

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**MANIFESTACIONES NEUROCOGNITIVAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS  
INFECTADOS CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) POR VÍA  
VERTICAL  
MONOGRAFÍA**

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala.

**Adriana Paz Linares**

**Karla Fernanda Rodríguez Orellana**

**Médico y Cirujano**

Guatemala, septiembre de 2022



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que las estudiantes:

- |                                      |           |               |
|--------------------------------------|-----------|---------------|
| 1. ADRIANA PAZ LINARES               | 201600208 | 3004471240101 |
| 2. KARLA FERNANDA RODRÍGUEZ ORELLANA | 201600209 | 3002596620101 |

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

**MANIFESTACIONES NEUROCOGNITIVAS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INFECTADOS CON EL VIRUS  
DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) POR VÍA VERTICAL**


Trabajo asesorado por la Dra. Ana María Victoria Gramajo Aguilar, revisado por el Dr. Alejandro Córdoba Castañeda, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, el veintinueve de septiembre del año dos mil veintidós

  
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora



  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD  
Decano



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que las estudiantes:

- |    |                                   |           |               |
|----|-----------------------------------|-----------|---------------|
| 1. | ADRIANA PAZ LINARES               | 201600208 | 3004471240101 |
| 2. | KARLA FERNANDA RODRÍGUEZ ORELLANA | 201600209 | 3002596620101 |

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

**MANIFESTACIONES NEUROCOGNITIVAS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INFECTADOS CON EL VIRUS  
DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) POR VÍA VERTICAL**

El cuál ha sido revisado y aprobado por la Dra. Zully Karin Lizette Slowing Umaña, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintinueve de septiembre del año dos mil veintidós.

**“ID Y ENSEÑAD A TODOS”**



COORDINACIÓN DE TRABAJOS  
DE GRADUACIÓN  
-COTRAG-

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora

Guatemala, 29 de septiembre del 2022

Doctora  
**Magda Francisca Velásquez Tohom**  
**Coordinadora de la COTRAG**  
Presente

Le informo que yo:

1. ADRIANA PAZ LINARES
2. KARLA FERNANDA RODRÍGUEZ ORELLANA



Presenté el trabajo de graduación titulado:

**MANIFESTACIONES NEUROCOGNITIVAS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INFECTADOS CON EL VIRUS  
DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) POR VÍA VERTICAL**

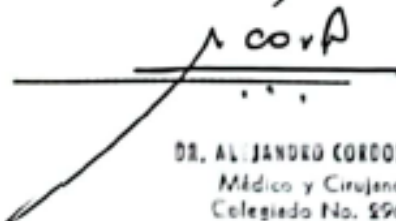
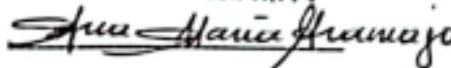
Del cual la asesora y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

**FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES**

**Asesora:**  
Dra. Ana María Victoria Gramajo Aguilar

**Revisor:**  
Dr. Alejandro Córdoba Castañeda  
Registro de personal: 11110

Dra. Ana María Gramajo  
Pediatra  
Col. 11,774



DR. ALEJANDRO CORDOBA C.  
Médico y Cirujano  
Colegiado No. 8960





## **RESPONSABILIDAD DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN**

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación.

Su aprobación en ningún momento o de manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala -USAC-.

Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes involucradas.

# ÍNDICE

## Prólogo

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>Introducción</b> ..... | i |
|---------------------------|---|

|                        |     |
|------------------------|-----|
| <b>Objetivos</b> ..... | iii |
|------------------------|-----|

|               |     |
|---------------|-----|
| General ..... | iii |
|---------------|-----|

|                   |     |
|-------------------|-----|
| Específicos ..... | iii |
|-------------------|-----|

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| <b>Métodos y técnicas</b> ..... | iv |
|---------------------------------|----|

|  |   |
|--|---|
| <b>CAPÍTULO 1: Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)</b> ..... | 1 |
|--|---|

|                              |   |
|------------------------------|---|
| 1.1 Aspectos generales ..... | 1 |
|------------------------------|---|

|                         |   |
|-------------------------|---|
| 1.2 Epidemiología ..... | 2 |
|-------------------------|---|

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| 1.3 Mecanismo de transmisión ..... | 3 |
|------------------------------------|---|

|   |   |
|---|---|
| 1.4 Estructura y ciclo de replicación del VIH ..... | 7 |
|---|---|

|                     |    |
|---------------------|----|
| 1.5 Patogenia ..... | 10 |
|---------------------|----|

|   |    |
|---|----|
| 1.5.1 Alteración en el SNC por el VIH ..... | 26 |
|---|----|

|   |    |
|---|----|
| 1.6 Historia natural de la enfermedad ..... | 14 |
|---|----|

|                      |    |
|----------------------|----|
| 1.7 Diagnóstico..... | 15 |
|----------------------|----|

|  |    |
|--|----|
| 1.7.1 Abordaje de pacientes pediátricos con diagnóstico de VIH ..... | 17 |
|--|----|

|  |    |
|--|----|
| 1.8 Clasificación clínica e inmunología..... | 17 |
|--|----|

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 1.8.1 Clasificación Inmunológica..... | 18 |
|---------------------------------------|----|

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 1.8.2 Clasificación clínica ..... | 19 |
|-----------------------------------|----|

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 1.9 Tratamiento ..... | 22 |
|-----------------------|----|

|  |    |
|--|----|
| <b>CAPÍTULO 2: Manifestaciones neurológicas en pacientes pediátricos con VIH</b> ..... | 26 |
|--|----|

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| 2.1 Conceptos generales ..... | 28 |
|-------------------------------|----|

|   |    |
|---|----|
| 2.2 Enfermedad neurológica primaria ..... | 29 |
|---|----|

|  |    |
|--|----|
| 2.2 Complicaciones neurológicas secundarias a la inmunodepresión ..... | 34 |
|--|----|

|                                   |  |           |
|-----------------------------------|--|-----------|
| 2.4                               | Complicaciones neurológicas asociadas a la terapia antirretroviral ..... | 34        |
| <b>CAPÍTULO 3:</b>                | <b>Afectación del neurodesarrollo por el VIH .....</b>                   | <b>35</b> |
| 3.1                               | Neurodesarrollo y VIH .....  | 35        |
| 3.2                               | Factores externos al VIH que impactan en el desarrollo neurológico.....  | 41        |
| <b>CAÍTULO 4:</b>                 | <b>Análisis .....</b>  | <b>45</b> |
| <b>Conclusiones</b>               | <b>.....</b>   | <b>47</b> |
| <b>Recomendaciones</b>            | <b>.....</b>   | <b>48</b> |
| <b>Referencias bibliográficas</b> | <b>.....</b>   | <b>49</b> |
| <b>Anexos</b>                     | <b>.....</b>   | <b>58</b> |



## Índice de Tablas

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1.1 Factores de riesgo que aumentan o adicionan el riesgo de transmisión vertical del VIH.....                                | 4  |
| Tabla 1.2 Clasificación inmunológica para niños de 0 a 12 años según los criterios del CDC de 1994 de la infección por VIH.....     | 19 |
| Tabla 1.3 Sistema de clasificación para la infección por VIH en adolescentes y adultos (1994), según el CDC.....                    | 19 |
| Tabla 1.4 Clasificación clínica para niños de 0 a 12 años según los criterios del CDC de 1994 de la infección por VIH.....          | 20 |
| Tabla 1.5 Clasificación de la infección para niños de 0 a 12 años según los criterios del CDC de 1994 de la infección por VIH ..... | 21 |
| Tabla 1.6 Sistema de clasificación para la infección por VIH en adolescentes y adultos (1994), según el CDC.....                    | 21 |

## **Índice de Imágenes**

|  |    |
|--|----|
| Imagen 1.1 Estructura del VIH.....                 | 8  |
| Imagen 2.2 Ciclo de replicación del VIH.....       | 10 |
| Imagen 3.3 Clasificación de antirretrovirales..... | 24 |

## Prólogo

El VIH pediátrico es una enfermedad que no debería existir, debido a que la mayor parte de los casos se transmiten de madre a hijo y esta transmisión puede prevenirse con el abordaje adecuado y oportuno durante el embarazo, parto y lactancia. La experiencia en los países desarrollados y en la mayoría de las unidades especializadas de atención integral del VIH en nuestro país lo confirman, pero el acceso generalizado a las medidas de prevención de la transmisión vertical del VIH aún no es una realidad. Para 2020 según datos de ONUSIDA, 1.7 millones de niños viven con VIH en el mundo y ocurrieron 150,000 nuevas infecciones; el diagnóstico temprano y oportuno en lactantes y niños pequeños disminuyó de manera considerable y casi un 50% de los infectados no recibe tratamiento, lo cual conlleva importantes consecuencias.

El diagnóstico tardío y la postergación subsecuente del inicio del tratamiento antirretroviral en la infancia permite la progresión de la enfermedad hasta la etapa SIDA en sus diferentes manifestaciones clínicas, con alto índice de morbilidad y mortalidad. Dentro de la caracterización clínica del VIH en sus diferentes etapas hasta llegar a SIDA, las manifestaciones neurocognitivas asociadas a la infección por VIH son de amplia diversidad y magnitud, son mucho más frecuentes en la infancia que en la vida adulta y tienen secuelas irreversibles que afectan la calidad de vida de los niños. Las alteraciones neurocognitivas no les permitirán tener un adecuado desenvolvimiento en las actividades cotidianas sociales y educativas que comprenden, desde los hitos básicos del neurodesarrollo en los lactantes hasta funciones de trabajo y operativas complejas como lenguaje, atención, procesamiento de la información, memoria, aprendizaje, sensoriales y motoras. A pesar de la importancia de estas alteraciones no hay muchas herramientas disponibles en nuestro medio para su evaluación y diagnóstico, el abordaje en entornos no especializados es insuficiente, los conocimientos son pocos y no cuentan con mucha experiencia en el seguimiento de los casos.

