, $p=0.01084$). Es menor el porcentaje de niños con una aptitud motriz de nivel medio o mayor en los niños con edad escolar, que en los niños que aún no tienen edad escolar:
 - a. Niños sin edad escolar: (n=13)
 - i. 38.5% poseen un nivel bajo o muy bajo
 - ii. 61.5% poseen un nivel medio o mayor
 - b. Niños con edad escolar (n=37)
 - i. 81.1% poseen nivel bajo o muy bajo
 - ii. 18.9% poseen un nivel medio bajo o mayor.

Niños sin edad escolar poseen 6.7 veces (*Odds Ratio*) probabilidad de presentar un nivel medio o mayor de aptitud motriz que niños con edad escolar. Podría estar relacionado con el hecho de que los niños mayores se rehúsan a realizar las actividades descritas en el test.

- La calificación de aptitud motriz está asociada con tener edad escolar (Wilcoxon, $p=0.01510$). Es menor la mediana de la calificación en niños con edad escolar, que en los niños que aún no tienen edad escolar:
 - a. Niños sin edad escolar: (n=13). Mediana de la calificación = 38 puntos (media=39.4 puntos)
 - b. Niños con edad escolar (n=37). Mediana de la calificación = 32 puntos (media = 31.1 puntos)
- Los niveles de CD4 al momento del diagnóstico presentan asociación con aptitud motriz (Mann-Whitney, $p=0.07928$). Es menor la media de CD4 en niños con nivel de calificación motriz muy baja/baja, que en los niños con nivel de calificación medio bajo o mayor:

- a. Niños con calificación motriz muy baja/baja: (n=35). Media de CD4 = 880
 - b. Niños con calificación motriz medio baja o mayor (n=15). Media de CD4 = 1,260
- La calificación de aptitud motriz está asociada con la presencia de alguna patología (Mann-Whitney, $p=0.03377$). Es menor la media de la calificación de aptitud motriz en niños que presentaron alguna patología, que en los niños que no presentaron patología alguna:
 - a. Niños que no presentaron patología: (n=47). Media de la calificación = 34.0 puntos
 - b. Niños que presentaron alguna patología (n=3). Media de la calificación = 22.0 puntos
- La calificación de aptitud motriz está asociada con presentar encefalopatía (Mann-Whitney, $p=0.08899$). Es menor la media de la calificación en niños que presentaron encefalopatía, que en los niños que no presentaron esta patología:
 - a. Niños que no presentaron patología: (n=48). Media de la calificación = 33.7 puntos
 - b. Niños que presentaron alguna patología (n=3). Media de la calificación = 22.0 puntos

Indicadores asociados con aptitud perceptivo manipulativo

- El nivel de aptitud perceptivo manipulativo está asociado con el grado escolar (Chi cuadrado, $p=0.00061$). Es mayor el porcentaje de niños con una aptitud perceptivo manipulativo de nivel medio o mayor en los niños que están en primaria, que en los niños que aún no asisten a la escuela o están en preprimaria:

- a. Niños que no asisten a la escuela o están en preprimaria: (n=20)
 - i. 85.0% poseen un nivel bajo o muy bajo
 - ii. 15.0% poseen un nivel medio o mayor
- b. Niños con edad escolar (n=17)
 - i. 23.5% poseen nivel bajo o muy bajo
 - ii. 76.5% poseen un nivel medio bajo o mayor.

Niños que están en primaria poseen 18.4 veces (*Odds Ratio*) probabilidad de presentar un nivel medio o mayor de aptitud perceptivo manipulativo que niños que no asisten a la escuela o solo han llegado a preprimaria

- La calificación de aptitud perceptivo manipulativa está asociada con estar en primaria (Mann-Whitney, $p=0.00377$). Es menor la media de la calificación en niños que no han llegado a primaria, que en los niños que están en primaria:
 - a. Niños sin primaria: (n=20). Media de la calificación = 31.7 puntos
 - b. Niños con primaria (n=17). Media de la calificación = 42.0 puntos
- La calificación de aptitud perceptivo manipulativa está asociada con vivir en el departamento de Guatemala (Mann-Whitney, $p=0.06334$). Es menor la media de la calificación en niños que no viven en el departamento de Guatemala, que en los niños que viven en Guatemala:
 - a. Niños que viven fuera del departamento de Guatemala: (n=33). Media de la calificación = 33.9 puntos
 - b. Niños que viven en el departamento de Guatemala (n=17). Media de la calificación = 40.1 puntos