Por lo tanto, el presente trabajo monográfico: Manifestaciones neurocognitivas en pacientes pediátricos infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Humana por vía vertical, realizado por Karla Fernanda Rodríguez Orellana y Adriana Paz Linares para optar al grado de licenciatura en medicina, consta de 4 capítulos que abordan la información general respecto al virus, ciclo de vida, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento en los niños y su diferenciación con los adultos.

Ya enfocados en el objetivo principal de la investigación monográfica, las doctoras *in fieri* Rodríguez y Paz desarrollaron una descripción significativa de las alteraciones neurocognitivas que presentan los pacientes en la edad pediátrica con un análisis que contempla los resultados

de la búsqueda de esta información y la integración de los factores adicionales tristemente propios de un país subdesarrollado como Guatemala: pobreza, desnutrición, falta de acceso a los servicios de salud y educación entre otros, que en su conjunto muestran un panorama más completo y complejo con el que muchos niños que viven con VIH y sus familias tienen que aprender a sobrellevar día con día.

Con esta revisión esperamos que el lector pueda ampliar sus conocimientos respecto al VIH pediátrico, la afectación del sistema nervioso central asociada a este virus en la infancia, las manifestaciones neurocognitivas y sus secuelas.

Dra. Ana María Gramajo A.

## Introducción

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo uno de los mayores problemas para la salud pública, que afecta de manera desproporcionada a poblaciones vulnerables, entre ellas mujeres y niños. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a nivel mundial se calcula que a finales de 2020 había 37.7 millones de personas que vivían con el VIH. Del total de casos, los niños y niñas constituían el 4.5% (1,7 millones) de las personas que vivían con VIH en ese año. En Guatemala, según el reporte de Monitoreo Global del SIDA (GAMA) del año 2019, los casos de VIH y VIH avanzado en niños menores de 5 años representaba el 5.91% (77 casos) y los jóvenes entre 10-19 años representaron el 5.68% (74 casos).

La mayoría de infecciones en pediatría se deben principalmente a transmisión vertical. Sin tratamiento antirretroviral, las posibilidades de transmitir el virus son de un 15-25%. Actualmente, por el uso de medidas de prevención de la transmisión vertical del VIH como el uso de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) durante el embarazo, uso de profilaxis en el recién nacido, evitar la lactancia materna, entre otras, han ayudado a reducir el riesgo de la transmisión de este a menos del 2%.

La infección por el VIH en niños y adultos se caracteriza por una profunda inmunosupresión, que ataca a la mayor parte del sistema inmunitario y altera su homeostasia. Además de afectar este sistema también produce alteraciones en otros, entre ellos el sistema nervioso central, el cual es especialmente susceptible a la infección. Las manifestaciones neurológicas son frecuentemente detectadas en niños con infección por VIH y, en ocasiones, son la primera manifestación de la enfermedad. Alrededor de un 50-90% de los pacientes infectados pueden presentar algún tipo de alteración neurológica durante el transcurso de la enfermedad. Es importante resaltar que la forma en que se manifiesta la infección por VIH en niños es diferente que en los adultos, ya que la infección en estos últimos se produce en un cerebro completamente desarrollado, a diferencia de la infección por transmisión vertical, que afecta a un sistema nervioso que está en pleno desarrollo.

En los niños, la complicación neurológica más frecuente es la encefalopatía, la cual hace referencia a la demencia por VIH en los adultos. Esta se caracteriza por un retardo importante de su desarrollo neurológico, que afecta la adquisición de funciones motoras y cognitivas. Con la introducción y sobre todo con el inicio temprano del TARGA, la incidencia de la encefalopatía ha disminuido. Sin embargo, a pesar del tratamiento, el daño causado por el virus no es reversible, por lo que se puede observar un compromiso moderado del sistema nervioso central (SNC) asociado a VIH sin encefalopatía. Este se caracteriza por un funcionamiento cognitivo global

normal, pero con una disminución significativa en una o más áreas asociadas al funcionamiento neurocognitivo.

La infección por VIH sigue afectando a millones de niños en países en vías de desarrollo, ya que la prevención de la transmisión de madre a hijo aún no ha alcanzado una cobertura adecuada en estos países. Se ha identificado que existe una relación entre la infección con el VIH y alteraciones en el neurodesarrollo, lo cual tiene un impacto significativo sobre la calidad de vida de las personas afectadas.

Estudios han demostrado el impacto de la infección por VIH en el SNC, pero no todas las personas infectadas con VIH van a presentar las mismas manifestaciones neurológicas, por lo que la afectación a nivel educativo, social y en la calidad de vida no es el mismo en todos los casos. Aunque no se puede determinar con exactitud el grado de afectación que el virus tendrá en el neurodesarrollo, ciertamente puede estar influida por factores externos como el nivel socioeconómico, cultural, género o edad de presentación de las alteraciones. En Guatemala el nivel educativo es bajo, por lo que muchas veces las alteraciones neurocognitivas en los pacientes infectados pasan desapercibidas en la sociedad, y no se le atribuye directamente a la infección del VIH. Esto ocasiona que no se les brinde un abordaje adecuado y apoyo necesario para la edad.

Por lo expuesto, el objetivo de esta investigación es describir las manifestaciones neurocognitivas en pacientes pediátricos infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) por vía vertical. La afectación del funcionamiento cognitivo y neurológico puede interferir fuertemente en los diversos aspectos de la vida de estos niños y adolescentes, y aumentar los factores de riesgo y la vulnerabilidad en esta población.

Para el desarrollo de este trabajo se realizó una búsqueda de artículos en las bases de datos de Scielo, Elsevier, PUBMED, Google Scholar, Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad San Carlos. Se tomó bibliografía, en español e inglés, del año 2000 en adelante. El contenido de este trabajo se divide en 4 capítulos; en el 1 se describen conceptos generales de la infección del VIH, con énfasis en las diferencias de cómo la infección se presenta en adultos y en niños. En el capítulo 2 se describen sobre las manifestaciones neurológicas asociadas al VIH en niños. En el capítulo 3 se describen los efectos del VIH sobre el neurodesarrollo de los niños. También se mencionan otros factores externos al VIH que pueden tener relación con la afectación del desarrollo neurológico.

## **Objetivos**

### **General**

Describir las manifestaciones neurocognitivas en pacientes pediátricos infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) por vía vertical.

### **Específicos**

- Identificar los efectos del VIH en el SNC en pacientes pediátricos infectados por VIH por vía vertical.
- Describir las áreas afectadas a nivel neurocognitivo en pacientes pediátricos infectados por VIH por vía vertical.
- Indicar la frecuencia de las manifestaciones neurocognitivas de los pacientes pediátricos infectados por VIH por vía vertical.
- Detallar los factores que, además de la infección por VIH, pueden influir en el desarrollo de alteraciones neurocognitivas en pacientes pediátricos infectados por VIH por vía vertical.



## Métodos y técnicas

Se realizó una investigación monográfica descriptiva, con enfoque cualitativo sobre las infección de VIH en pacientes pediátricos que fueron infectados por vía vertical y las manifestaciones neurocognitivas que pueden llegar a presentar. Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos de Scielo, Elsevier, PUBMED, Google Scholar, Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad San Carlos. Para la búsqueda de los artículos se utilizaron los descriptores “infecciones por VIH” (HIV infections), “disfunción cognitiva” (*Cognitive Dysfunction*), “desarrollo infantil” (*Child Development*) y “sistema nervioso central” (*Central Nervous System*). (Ver Anexo 1)

Para la selección de la literatura se tomó en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Se revisaron artículo de metaanálisis, revisión sistemática, estudios observacionales, de casos y controles, serie de casos, ensayos aleatorizados, tesis, entre otros. Se tomó en cuenta que estuvieran escritos en español o inglés, que el año de publicación fuera de 2000 en adelante, que cada bibliografía fuera de libre acceso y que aportaran datos sobre alteraciones neurológicas en pacientes pediátricos con infección por VIH.

Como gestor bibliográfico se usó la plataforma Mendeley Cite. Se revisaron y analizaron 76 bibliografías detalladamente, tomando de cada una la información más relevante que se consideró ayudaría a responder las preguntas planteadas en la monografía. (Ver Anexo 2 y 3)

# CAPÍTULO 1: VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

## SUMARIO

- Aspectos generales
- Epidemiología
- Mecanismo de transmisión
- Estructura y ciclo de replicación del VIH
- Patogenia
- Historia natural de la enfermedad
- Diagnóstico
- Clasificación clínica e inmunología
- Tratamiento

La infección por el VIH es aún uno de los problemas de salud más graves del mundo, especialmente en países en vía de desarrollo. Dicha infección se caracteriza por provocar una alteración en el sistema inmune, con afectación de prácticamente todos los órganos y sistemas del cuerpo y como consecuencia, sus múltiples manifestaciones clínicas. A continuación, se describen los conceptos generales sobre su epidemiología, patogenia, mecanismo de transmisión enfatizando la transmisión vertical, patogenia, diagnóstico y tratamiento en la población pediátricas.

### 1.1 Aspectos generales

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a la familia de los *retrovirus*, ya que posee una enzima llamada retrotranscriptasa inversa (RT) que le permite sintetizar ADN a partir de ARN. Pertenecer al género *Lentivirus*, por lo que posee un período de incubación prolongado que desemboca en enfermedad después de varios años. Este tipo de virus se caracteriza por invadir el sistema inmune y es causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).<sup>1</sup>

Se conocen dos subtipos: el VIH-1 y el VIH-2. El primero es el más común y de distribución mundial, mientras que el segundo es una variante menos virulenta, más prevalente en África Occidental y Central. El virus del VIH-1 tiene varios serotipos y se clasifican en 3 grandes grupos: M (main), O (outlier) y N (New, No M, No O). El grupo M causa la mayoría de las infecciones registradas a escala mundial y se conocen los serotipos siguientes: A, B, C, D, E, F, G, H, J, K. D. Por su parte, el VIH-2, por ser de menor circulación mundial, tiene pocos serotipos: A, B, C y E.<sup>1,2</sup>

## 1.2 Epidemiología

La epidemia del VIH comenzó en 1981 en Estados Unidos, cuando se detectaron varios casos de neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci*, así como casos de sarcomas de Kaposi en varones jóvenes homosexuales, ambas enfermedades frecuentes en personas inmunocomprometidas. Debido a estos hallazgos comenzaron las investigaciones, y en 1983 se aisló un nuevo retrovirus al que se le denominó VIH o virus de la inmunodeficiencia humana.<sup>3</sup>

Actualmente, la infección por el VIH es aún uno de los mayores problemas para la salud pública, representa una grave amenaza en todas las regiones, afecta de manera desproporcionada a los más vulnerables, incluidos mujeres y niños. Según la OMS, se calcula que a finales de 2020 había 37.7 millones de personas que vivían con el VIH, 1.5 millones de nuevas infecciones por VIH y 680 000 muertes relacionadas con el SIDA.<sup>4</sup>

Cada año, alrededor de 1,4 millones de mujeres que viven con VIH quedan embarazadas en el mundo, lo cual es preocupante, ya que la mayoría de los casos de VIH en niños y niñas se dan mediante la transmisión de madre a hijo. Sin tratamiento, las mujeres tienen entre el 15 y 45% de posibilidades de transmitir el virus a sus hijos durante el embarazo, el parto o la lactancia. En el 2020, según datos de la OMS, había en todo el mundo 1,7 millones de niños con VIH; ese mismo año se produjeron 150,000 nuevas infecciones por el VIH en niños.<sup>4,5</sup>

En cuanto al tratamiento, el número de niños que reciben la terapia antirretroviral disminuyó en el 2020, lo que dejó a casi 800,000 niños (0 a 14 años) que viven con VIH sin recibir un tratamiento. Casi dos tercios (63%) de esos niños tenían 5 años o más; las personas con VIH, en especial los niños, presentan muchas desigualdades y con la llegada de la pandemia de COVID-19 ha habido un efecto negativo en la búsqueda de atención, en la pérdida del seguimiento, así como en la adherencia al tratamiento. La cobertura de tratamiento entre los niños que viven con VIH (0 a 14 años) es aún mucho menor que entre las personas adultas (15 años o más): 54% versus 74% en el 2020. Esto debido a que existe una gran desigualdad en el acceso a los servicios de prevención y tratamiento del VIH para niños. Además, no se realiza un diagnóstico oportuno del VIH al nacer, por lo que se ignora su estado serológico, lo que dificulta su identificación más adelante.<sup>4</sup>

En América Latina hay cerca de 2.100.000 personas con VIH y el número de casos nuevos ha aumentado de 100,000 en el 2010 a 120,000 para el 2019, lo que representa un incremento del 21%. En el 2014 había alrededor de dos millones de personas con VIH en América Latina y el Caribe (1,7 millones en América Latina y 289.000 en el Caribe), de las cuales 46.000 eran niños (de 0 a 14 años). En el 2020, del total de casos reportados a nivel mundial, en América Latina se reportaron 25,000 infecciones en niños y niñas entre las edades de 0-14 años. La tasa de

transmisión vertical de infección a nivel mundial fue del 12% en el 2020, y en América Latina se reportó una tasa de 11%.<sup>6,7</sup>

En Guatemala se ha registrado desde 1984 —cuando inició la vigilancia epidemiológica— hasta el 2019 un total de 37,556 casos acumulados de personas con VIH. Según el reporte de GAMA, en el año 2019 se reportó un total de 1,303 casos de VIH y VIH avanzado, de los cuales más del 66% se encontraba entre las edades de 20-39 años. Cabe resaltar que el 5.91% (77 casos) corresponde a menores de 5 años y 5.68% (74 casos) a jóvenes entre 10-19 años. Entre los departamentos donde se concentra la mayor cantidad de pacientes con VIH, se encuentran: Escuintla, Guatemala, Retalhuleu e Izabal. El 58% del total de personas estimadas con VIH se encuentran en tratamiento antirretroviral.<sup>8</sup>

Del total de casos acumulados hasta el 2019 en el país, el 5% (1,952) corresponde a niños menores de 15 años. Actualmente se considera el VIH una epidemia a nivel global de difícil control, responsable de importantes tasas de morbilidad y mortalidad.<sup>8</sup>

La pandemia por COVID-19 ha ocasionado problemas en los servicios del VIH, ha provocado fuertes caídas en los diagnósticos de VIH y comprometido la disponibilidad de los tratamientos, lo que causa un retroceso en el avance de las metas de eliminación. Debido a esto, se cree que el porcentaje de personas infectadas con el VIH podría ser mayor al registrado en las estadísticas mencionadas, tanto a nivel mundial como en Guatemala.

### **1.3 Mecanismo de transmisión**

El VIH se transmite a través del contacto directo de ciertos fluidos corporales de una persona infectada, tales como la sangre, el semen, las secreciones vaginales y la leche materna. En los adultos, las formas de transmisión son dos: 1. Por medio de relaciones sexuales sin protección (más del 80% de los adultos infectados en el mundo se debe a la exposición de superficies de mucosas al virus). 2. Por exposición a sangre infectada por medio de transfusiones o jeringas contaminadas (este representa el 20% restante).<sup>1</sup>

En los niños las formas de transmisión son diferentes. Según la literatura, el principal mecanismo de infección es la transmisión vertical, responsable de más del 90% de los casos. La transmisión horizontal en los niños, responsable del 10% restante de los casos pediátricos de VIH, está dada por transfusiones de sangre y hemoderivados y por violencia sexual. En los adolescentes, las formas de transmisión son similares a de los adultos, y tiene la mayor importancia la transmisión por contacto sexual; se debe tener presente también el riesgo del uso de drogas intravenosas.<sup>9, 10</sup>

Por razones del tema a desarrollar, la presente monografía se centra en la transmisión vertical. La transmisión de madre a hijo puede ocurrir antes, durante y posterior al parto (por lactancia materna). La mayoría de los bebés se infectan durante el parto.<sup>10, 11</sup>

La transmisión vertical se puede dar:

- Antes del parto (intraútero), lo que ocasiona el 30% de los casos de transmisión vertical.<sup>11</sup>
- Durante el trabajo de parto y el parto (intraparto) representa el porcentaje más alto de niños infectados por el VIH, ya que constituye el 60% de los casos.<sup>11</sup>
- Después de él (posparto a través de la lactancia materna) que genera el 10% de los casos.<sup>11</sup>

Las tasas de transmisión perinatal del VIH sin TARGA oscilan entre el 15% y el 29% en los países desarrollados y entre el 21% y el 43% en los países en desarrollo. Dichos porcentajes han disminuido hasta un 2% debido a la implementación de medidas de prevención.<sup>12</sup>

En la tabla 1.1 se describen algunos de los factores de riesgo que aumentan y adicionan el riesgo de transmisión vertical.

Tabla 1.1 Factores de riesgo que aumentan o adicionan el riesgo de transmisión vertical del VIH

| Carga viral plasmática del VIH materno detectable a las 32 semanas o más  |
|---|
| Factores maternos: primoinfección en el embarazo malnutrición materna y deficiencia de vitamina A, tiempo de uso de TAR, consumo de sustancias adictivas por la madre, estado inmunológico y clínico (enfermedad avanzada en la madre (por acontecimientos definitorios recientes), Infecciones de transmisión sexual que presentan lesiones ulcerativas, pareja serodiscordante, |
| Factores obstétricos: ruptura prematura de membrana prolongada, periodo expulsivo mayor a 4 horas, corioamnionitis, laceración vaginal, realización de episiotomía, procedimientos invasivos durante el embarazo  |
| Factor del lactante: prematuridad y lactancia materna   |

Fuente: Juárez Lorenzana J. Guía para el abordaje de infecciones perinatales en Guatemala. Guatemala: Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”; 2018. McGowan JP. Prevention of perinatal HIV transmission during pregnancy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy [en línea]. 2000 Nov [citado 6 Sep 2022]; 46(5):657–68. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/46.5.657>

Dentro de estos factores, el más importante es la carga viral plasmática (corresponde al número de copias de ARN viral en sangre) del VIH materno en el momento del parto. Esto debido a que en los principales ensayos clínicos en los que se evaluó la eficacia del TAR para prevención de la transmisión perinatal del VIH, han demostrado que su uso durante el embarazo logra una supresión virología con lo que se reduce la tasa de transmisión vertical. El estudio más relevante que se menciona fue el realizado en 1994, en Estados Unidos llamado “Protocolo 076 del Grupo de Ensayos Clínicos sobre el SIDA Pediátrico” (PACTG 076), el cual demostró la eficacia del TAR para la prevención de la transmisión perinatal del VIH. En este estudios se utilizó la monoterapia

con zidovudina, la cual se aplicó en tres momentos: 1. prenatalmente a partir de las 14 semanas de gestación o después; 2. como una infusión IV durante el trabajo de parto; y 3. como quimiopprofilaxis durante 6 semanas en recién nacidos expuestos. Entre sus resultados se reportó que el uso de zidovudina se asoció con una disminución significativa en la transmisión perinatal del VIH, ya que el porcentaje de infectos en el grupo a quienes se les aplicó zidovudina fueron del 8,3 % y del 25,5 % en el grupo de placebo. grupo. Lo que representa una reducción relativa del 67,5% en el riesgo de transmisión del VIH. Partiendo de este ensayo se han realizado muchos estudios posteriores, que han sido la base para el desarrollo de las guías y protocolos actuales.<sup>12</sup>