- El nivel de aptitud perceptivo manipulativo está asociado con haber presentado resistencia al tratamiento (Prueba Exacta de Fisher, $p=0.01603$). Es mayor el porcentaje de niños con una aptitud perceptivo manipulativo de nivel medio o mayor en los niños que no presentaron resistencia al tratamiento, que en los niños que presentaron resistencia:
 - a. Niños que no presentaron resistencia al tratamiento: (n=38)
 - iii. 50.0% poseen un nivel bajo o muy bajo
 - iv. 50.0% poseen un nivel medio o mayor
 - b. Niños con resistencia al tratamiento (n=12)
 - v. 91.7% poseen nivel bajo o muy bajo
 - vi. 8.3% poseen un nivel medio bajo o mayor.

Niños que NO tienen resistencia al tratamiento poseen 11.1 veces (*Odds Ratio*) probabilidad de presentar un nivel medio o mayor de aptitud perceptivo manipulativo que niños que tienen resistencia al tratamiento.

- La calificación de aptitud perceptivo manipulativa está asociada con presentar alguna patología asociada (Wilcoxon, $p=0.026662$). Es menor la mediana de la calificación en niños que presentaron alguna patología, que en los niños que no presentaron patología alguna:
 - a. Niños que no presentaron patología: (n=47). Mediana de la calificación = 35 puntos (media = 36.9 puntos)
 - b. Niños que presentaron alguna patología (n=3). Mediana de la calificación = 22 puntos (media = 22.7 puntos)

- La calificación de aptitud perceptivo manipulativa está asociada con presentar encefalopatía (Mann-Whitney, $p=0.09231$). Es menor la media de la calificación en niños que presentaron encefalopatía, que en los niños que no presentaron esta patología:
 - a. Niños que no presentaron patología: (n=48). Media de la calificación = 36.6 puntos
 - b. Niños que presentaron alguna patología (n=3). Media de la calificación = 23.0 puntos

Indicadores asociados con memoria

- El nivel de memoria está asociado con el grado escolar (Chi cuadrado, $p=0.07971$). Es mayor el porcentaje de niños con una memoria de nivel medio o mayor en los niños que están en primaria, que en los niños que aún no asisten a la escuela o están en preprimaria:
 - a. Niños que no asisten a la escuela o están en preprimaria: (n=20)
 - i. 75.0% poseen un nivel bajo o muy bajo
 - ii. 25.0% poseen un nivel medio o mayor
 - b. Niños con edad escolar (n=17)
 - i. 41.2% poseen nivel bajo o muy bajo
 - ii. 58.8% poseen un nivel medio bajo o mayor.

Niños que están en primaria poseen 4.3 veces (*Odds Ratio*) probabilidad de presentar un nivel medio o mayor en memoria que niños que no asisten a la escuela o solo han llegado a preprimaria

- Los niveles de CD4 actuales (al momento del estudio) presentan asociación con memoria (Mann-Whitney, $p=0.07498$). Es mayor la media de CD4 en niños con

nivel de calificación de memoria muy baja/baja, que en los niños con nivel de calificación medio bajo o mayor:

- a. Niños con calificación de memoria muy baja/baja: (n=28). Media de CD4 = 1255
 - b. Niños con calificación de memoria medio baja o mayor (n=22). Media de CD4 = 1,018
- La calificación de memoria está asociada con la presencia de alguna patología (Mann-Whitney, $p=0.094706$). Es menor la media de la calificación de memoria en niños que presentaron alguna patología, que en los niños que no presentaron patología alguna:
 - a. Niños que no presentaron patología: (n=47). Media de la calificación = 36.3 puntos
 - b. Niños que presentaron alguna patología (n=3). Media de la calificación = 24.7 puntos

Indicadores asociados con aptitud general cognitiva

- El nivel de aptitud general cognitiva está asociado con el grado escolar (Chi cuadrado, $p=0.03532$). Es mayor el porcentaje de niños con una aptitud general cognitiva de nivel medio o mayor en los niños que están en primaria, que en los niños que aún no asisten a la escuela o están en preprimaria:
 - a. Niños que no asisten a la escuela o están en preprimaria: (n=20)
 - i. 85.0% poseen un nivel bajo o muy bajo
 - ii. 15.0% poseen un nivel medio o mayor
 - b. Niños con edad escolar (n=17)
 - i. 47.1% poseen nivel bajo o muy bajo
 - ii. 52.9% poseen un nivel medio bajo o mayor.