Según McGowan JP y Shah SS en su revisión *“Prevention of perinatal HIV transmission during pregnancy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy”* se describe que cuando la carga viral plasmática del VIH es menos de 1000 copias/ml, se produce poca o ninguna transmisión del VIH, independientemente del uso de zidovudina. También describen que en ausencia del uso de TARGA, la transmisión vertical ocurre en un 21% cuando la carga viral durante el embarazo es menor a 100,000 copias/ml y ocurre en un 63% en las madres que tienen una carga viral durante el embarazo mayor de 100,000 copias/ml. Aunque ayuda a determinar el riesgo de transmisión, no existe un valor fijo del cual la transmisión puede o no ocurrir.<sup>12</sup>

En la actualidad la terapia antirretroviral, se considera la estrategia más importante para la reducción de la transmisión del VIH en niños, debido a los resultados obtenidos en diversos estudios. Otro aspecto que se ha evaluado es cuál de los antirretrovirales es más adecuado. Como se demostró en el Protocolo PACTG 076, mencionado anteriormente, el uso de zidovudina reduce significativamente la transmisión vertical del VIH. Sin embargo, su uso en monoterapia aumenta el riesgo de desarrollar resistencia y permitir la transmisión del VIH al hijo.<sup>12</sup>

Actualmente todas las directrices a nivel global recomiendan el uso de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), compuesta por tres o más fármacos incluyendo el uso de zidovudina, para el tratamiento de la infección por VIH en el embarazo. Es con el TARGA que se logra una supresión viral máxima, una eficacia más duradera de la terapia, un desarrollo tardío de resistencia a los medicamentos y las opciones maternas no se limitan para futuras terapias.<sup>12</sup>

Por lo anterior, el objetivo del tratamiento durante el embarazo es lograr la supresión virológica para las últimas semanas previas al nacimiento. Los protocolos y guías a nivel mundial y que actualmente se aplican en nuestro país son<sup>10,12</sup>:

1. Terapia antirretroviral combinada (3 fármacos) durante el embarazo, o lo más pronto posible a partir del diagnóstico. Dentro del esquema de estos fármacos se recomienda la utilización de fármacos con alto paso transplacentario como Zidovudina.
2. Lograr la supresión virológica para la semana 32 de gestación

3. Cesárea en los casos de alto riesgo de transmisión. En los casos en que se realiza parto vaginal se debe evitar la monitorización invasivas, uso de instrumentalización y evitar la realización de episiotomía.
4. Zidovudina intravenosa hasta pinzamiento de cordón umbilical
5. Profilaxis antirretroviral al recién nacido, en base a su estadificación de riesgo
6. No lactancia materna

El uso de estas medidas de prevención de la transmisión vertical del VIH ayuda a reducir el riesgo de la transmisión del mismo a menos del 2%.<sup>10,12</sup>

### **1.3.1 Grado de riesgo de exposición perinatal al VIH del recién nacido o lactante**

El grado de riesgo del recién nacido o lactante expuesto perinatalmente al VIH es definido por el momento del diagnóstico de la madre, logro de la supresión virológica para el último trimestre del embarazo y el momento del nacimiento, alimentación con lactancia materna o lactancia mixta y profilaxis al recién nacido. Ésta se clasifica en<sup>10</sup>:

**Alto riesgo:** infección aguda durante el embarazo, falla virológica o carga viral materna detectable o arriba del límite de detección (mayor a 50 copias/ml) después de la semana 32 de embarazo, diagnóstico tardío de VIH materno o al momento del parto, lactancia materna prolongada, lactancia mixta.<sup>10</sup>

**Bajo riesgo:** madre con TARGA durante el embarazo, con buen apego al mismo y carga viral materna indetectable para la semana 32 de embarazo.<sup>10</sup>

En caso no tener disponible el resultado de la carga viral materna, se deben de tomar en cuenta los factores que se describen en la tabla 1.1 para la clasificación del riesgo en los recién nacidos.

### **1.3.2 Terapia de profilaxis en recién nacidos expuestos**

La elección de la terapia depende del grado de riesgo de exposición, un recién nacido expuesto perinatalmente al VIH, lo que significa que es hijo de una madre con infección por HIV, se puede considera con riesgo bajo o alto de transmisión, como se mencionó anteriormente en la sección de diagnóstico.<sup>10</sup>

- Recién nacido expuesto de bajo riesgo: se recomienda la utilización de Zidovudina en monoterapia por 4-6 semanas.<sup>10</sup>



- Recién nacidos expuesto de alto riesgo: se recomienda la utilización profilaxia triple o terapia presuntiva, la cual incluye la utilización de tres fármacos: Zidovudina, Lamivudina y Nevirapina o Zidovudina, Lamivudina y Raltegravir administrados desde el nacimiento hasta las 6 semanas.<sup>10</sup>

Es importante que todos los lactantes expuestos perinatalmente al VIH reciban profilaxia antirretroviral durante el periodo neonatal, esto con el objetivo de reducir el riesgo de la transmisión perinatal del virus. Estos regímenes de terapia deben iniciarse lo más cerca posible del momento del nacimiento, preferiblemente dentro de las 6 horas posteriores al parto.<sup>10</sup>

Los regímenes ARV en recién nacidos incluyen los siguientes:

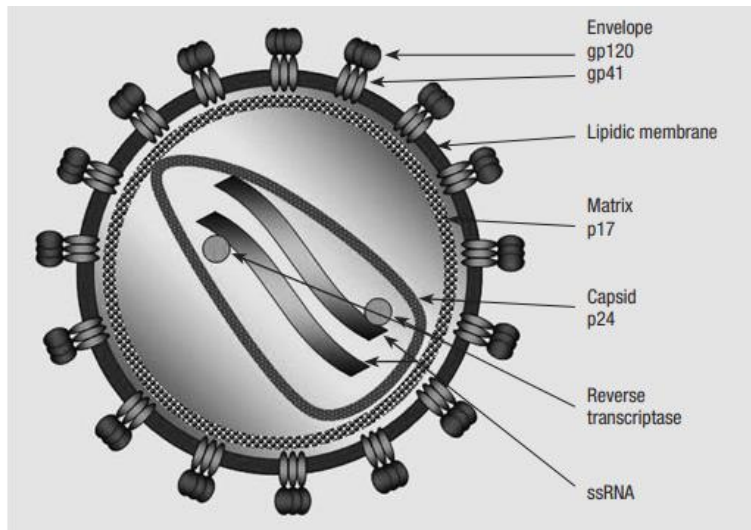
- Profilaxis antirretroviral: es la administración de antirretrovirales a recién nacidos expuestos al virus de VIH, aunque no este establecido el diagnostico con el objetivo de reducir el riesgo de adquirir la infección.<sup>10</sup>
- Terapia presuntiva: es la administración de tres medicamentos a los recién nacidos clasificados como alto riesgo. Es un tratamiento preliminar para un recién nacido que luego se confirma la infección por VIH, pero también sirve como profilaxis. A diferencia de la profilaxis la terapia presuntiva tiene una duración de 6 semanas.<sup>10</sup>
- Terapia contra el VIH: la administración de un régimen ARV de tres medicamentos en dosis de tratamiento a recién nacidos con infección por el VIH documentada.<sup>10</sup>

#### **1.4 Estructura y ciclo de replicación del VIH**

El virus del VIH posee una forma aproximadamente esférica y está constituido por:

- Capa externa, llamada también envoltura, que consiste en una bicapa lipídica que el virus obtiene a partir de la célula hospedera durante el proceso de gemación de nuevas partículas. En ella se encuentran diferentes proteínas del huésped, además de glicoproteínas virales (gp120 y la gp41) que actúan en el momento de la unión del virus a la célula hospedadora.<sup>13</sup>
- Matriz viral, que se encuentra por debajo de la envoltura, tiene una estructura icosaédrica.<sup>13</sup>
- Cápside, constituida por la proteína viral más abundante en la partícula, p24. En ella se encuentran las dos copias de ARN y las enzimas transcriptasa inversa, integrasa y proteasa.<sup>13</sup>

Imagen 4.1 Estructura del VIH



Fuente: Fanales Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. Ann Ist Super Sanità [en línea]. 2010 [citado 17 Jul 2022]; 46(1):5–14. Disponible en: [https://www.iss.it/documents/20126/45616/ANN\\_10\\_01\\_02.pdf](https://www.iss.it/documents/20126/45616/ANN_10_01_02.pdf)

Cada virión maduro se compone de dos moléculas de ARN monocatenario, que contiene tres genes estructurales principales: gag, pol y env.<sup>13</sup>

- El gen gag codifica principalmente proteínas estructurales como la proteína de matriz p17, la proteína de la cápside p24 y la nucleoproteína p7.
- El gen pol codifica a las proteínas virales proteasa (PR), transcriptasa inversa (TI) e integrasa (INT) que participan en la maduración viral, síntesis de ADN a partir del ARN del virus y en su integración en el genoma celular, respectivamente.
- El gen env codifica el precursor de las glicoproteínas de la envoltura.

Además, posee varios genes reguladores (tat, vif, vpr, vpu, rev y nef), esenciales para que se lleve a cabo el ciclo viral.<sup>13</sup>

El ciclo del VIH se puede resumir en seis pasos; 1) Fijación y fusión 2) Liberación del genoma y proteínas; 3) Transcripción inversa; 4) Integración provirus; 5) Síntesis y ensamblaje de proteínas virales y 6) Gemación.<sup>13</sup>

La replicación del VIH empieza con el primer contacto del virus con la célula hospedera, mecanismo mediado por la interacción de la proteína gp120 y el receptor CD4+ de la célula diana, el cual se expresa en la superficie de los linfocitos T, monocitos, macrófagos y células dendríticas. También requiere correceptores para entrar en la célula huésped, normalmente los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4. Las diferentes variantes del virus suelen utilizar uno u otro receptor de quimiocinas, pero algunas pueden utilizar cualquiera de los dos. Estos quimiorreceptores se

expresan en diferentes tipos de células T, el CCR5 se expresa sobre todo en linfocitos T de memoria, pero no en linfocitos T vírgenes, mientras que CXCR4 se expresa en ambos. CCR5 también se expresa en macrófagos y células dendríticas.<sup>14</sup>

La unión específica de gp120 con los receptores y correceptores de la célula hospedera, la gp41, facilita la fusión de la membrana del virus con la célula y permite la introducción de la partícula viral en la célula hospedera.<sup>13</sup>

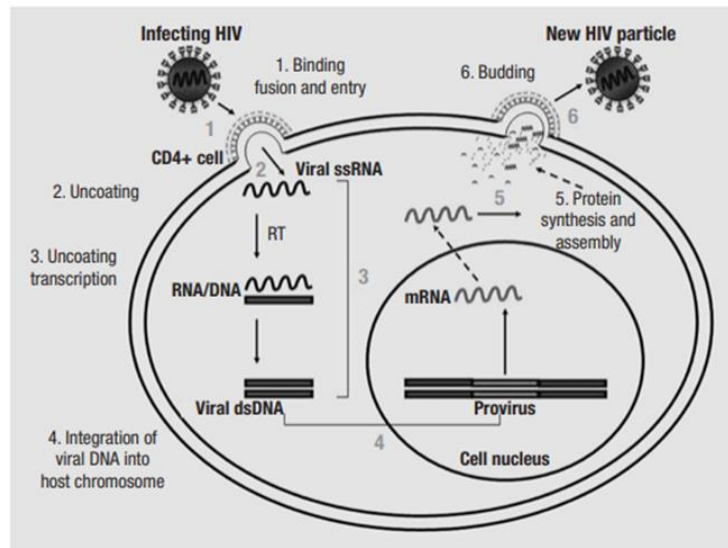
Después de la fusión de la membrana se libera el ARN viral y las proteínas que se encontraban en la nucleocápside. Una vez en el citoplasma comienza la transcripción inversa, la cual se refiere a la síntesis de ADN a partir del ARN, mediante la acción de la enzima transcriptasa reversa.<sup>13</sup>

Una vez formado el ADN viral bicatenario, el virus introduce el material genético en el genoma de la célula hospedera mediante la acción de la enzima integrasa sintetizada por el mismo virus. Esta capacidad de integrar su ADN en el genoma del huésped hace que sea extremadamente difícil de erradicar el virus con las terapias actuales. Por lo general, la integración durará toda la vida de la célula y, con la célula y su progenie, persistirá durante toda la vida del organismo. El ADN del VIH integrado se llama provirus; este puede permanecer inactivo por varios años sin producir nuevas copias del VIH o produciendo muy pocas.<sup>13</sup>

Después de la integración del virus al ADN de la célula, este puede permanecer latente o experimentar una replicación masiva con el consiguiente efecto citopático sobre la célula infectada. Su replicación depende de la presencia de factores celulares y virales requeridos para la activación de promotores virales. Varios factores externos, como la coinfección por otros agentes, la producción de citocinas inflamatorias y la activación celular pueden favorecer la replicación viral. Cuando la célula huésped recibe una señal para volverse activa y comienza la síntesis de nuevos genomas de ARN mensajero (ARNm) del virus y de la célula huésped. Tras la formación del ARNm migran al citoplasma, donde se sintetizan proteínas del virus, proceso llamado traducción. .<sup>13</sup>

A medida que estas proteínas se forman, estas se unen a las nuevas copias de ARN del VIH y se ensambla una nueva partícula del virus. Esta partícula inmadura migra hacia la superficie celular y brota a través de la membrana de la célula huésped, proceso llamado gemación. Las largas cadenas proteicas que conforman esta partícula viral inmadura son cortadas en pequeñas cadenas por una enzima viral, proteasa. Como se mencionó, esta nueva envoltura está formada por la membrana lipídica de la célula huésped, por lo que posee varias proteínas de dicha célula. Además se incorporan las glicoproteínas necesarias para que el virus se ligue al CD4+ y a los correceptores.<sup>13</sup>

Imagen 5.2 Ciclo replicación del Virus



Fuente: Fanales Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. Ann Ist Super Sanità [en línea]. 2010 [citado 17 Jul 2022]; 46(1):5–14. Disponible en: [https://www.iss.it/documents/20126/45616/ANN\\_10\\_01\\_02.pdf](https://www.iss.it/documents/20126/45616/ANN_10_01_02.pdf)

## 1.5 Patogenia

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en niños y adultos se caracteriza por una profunda inmunosupresión de los linfocitos T CD4+. Estas son las células diana fundamentales de la infección por VIH. Una disminución en su número se produce por destrucción tanto por efecto directo como indirecto del virus sobre los mismos, lo que ocasiona una alteración en el sistema inmune.<sup>14</sup>

Como se mencionó, este virus ocasiona múltiples alteraciones en el sistema inmune, que compromete tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa, tanto los mecanismos efectores humorales como los celulares, con el propósito de evadir su reconocimiento, neutralización y destrucción de las células infectadas. Además de los linfocitos CD4+ existen otros tipos de células que expresan el receptor CD4+ y los correceptores CXCR4 y CCR5, como las células dendríticas, monocitos, macrófagos, células NK, células de Langerhans y células de la microglía del cerebro, lo cual las hace susceptibles a la infección y a los efectos inmunosupresores.<sup>15</sup>

La disminución de linfocitos T CD4+ es producida por distintos mecanismos:

1. Alteración en la homeostasis de los linfocitos CD4+:

- Redistribución linfocitaria: algunos autores han demostrado que la acumulación de virus en los ganglios origina un fenómeno de atrapamiento de linfocitos en los órganos linfoides en torno a las células dendríticas recubiertas de viriones. Describen que tras el inicio del tratamiento el aumento de CD4+ que se produce supone, de hecho, una redistribución de linfocitos y no un aumento neto de estos. Por tanto, la linfopenia CD4+ tiene un componente de “secuestro” en los órganos linfoides como una respuesta “normal” del sistema inmunológico.<sup>16</sup>
- Bloqueo en la regeneración linfocitaria: cuando se inicia la reconstitución inmunológica posterior al tratamiento se observa un aumento en la división de los linfocitos CD4+, respecto a los sujetos infectados sin tratamiento y a los pacientes seronegativos. Únicamente con la disminución de la carga viral plasmática a niveles indetectables el sistema inmune es capaz de generar más linfocitos a mayor velocidad. Este bloqueo puede producirse tanto a nivel central (timo o médula ósea) como periférico (órganos linfoides), pero los mecanismos causantes de este fenómeno son mal comprendidos.<sup>16</sup>

2. Destrucción de CD4+ por efecto citopático directo: se produce principalmente en los linfocitos activados, que son especialmente susceptibles a la infección y replicación viral. Presentan altos niveles del receptor CCR5 en superficie, disponen de niveles elevados de nucleótidos y ATP que permiten la retrotranscripción completa del genoma viral y su transporte al núcleo, y tienen activados los factores de transcripción que el VIH necesita para su replicación. Esto tiene dos consecuencias muy importantes en la patogenia de la infección<sup>16</sup>:

En el curso de la infección, el tejido linfoide asociado al intestino (Gut-Associated Lymphoid Tissue, GALT) es masivamente destruido, debido a que la mayoría de los linfocitos CD4+ en este sistema se encuentran activados. El intestino delgado representa la interfase más extensa de interacción con el «mundo microbiano externo» y se trata de un entorno sometido a una enorme sobrecarga antigénica.<sup>16</sup>

Como se mencionó, existe una mayor susceptibilidad a la infección de las células activadas, una de estas son los linfocitos de memoria, que se generan en el proceso de reconocimiento del antígeno. Esto tiene como consecuencia una disminución de las células ya especializadas en el reconocimiento de antígenos extraños y agrava cualitativamente la inmunodeficiencia y el escape viral a la respuesta inmunitaria.<sup>16</sup>