Niños que están en primaria poseen 6.4 veces (*Odds Ratio*) probabilidad de presentar un nivel medio o mayor de aptitud general cognitiva que niños que no asisten a la escuela o solo han llegado a preprimaria

- La calificación de aptitud general cognitiva está asociada con estar en primaria (Wilcoxon, $p=0.01053$). Es menor la mediana de la calificación en niños que no han llegado a primaria, que en los niños que están en primaria:
 - a. Niños sin primaria: ($n=20$). Mediana de la calificación = 59 puntos (media = 57.8 puntos)
 - b. Niños con primaria ($n=17$). Mediana de la calificación = 80 puntos (media = 76.1 puntos)

- La calificación de aptitud general cognitiva está asociada con vivir en el departamento de Guatemala Wilcoxon, $p=0.02809$). Es menor la mediana de la calificación en niños que no viven en el departamento de Guatemala:
 - a. Niños que viven fuera del departamento de Guatemala: ($n=33$). Mediana de la calificación = 67 puntos (media = 60.7 puntos)
 - b. Niños que viven en el departamento de Guatemala ($n=17$). Mediana de la calificación = 72 puntos (media = 75.9 puntos)

- El nivel de aptitud general cognitiva está asociado con la edad en que se hizo el diagnóstico del VIH (Prueba Exacta de Fisher, $p=0.0985$). Es mayor el porcentaje de niños con una aptitud general cognitiva de nivel medio o mayor en los niños que se les diagnóstico el VIH en el primer año, que en los niños que se les hizo el diagnóstico pasado el año de edad:
 - a. Niños tuvieron su diagnóstico antes del primer año de edad: ($n=33$)
 - iii. 63.6% poseen un nivel bajo o muy bajo

- iv. 36.4% poseen un nivel medio o mayor
- b. Niños tuvieron su diagnóstico después del primer año de edad (n=17)
 - v. 88.2% poseen nivel bajo o muy bajo
 - vi. 11.8% poseen un nivel medio bajo o mayor.

Niños diagnosticados en el primer año poseen 4.3 veces (*Odds Ratio*) probabilidad de presentar un nivel medio o mayor de aptitud general cognitiva que niños que niños diagnosticados después del año de edad.

- La calificación de aptitud general cognitiva está asociada con la presencia de alguna patología (Mann-Whitney, $p=0.04993$). Es menor la media de la calificación de aptitud general cognitiva en niños que presentaron alguna patología, que en los niños que no presentaron patología alguna:
 - a. Niños que no presentaron patología: (n=47). Media de la calificación = 67.4 puntos
 - b. Niños que presentaron alguna patología (n=3). Media de la calificación = 40.7 puntos

12. CONCLUSIONES

1. Entre el 36-54% de niños de 3 años 6 meses a 8 años 6 meses presentaban alteración en más de un área del neurodesarrollo y el 100% de los niños menores de 3 años 6 meses se clasificaron en nivel de riesgo en todas las áreas del neurodesarrollo evaluadas.
2. Las áreas del neurodesarrollo más afectadas en niños mayores de 3 años 6 meses a 8 años 6 meses fueron el área verbal, numérica y cognitiva con puntuaciones muy bajas para la edad, según escala de McCarthy.
3. La carga viral y estadio clínico fueron las características clínicas más relacionadas con un neurodesarrollo muy bajo y bajo para edad en niños menores de 8 años 6 meses, según las escalas de neurodesarrollo Bayley y McCarthy.
4. La edad al momento del diagnóstico es la característica epidemiológica más importante que se relaciona con puntuaciones bajas y muy bajas en neurodesarrollo según la escala de McCarthy. Existe una relación inversamente proporcional entre el diagnóstico tardío y el neurodesarrollo con puntuaciones bajas y muy bajas para la edad.