### 3. Mecanismos indirectos de destrucción de CD4+:

- Destrucción mediante mecanismos inmunitarios: los linfocitos, al ser infectados, expresan péptidos virales en sus moléculas del antígeno de histocompatibilidad (HLA) clase 1, por lo que se vuelven dianas del sistema inmunitario y son susceptibles al reconocimiento y destrucción por linfocitos citotóxicos.<sup>16</sup>
- Efecto tóxico de proteínas virales (gp160, Vpr, Tat): en diversos estudios se ha observado que el VIH puede inducir apoptosis través de sus distintas proteínas virales, ya que algunas tienen efectos proapoptóticos.<sup>16</sup>
- Hiperactivación y agotamiento del sistema inmunitario: durante la infección se genera una activación constante del sistema inmunitario, que ocasiona constantemente nuevas poblaciones linfoides con actividad antiviral. Sin embargo, esta activación no es completamente eficaz, ya que se ha observa un malfuncionamiento de este, que se refleja en un trastorno en la diferenciación final de linfocitos CD8+ específicos frente al VIH que carecen de la capacidad citolítica requerida. Estudios sobre el VIH sugieren que existe un «agotamiento» o «envejecimiento» precoz del sistema inmunitario debido a la sobrecarga antigénica extrema que se produce a lo largo de la infección. Por una parte, debido a un aumento de la translocación de productos bacterianos debido al daño del GALT producido en la primoinfección y, por otra parte, a la replicación de virus endógenos, que contribuiría a la activación crónica del sistema y aceleraría la progresión a SIDA.<sup>16</sup>

En los niños, esta infección provoca una grave inmunodeficiencia con características especiales que la distinguen del adulto. En los adultos, la infección se adquiere en un sistema inmunitario experimentado y con capacidad de respuesta; tienen linfocitos con memoria y puede responder a múltiples retos infecciosos, a diferencia de los niños, en quienes el virus se replica en un sistema inmunitario inmaduro, altamente activo y en desarrollo. En los niños, el sistema inmunitario en los primeros años de vida es inmaduro, ya que recuerda poco o nada (inmunidad específica o adaptativa mediada por células T y células B) de exposición previa a antígenos; esta capacidad se desarrolla con el tiempo como resultado de una mayor exposición a varios antígenos.<sup>14</sup>

La pérdida progresiva de células T CD4+ es mucho más rápida en los lactantes infectados, ya que en ellos alcanzan cargas virales mucho más altas que los adultos. A menudo, esta extraordinaria replicación viral da como resultado un inicio más temprano de una inmunodeficiencia significativa, que afecta tanto las respuestas mediadas por células T como

mediadas por células B (anticuerpos), por lo que las alteraciones inmunes son más graves y se correlacionan con un peor pronóstico.<sup>14</sup>

En los niños con infección perinatal se observan periodos de viremia persistente y prolongada que es diferente de la infección aguda por VIH en adultos, en donde la viremia inicialmente puede ser igualmente elevada; sin embargo, disminuye con la respuesta inmunológica del huésped (aunque sin eliminación completa) en el curso de semanas o meses. Estas distinciones en la respuesta del huésped reflejan que la respuesta inmunológica del huésped infantil más ineficaz a la infección por VIH.<sup>14</sup>

Los mecanismos propuestos de disfunción inmunitaria asociados con la viremia en lactantes incluyen daño tímico con agotamiento de timocitos, alteración de la estructura tímica, agotamiento temprano de células T CD4+ que afecta la respuesta de las células CD8+ hacia los antígenos del VIH, activación temprana de linfocitos medida por células T CD8+DR+CD38+ que impiden una respuesta eficaz de las células T del huésped y una predisposición genética para permitir una mayor entrada del VIH en las células del huésped.<sup>16</sup>

Los niños con infección por VIH rara vez presentan linfopenia en términos de los valores de laboratorio en comparación de los adultos. Si se observa linfopenia en niños con infección por VIH, generalmente es en niños mayores o en niños que han progresado a la etapa terminal de la enfermedad por VIH.<sup>16</sup>

La disfunción de las células B se identifica de manera similar en adultos y niños infectados por el VIH y se manifiesta como hipergammaglobulinemia, la cual es causada por la estimulación policlonal de las células B por el VIH o por coinfección por otros virus como CMV o EBV. También puede ser causada por la ausencia de células inmunorreguladoras de células T CD4+ normales. Debido a esto, las funciones específicas de los anticuerpos en los niños, como respuestas a las vacunas, a menudo son anormales y no siempre se restablecen por completo en las personas con inmunodepresión más grave después de la administración de TARGA.<sup>16</sup>

Actualmente, con los tratamientos y las medidas de prevención, la infección en los niños se puede evitar. Pero si se infectan, el curso de la infección y la respuesta al tratamiento difieren drásticamente según el momento y, potencialmente, según la ruta de la infección. Como se mencionó, la mayoría de las infecciones pediátricas por el VIH se producen por transmisión de madre a hijo, la cual ocurre durante una ventana crítica del desarrollo inmunológico. La perturbación durante el desarrollo fetal por parte del VIH puede explicar las sorprendentes diferencias dependientes de la edad en la progresión de la enfermedad del VIH.<sup>14</sup>



## 1.6 Historia natural de la enfermedad

**Fase eclipse:** tiene una duración aproximada de 1-2 semanas. El virus se disemina desde su sitio de ingreso al sistema monocito/macrófago y a todo el tejido linfoide, donde se divide libremente en las células blanco (células dentríticas, CD4+, monocitos/macrófagos). No se evidencian manifestaciones clínicas. La viremia es indetectable y no hay aún respuesta inmune.<sup>17</sup>

**Infección aguda o primaria (síndrome retroviral agudo):** tiene una duración de dos a cuatro semanas. Se caracteriza por altas cargas virales ( $>10^6$  copias /ml) y grandes cantidades de CD4+ infectados en sangre y en el tejido linfático. A diferencia de la fase eclipse, en esta fase la mayoría de las personas muestra síntomas que generalmente son leves y autolimitados. La respuesta inmune aparece, se detectan los anticuerpos específicos por medio del ELISA. La respuesta inmune celular se manifiesta por la activación de los CD8+ para actuar contra antígenos expresados en células infectadas.<sup>17</sup>

Al final de esta fase la viremia disminuye como resultado de un control parcial de la infección por el sistema inmune (humoral y celular) y un agotamiento de CD4+ activados.<sup>17</sup>

**Infección crónica (infección asintomática o sintomática):** dura de 2 a 20 años. Se caracteriza por un aumento lento pero constante de la viremia con una disminución sostenida de los CD4+, lo que implica una alteración de la red de regulación inmunológica. Generalmente, los pacientes están asintomáticos o con manifestaciones leves, pero pueden presentar, en estadios avanzados (infección sintomática), linfadenopatías persistentes, pérdida de peso leve, síntomas constitucionales, candidiasis persistente rebelde al tratamiento, trombocitopenia, fiebre prolongada.<sup>17</sup>

**Estadio SIDA:** finalmente el conteo de CD4+ disminuye a menos de 200 cels/ $\mu$ l en los adultos o según los puntos de corte para inmunosupresión severa de las diferentes edades en los niños menores de 6 años, la viremia aumenta, la afectación inmunológica es severa y se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas (infecciosas y cáncer) y finaliza en 1-2 años con la muerte del paciente.<sup>17</sup>

La evolución desde la adquisición del virus hasta el desarrollo de SIDA es muy variable para cada individuo e independiente de la vía de transmisión. Existe una gran variabilidad en el curso de la infección por VIH debido a la interacción entre factores del huésped y del virus, lo que ocasiona diferentes formas y tiempos de progresión desde el momento de la infección al desarrollo de SIDA.<sup>17</sup>

En los adultos, la infección por VIH tiene distintos patrones de progresión de la enfermedad con manifestaciones diversas:

- Progresores típicos: constituyen a 80-85% de las personas infectadas por VIH y desarrollan SIDA en una mediana de tiempo de siete a 10 años.<sup>17</sup>
- Progresores rápidos: representan el 10-15%, lo hacen en tres años o menos.<sup>17</sup>
- Progresores lentos: representan el 5-10% de los casos, son aquellos que tardan más de 10 años.<sup>17</sup>

La progresión de la enfermedad difiere notablemente entre niños y adultos. Informes iniciales sugirieron que había una distribución bimodal, alrededor del 20-30 % de los niños experimentaron una progresión rápida al SIDA o la muerte en el primer año de vida, mientras que dos tercios tenían un curso lentamente progresivo, con inicio de síntomas más tardíos y sobrevida de cinco o más años.<sup>18</sup>

Datos más recientes demuestran una evolución trimodal, con una sobrevida más larga que la reportada. Se observó que un 10 a 15% de los pacientes pediátricos muestra un patrón de progresión rápida con inmunodepresión temprana y manifestaciones clínicas en los primeros dos años de vida. En un 50 a 70% se observa un patrón de evolución intermedia, con predominio de signos y síntomas leves en los primeros cinco años de vida y un 10 a 15%, un patrón de progresión lenta; permanecen libres de manifestaciones de enfermedad hasta los ocho años de vida e incluso pueden no progresar. Es importante recordar que entre más temprano es el momento de la infección, hay un menor desarrollo inmunitario, por lo que existe un mayor y más rápido riesgo de progresión.<sup>18</sup>

## 1.7 Diagnóstico

Dentro de las pruebas de detección encontramos tres tipos: las de anticuerpos, las de antígenos y anticuerpos y las de ácido nucleico (NAT).<sup>19</sup>

- Prueba de anticuerpo: se detectan anticuerpos en el suero a las tres o cuatro semanas de la infección, con una media de 22 días, y alcanzan su concentración máxima a las 10-12 semanas. Cuando aparecen disminuyen los niveles de viremia y el antígeno p24, como consecuencia de la formación de inmunocomplejo.<sup>19</sup>
- Prueba virológicas, detección de ácidos nucleico (NAT): el primer marcador que aparece tras la infección es el ARN-VIH, que se puede detectar por esta técnica aproximadamente a las dos semanas de la infección, generalmente a los 10-12 días. Prácticamente al mismo tiempo que el ARN-VIH se puede detectar el ADN de VIH integrado en el genoma celular (ADN proviral).<sup>19</sup>
- Prueba de antígenos y anticuerpos: la detección de anticuerpos específicos indica exposición al virus e infección, y la detección directa del antígeno viral p24

introduce un concepto dinámico en la serología ya que, al ser un índice de replicación viral, aporta información sobre el estado actual de la infección.<sup>19</sup>

La elección de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la infección varía según la edad y la forma de adquisición del virus. En los adultos, un resultado positivo en una prueba de anticuerpos contra el VIH es un diagnóstico de infección por VIH.<sup>10</sup>

Por el contrario, en los casos de pediatría, la elección de las pruebas depende del periodo en que se encuentren. Se considera un lactante expuesto al VIH aquel paciente menor de 18 meses a todo hijo de madre VIH positiva o expuesto perinatalmente al VIH demostrado por un resultado positivo en la prueba de anticuerpos contra el VIH según la definición de caso según CDC. Prácticamente todos los recién nacidos de mujeres con VIH tienen resultados positivos para anticuerpos contra el VIH, debido al transporte activo de IgG materna a través de la placenta, por lo que este tipo de prueba se recomienda en mayores de 24 meses. Ya a esa edad el 100% de los niños habrán aclarado o borrado los anticuerpos maternos, lo que se conoce como serorreversores.<sup>10</sup>

En pediatría, el diagnóstico se realiza por medio de marcadores virológicos en menores de 24 meses y por medio de anticuerpos en mayores de 24 meses. En el recién nacido que durante el periodo perinatal fue expuesto al virus del VIH, las pruebas se realizan con base en la clasificación del riesgo de exposición: alto o bajo riesgo, dependiendo de la carga viral materna presente a partir de la semana 32 de gestación.<sup>10</sup>

En base a la evidencia científica los grupos expertos en VIH alrededor del mundo a través de *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection* de Estados Unidos, *Paediatric European Network for Treatment of Aids* (PENTA), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y las guías locales se recomienda:

- Si la exposición fue de alto riesgo, lo cual indica que la carga viral materna estaba detectable después de la semana 32 de embarazo, se deben realizar pruebas virológicas a las 48 horas de vida, entre los 14-21 días, 1-2 meses, una prueba adicional 2 semanas posteriores a la finalización de la profilaxis y a los 4-6 meses. También se debe realizar una prueba de anticuerpos entre los 12-24 meses, para comprobar la serorreversión.<sup>10</sup>
- En los recién nacidos de bajo riesgo, esto significa que la carga viral materna indetectable desde la semana 32 de embarazo. Se deben realizar pruebas virológicas a 1-2 meses y a los 3-6 meses. La prueba de anticuerpos se realiza entre los 12-24 meses.<sup>10</sup>

En el recién nacido expuesto la infección se confirma al tener dos pruebas virológicas positivas. La infección se excluye de manera definitiva al tener dos pruebas virológicas negativas, una realizada entre el 1-2 meses y la otra entre 4-6 meses, lo que se conoce como exclusión definitiva.<sup>10</sup>

### **1.7.1 Abordaje de pacientes pediátricos con diagnóstico de VIH**

Posterior a la confirmación del diagnóstico de VIH en un niño se deben solicitar varias pruebas de laboratorio: recuentos de CD4+ y carga viral en plasma, hematología completa, glucosa, transaminasas hepáticas, creatinina, examen TORCH y un análisis de orina, con la finalidad de descartar condiciones que pueden estar asociadas al VIH como anemia, leucopenia, hipoalbuminemia, nefropatía, alteración hepática, entre otros. Todas estas pruebas se solicitan para realizar una adecuada clasificación clínica e inmunológica del paciente y establecer el mejor esquema de tratamiento antirretroviral.<sup>10</sup>

Además, se debe monitorear posibles infecciones oportunistas según el historial de exposición y el entorno clínico de cada paciente.<sup>10</sup>

Al momento de confirmar el diagnóstico se recomienda realizar la prueba de resistencia genotípica a los medicamentos antirretrovirales; es preferible realizarla antes del inicio de terapia y antes de cambiar algún esquema en pacientes con fracaso del tratamiento. En casos pediátricos antes de iniciar la terapia o de realizar algún cambio en el esquema de antirretrovirales, los médicos especialistas y un equipo multidisciplinario deben evaluar las posibles barreras potenciales en la adherencia al tratamiento y discutir ésta con el paciente y con las personas a su cargo. Es importante recordar que la prueba de resistencia genotípica es de alto costo y en países como el nuestro se realiza en base a criterios específicos establecidos por los profesionales expertos en VIH pediátrico.<sup>10</sup>

Si después del diagnóstico un niño no inicia TAR, se debe monitorear el recuento de CD4+ y de carga viral en plasma al menos cada 3 a 4 meses.<sup>10</sup>

## **1.8 Clasificación clínica e inmunología**

Existen varios sistemas de clasificación para la infección por VIH. La OMS desarrolló en 1990 un sistema de estadificación únicamente para adultos, que solo toma en cuenta la clínica del paciente y tenía cuatro estadios: 1) en paciente era asintomático; 2) en paciente con

sintomatología leve; 3) en sintomatología moderada y 4) si la sintomatología era grave o definitoria de SIDA. En el año 2002, la OMS creó un nuevo sistema de estadificación únicamente para niños, con tres estadios: 1) asintomáticos o sintomatología leve; 2) sintomatología moderada y 3) sintomatología grave o definitoria de SIDA.<sup>20</sup>

Otro sistema de clasificación es el establecido por el Centers for Disease Control (CDC) en el año 1994 para menores de 13 años, el cual sigue vigente en la actualidad y es el que se utiliza en la mayoría de países. Esta clasificación toma en cuenta tanto la situación clínica como la inmunológica. En el 2014, la CDC actualizó las categorías inmunológicas, agregando un estadio 0, el cual indica una infección temprana, en la que se obtuvo un resultado negativo o indeterminado dentro de los 6 meses posteriores a un resultado positivo. Los estadios 1, 2 y 3 se continúan basan en el recuento de linfocitos T CD4+. De igual manera, se actualizaron las categorías inmunológicas. Esta nueva clasificación no ofrece un mayor beneficio clínico en comparación con la clasificación establecida en 1994.<sup>20</sup>

Actualmente se prefiere utilizar la clasificación establecida por el CDC en 1994 porque se considera que el historial clínico del paciente brinda información importante del comportamiento y progresión de la enfermedad. Ésta clasifica la enfermedad en 4 estadios; la letra se basa en la clínica que presenta el paciente mientras que el número se establece en base al conteo total de linfocitos CD4+.<sup>20</sup>

### **1.8.1 Clasificación Inmunológica**

El estado inmunitario de un niño o un adulto infectado por el VIH puede evaluarse al medir la cifra absoluta (en mm<sup>3</sup>) o el porcentaje de linfocitos CD4+, con la que se define la gravedad de la inmunodeficiencia relacionada con el VIH. Es la principal manera de evaluar y definir la gravedad de la inmunodeficiencia relacionada con el VIH. La disminución progresiva de la cifra de linfocitos CD4+ se asocia a la progresión de la enfermedad por el VIH y a una mayor probabilidad de sufrir infecciones oportunistas y otros acontecimientos clínicos asociados al VIH, incluidas la emaciación y la muerte.<sup>20</sup>

La tabla 1.2 describe las categorías inmunológicas en menores de 13 años según el CDC (Centers for Disease Control), las cuales se establecen por el número de células T CD4+ o el porcentaje según la edad del paciente: menores de 1 año, 1-5 años y 6-12 años. Los estadios son: 1, en pacientes sin inmunodeficiencia; 2, en pacientes con inmunodeficiencia moderada y 3, en pacientes con inmunodeficiencia grave.

Tabla 1.2 Clasificación inmunológica para niños de 0 a 12 años según los criterios del CDC de 1994 de la infección por VIH

| Categoría inmunológica      | Edad de los niños |        |            |        |            |        |
|-----------------------------|-------------------|--------|------------|--------|------------|--------|
|                             | Menor de 12 meses |        | 1-5 años   |        | 6-12 años  |        |
| 1: sin inmunodepresión      | ≥1.500 ml         | ≥25%   | ≥1000 ml   | ≥25%   | ≥500 ml    | ≥25%   |
| 2: inmunodepresión moderada | 750-1499 ml       | 15-24% | 500-999 ml | 15-24% | 200-499 ml | 15-24% |
| 3: inmunodepresión severa   | <750 ml           | <15%   | <500 ml    | <15%   | <200 ml    | <15%   |

Fuente: Navarro Gómez ML. Infección VIH en Pediatría. *Pediatr Integral*. 2018; XXII (7):333–41.

En los niños menores de 6 años, pero sobre todo los menores de 1 año, el conteo de CD4+ es orientativo, ya que por la alteración global del desarrollo de la respuesta inmune asociado a la inmadurez propia de la edad, pueden tener CD4+ cuantitativamente normales con respuesta cualitativa afuncional por todos los mecanismos fisiopatológicos que ya describieron.<sup>20</sup>

Aunque la pérdida absoluta de linfocitos CD4+ puede ser menos drástica debido a que los lactantes suelen tener una linfocitosis relativa, los valores de CD4+ indican una depleción grave que resulta comparable en los adultos. La linfopenia es relativamente infrecuente en los pacientes pediátricos con infección perinatal y solo se suele ver en niños mayores o en los que tienen una enfermedad terminal.<sup>20</sup>

La tabla 1.3 describe las categorías inmunológicas en adolescentes y adultos según el CDC. Categoría 1, si el total de linfocitos es mayor o igual a 500 cel/μL; categoría 2, si el total de linfocitos es entre 200 a 499 cel/μL y categoría 3, si el total de linfocitos es menor a 200 cel/μL.