13. RECOMENDACIONES

1. Realizar una adecuada evaluación del neurodesarrollo a todos los pacientes pediátricos de 3 años 6 meses a 8 años 6 meses infectados con VIH que se encuentren en seguimiento en la clínica de infectología pediátrica del Hospital Roosevelt, mediante la escala de McCarthy.
2. Realizar una estimulación neurológica adecuada y temprana tanto por los profesionales de la salud y encargado del paciente con previa orientación.
3. Capacitar a médicos para mejorar el diagnóstico de VIH y éste sea temprano, así poder brindar un tratamiento oportuno y mejorar su neurodesarrollo.
4. Se sugiere continuar con investigaciones relacionadas con el tema en estudio para así poder enriquecer y ampliar la información.
5. Se motiva al personal de la clínica de infectología pediátrica a continuar brindando una atención integral, ya que a través de ésta se evalúan diferentes aspectos que afectan directamente a la salud del paciente y por ende su neurodesarrollo, así como el impacto de éste en sus familiares y cómo estos pueden ayudar a mejorar su desarrollo neurológico.

14.

ANEXOS



Universidad Rafael Landívar
Facultad de Ciencias de la Salud
Departamento de Medicina

NEURODESARROLLO EN NIÑOS MENORES DE 8 AÑOS 6 MESES INFECTADOS

CON VIH, Hospital Roosevelt, Guatemala, 2016

Fecha: _____

DATOS DEL PACIENTE

Nombre: _____

Fecha de Nacimiento: _____ Edad: _____

Sexo: M ___ F ___

Escolaridad (>5 años): _____

Dirección: _____

FAMILIARES

Nombre del Encargado/os: _____

Parentesco: _____ Edad: _____

Escolaridad: _____

DATOS CLÍNICOS DEL PACIENTE

Fecha del Diagnóstico: _____

	Al momento del diagnóstico	Actual
Conteo de CD4		
Carga Viral		
Estadio Clínico		

TARGA actual: _____

Tiempo de TARGA: _____

15. BIBLIOGRAFÍA

1. Puthanakit T, Ananworanich J, Vonthanak S, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, Van der Lugt J, et al. Cognitive Function and Neurodevelopmental Outcomes in HIVInfected Children Older than 1 Year of Age Randomized to Early Versus Deferred Antiretroviral Therapy: The PREDICT Neurodevelopmental Study. 2013 May [accesado 16 Ago 2015]; [17 paginas]. Disponible en: [file:///C:/Users/Andrea/Downloads/nihms431708%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Andrea/Downloads/nihms431708%20(1).pdf)
2. Velasco M, Losa J. Manifestaciones neurológicas del paciente con infección por VIH. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. 2010 [Accesado Feb 2015]; Disponible en: <http://www.educasida.es>
3. Álvarez M, Alfonso J, Piñeiro B. Neurologic manifestations in AIDS patients. Hospital universitario clínico-quirúrgico "cmdte. Faustino Pérez Hernández. Matanzas. 2009 Apr [Acessado 09 Mar 2015]; Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168418242009000200011
4. Pilar KM. Neurodesarrollo en niños pequeños Expuetos al VIH. UCES. 2004 [accesado Feb 2015]; Disponible en: http://dspace.uces.edu.ar:8180/xmlui/bitstream/handle/123456789/252/Neurodesarrollo_en_ni%C3%B1os.pdf?sequence=1
5. Rodríguez S, Scignì A, García AP. Highly active antiretroviral therapy in HIVsero-positive children. Disease progression by baseline clinical, immunological and virological status. Arch. argent. pediatr. v.107 n.3 Buenos Aires. 2009 Jun [accesado Apr 2015]; Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752009000300007
6. Astrulla J, Cáceres B, Revilla C. VIH: VERTICAL TRANSMISSION AND NEUROLOGICAL SYNDROME IN INFANTS. Rev. Científica de Ciencia Médica v.12 n.2 Cochabamba. 2009 [accesado Apr 2015]; Disponible en:

[http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S181774332009000200014&scri=sci_ar
ttext](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S181774332009000200014&scri=sci_ar
ttext)

7. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Centro Nacional de Epidemiología. 2012 [accesado Feb 2015]. [4 paginas]; Disponible en: http://www.pasca.org/sites/default/files/GT_ESTIMACIONES_PROYECCIONES_2012.pdf
8. Violari A. Treating HIV-Infected Infants Early Helps Them Live Longer, South African Clinical Trial Modified Because of Initial Data. 2007 [accesado Apr 2015]; Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0800971>
9. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Tratado de Pediatría 18.ª edición, Volumen I.(.) Elsevier Saunders [1471-1473]
10. González F, Pérez E, Ruiz N, Acosta P, Hernández M, Hurtado A, Aguilar J. Neurological manifestations in Mexican pediatric and adolescent patients infected with HIV/AIDS. experience in the Hospital Infantil the México Federico Gómez. Medigraphic [Revista en Línea] 2007 dic [accesado 30 Sep 2015]; [7 páginas]. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2008/hi081c.pdf>
11. Samayoa B, Anderson A, Grazioso C, Rivera BE, Harrison M, et al. Experience of a pediatric HIV clinic in Guatemala City. Pan Am J Public Health [artículo original en línea] 2009 [accesado 10 Sep 2015]; 25(1):[5 páginas]: Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v25n1/08.pdf>
12. Bernal Cano F. Human immunodeficiency virus HIV and nervous system. General principles. 2008 Sep [accesado 10 Sep 2015]; [18 páginas]. Disponible en: http://www.acnweb.org/acta/2008_24_3_124.pdf
13. González Colorado MJ, Pocón Pocón EF. Factores de riesgo asociados a infección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en pediatría: Estudio de casos y controles en niños menores de 60 meses, realizado en el Hospital

Roosevelt, Departamento de Pediatría y Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación de la Ciudad de Guatemala durante el período de 2008-2010. [Tesis de Médico y Cirujano]. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, 2011.

14. Arribas M, García JE, Núñez L, Gómez R. Manifestaciones neurológicas del paciente con infección por VIH. 2009 [accesado 10 Sep 2015]; [31 paginas]. Disponible en: <http://www.educasida.es/sites/default/files/Manifestaciones%20neurol%C3%B3gicas%20del%20paciente%20con%20infecci%C3%B3n%20por%20VIH.pdf>
15. Gonzalo MD. Complicaciones neurológicas asociadas con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2010 [accesado 10 Sep 2015]; [5paginas]. Disponible en: http://www.cls.org.co/uploaded_user/pdf1996/03.pdf
16. Organización Panamericana de la Salud. Definición de la OMS de caso de infección por el VIH a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación clínica y de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños. 2009. Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/DEFINICION_ESTADIFICACION2.pdf
17. Castillo JA. Infection due to HIV/AIDS in the current world. 2014 [accesado Sep 2015]; [21paginas]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v18n7/san15714.pdf>
18. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento antirretroviral bajo la lupa: un análisis de salud pública en Latinoamérica y el Caribe. 2014.
19. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA y la Organización Mundial de la Salud. Situación de la epidemia de sida. [en línea]. ONUSIDA/OMS; 2009. Disponible en: http://data.unaids.org/pub/report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_es.pdf

20. Mancini J, Chabrol B. Desarrollo Neurológico. 2010 [accesado Sep 10 2015]; [11 paginas]. Disponible en: <http://www.em-consulte.com/es/article/978904/desarrollo-neurologico>
21. Organización Mundial de la Salud. The use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Jun 2013. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf
22. Czornyj L.A. Encephalopathy in children infected by vertically transmitted human immunodeficiency virus. 2006 [accesado Enero 2016]; [11 paginas]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/4212/u120743.pdf>
23. Muñoz JA. Neuro-SIDA en el niño. 2008. [accesado Enero 2016]; [14 paginas]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/23-encefalpvi.pdf>
24. Walker SY, Pierre RB, Chang SM. Neurocognitive function in HIV-positive children in a developing country. Feb 2013. [accesado Enero 2016]; [6 paginas]. Disponible en : http://ac.els-cdn.com/S1201971213001057/1-s2.0-S1201971213001057-main.pdf?_tid=780856c4-cddc-11e5-8d8d-00000aacb362&acdnat=1454878429_9e28e7badd08e9900f837cfe623a425
25. Van Rie A, Mupuala A, Dow A. Impact of the HIV/AIDS Epidemic on the Neurodevelopment of Preschool-Aged Children in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. 2008. [Accesado Feb 2016]; [12 paginas]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2900927/pdf/nihms-203604.pdf>
26. Richard M. Selik, Eve D. Mokotoff, et al. Revised surveillance case definition for HIV infection-United States, 2014. [Accesado Feb 2016]; [13 paginas]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6303.pdf>
27. Ministerio de educación, Guatemala. Sistema Nacional de indicadores Educativos, 2013 [Accesado mayo 2017]. [63 paginas]; Disponible en: <http://estadistica.mineduc.gob.gt/PDF/SNIE/SNIE-GUATEMALA.pdf>