Tabla 1.3 Sistema de clasificación para la infección por VIH en adolescentes y adultos (1994), según el CDC

| Categoría de Linfocitos CD4 | Categorías Clínicas                        |                                   |                                    |
|-----------------------------|--|-----------------------------------|------------------------------------|
|                             | A: Infección aguda, infección asintomática | B: Infección sintomática no A o C | C: Condiciones indicadoras de SIDA |
| (1) ≥ 500 cel/μL            | A1   | B1                                | C1                                 |
| (2) 200 a 499/μL            | A2   | B2                                | C2                                 |
| (3) < 200/μL                | A3   | B3                                | C3                                 |

Fuente: Estudio del paciente con infección por VIH. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl081-2b.pdf>

### 1.8.2 Clasificación clínica

Esta es útil en la evaluación inicial (primer diagnóstico de infección por el VIH) o al entrar en la atención a largo plazo de la infección por el VIH y en el seguimiento de los pacientes incluidos en programas de atención y tratamiento. Se utiliza cuando se ha confirmado la infección por el VIH (pruebas serológicas y/o virológicas de infección por el VIH).<sup>20</sup>

En la tabla 1.4 se describen las categorías clínicas en menores de 13 años según el CDC. De acuerdo con esta clasificación se categoriza la enfermedad en 4 estadios, los cuales son: N (pacientes asintomáticos o con una sola manifestación leve), A (sintomatología leve), B (síntomas moderados) y C (síntomas graves, criterios de diagnóstico de SIDA).<sup>20</sup>

Tabla 1.4 Clasificación clínica para niños de 0 a 12 años según los criterios del CDC de 1994 de la infección por VIH

|   |
|---|
| <p><b>Categoría N: asintomática</b><br/> Niños que no presentan signos o síntomas atribuibles a la infección por VIH o aquellos que manifiestan solo una de las condiciones descritas en la categoría A.</p>  |
| <p><b>Categoría A: sintomatología leve</b><br/> Niños que presentan dos o más de las condiciones que se describen a continuación, pero ninguna de las que se describen en las categorías B y C<br/> Linfadenopatía (&gt;0,5 cm en más de dos localizaciones; bilateral=1 localización), Hepatomegalia, Esplenomegalia, Dermatitis, Parotiditis, Infecciones de vías respiratorias altas recurrentes o persistentes, sinusitis u otitis media.</p>   |
| <p><b>Categoría B: sintomatología moderada</b><br/> Niños que presentan manifestaciones clínicas atribuibles a la infección por el VIH distintas a las enumeradas en las categorías A y C:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anemia (&lt;8 g/dL), neutropenia (&lt;1.000/mm<sup>3</sup>) o trombocitopenia (&lt;100.000/mm<sup>3</sup>) persistentes &gt;30 días</li> <li>– Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (episodio único)</li> <li>– Candidiasis orofaríngea (muguet) persistente (&gt;2 meses) en niños mayores de 6 meses</li> <li>– Cardiomiopatía</li> <li>– Infección por Citomegalovirus, con inicio durante el primer mes de vida</li> <li>– Diarrea recurrente o crónica</li> <li>– Hepatitis</li> <li>– Estomatitis herpética (virus herpes simplex-VHS) recurrente (más de dos episodios en un año)</li> <li>– VHS bronquitis, neumonitis o esofagitis que se presentan durante el primer mes de vida</li> <li>– Herpes zóster que afecta, al menos, en dos episodios distintos a más de un dermatoma</li> <li>– Leiomiomasarcoma</li> <li>– Neumonía intersticial linfocítica (NIL)</li> <li>– Nefropatía</li> <li>– Nocardiosis</li> <li>– Fiebre persistente (&gt;1 mes)</li> <li>– Toxoplasmosis, con inicio antes del mes de vida</li> <li>– Varicela diseminada</li> </ul> |
| <p><b>Categoría C: sintomatología grave (SIDA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (cualquier combinación de, al menos, dos infecciones confirmadas con cultivo positivo en un periodo de 2 años) del siguiente tipo: septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis o artritis, o abscesos de órganos internos (excluyéndose: otitis, abscesos cutáneos o de mucosas, e infecciones relacionadas con catéteres)</li> <li>– Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquios, tráquea y pulmones)</li> <li>– Coccidiomicosis diseminada (en una localización distinta o además de, en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares)</li> <li>– Criptococosis extrapulmonar</li> <li>– Criptosporidiosis o isosporidiasis con diarrea persistente durante más de 1 mes</li> <li>– CMV activa de inicio después del primer mes (en otra localización distinta a hígado, bazo o ganglios linfáticos)</li> <li>– Encefalopatía por VIH</li> </ul>  |

Fuente: Navarro Gómez ML. Infección VIH en Pediatría. *Pediatr Integral*. 2018; XXII (7):333–41.



## Continuación

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Infección por herpes simplex con úlcera mucocutánea persistente durante más de 1 mes, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración que se inicie después del mes de vida</li> <li>– Histoplasmosis diseminada (en una localización distinta o además de, en pulmón y ganglios linfáticos)</li> <li>– Sarcoma de Kaposi</li> <li>– Linfoma primario de SNC</li> <li>– Linfoma de Burkitt o inmunoblástico o linfoma de células B o de fenotipo inmunológico desconocido</li> <li>– Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> diseminada o extrapulmonar</li> <li>– Infección por otras especies de <i>Mycobacterium</i> o especies no identificadas diseminadas (en una localización distinta al pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).</li> <li>– Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i></li> <li>– Leucoencefalopatía multifocal progresiva</li> <li>– Bacteriemia por <i>Salmonella</i> (no tifoidea) recurrente</li> <li>– Toxoplasmosis cerebral de inicio posterior al mes de vida</li> <li>– Síndrome de emancipación en ausencia de otra enfermedad que coincida con la infección VIH, que justifique los siguientes hallazgos: A) pérdida mantenida de peso &gt;10%, o B) pérdida de peso durante el seguimiento, al menos, dos percentiles de las tablas en los niños de edad superior a 1 año, o C) peso por debajo del percentil 5, en tablas de peso para la talla, en dos controles consecutivos separados, al menos, 30 días, además de: a) diarrea crónica (p. ej., 2 o más deposiciones por día durante, al menos, 30 días, o b) fiebre documentada (durante un período mínimo de 30 días, intermitente o mantenida).</li> </ul> |
|--|

Fuente: Navarro Gómez ML. Infección VIH en Pediatría. *Pediatr Integral*. 2018; XXII (7):333–41.

En la tabla 1.5 se describe se describen el sistema clasificación para niños de 0 a 12 años según los criterios del CDC de la infección por VIH, en base a las categorías clínicas e inmunológicas.

Tabla 1.5 Clasificación de la infección para niños de 0 a 12 años según los criterios del CDC de 1994 de la infección por VIH

| Categoría inmunológica                              | Categorías clínicas |    |    |    |
|---|---------------------|----|----|----|
|   | N                   | A  | B  | C  |
| 1: sin inmunodepresión<br>(valores según edad)      | N1                  | A1 | B1 | C1 |
| 2: inmunodepresión moderada<br>(valores según edad) | N2                  | A2 | B2 | C2 |
| 3: inmunodepresión severa<br>(valores según edad)   | N3                  | A3 | B3 | C3 |

Fuente: Navarro Gómez ML. Infección VIH en Pediatría. *Pediatr Integral*. 2018; XXII (7):333–41.

En la tabla 1.6 se describen las categorías clínicas en adolescentes y adultos según el CDC y a diferencia de la clasificación en los niños. En esta no toman en cuenta la categoría N.

Tabla 1.6 Sistema de clasificación para la infección por VIH en adolescentes y adultos (1994), según el CDC

|             |   |
|-------------|---|
| Categoría A | <p>Se define como una o más de las siguientes condiciones, con la condición de que las entidades listadas en la categorías B y C no se hayan presentado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Asintomática</li> <li>→ Infección aguda (primaria) con enfermedad acompañante</li> <li>→ Linfadenopatía persistente generalizada</li> </ul> |
|-------------|---|

Fuente: Estudio del paciente con infección por VIH. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl081-2b.pdf>

## Continuación

|             |  |
|-------------|--|
| Categoría B | <p>Se define como la presencia de condiciones sintomáticas y que no se encuentren incluidas en las condiciones listadas en la categoría C:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Angiomatosis bacilar</li> <li>→ Candidiasis orofaríngea</li> <li>→ Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde pobremente a la terapia</li> <li>→ Displasia cervical (moderada o severa) /carcinoma cervical in situ</li> <li>→ Síntomas constitucionales, como fiebre (&gt;38,5°C) o diarrea de &gt;1 mes de duración</li> <li>→ Leucoplasia vellosa oral Herpes zoster, que se haya presentado al menos en 2 ocasiones o con compromiso de &gt;1 dermatoma</li> <li>→ Púrpura trombocitopénica idiopática</li> <li>→ Listeriosis Enfermedad pélvica inflamatoria, particularmente si se complica con absceso tubo-ovárico</li> <li>→ Neuropatía periférica</li> </ul>   |
| Categoría C | <p>Incluye las condiciones que cumplen con los criterios para la definición de SIDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Candidiasis de bronquio, tráquea, pulmones o esofágica</li> <li>→ Cáncer cervical invasivo</li> <li>→ Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar</li> <li>→ Criptococosis extrapulmonar</li> <li>→ Criptosporidiosis crónica intestinal (&gt;1 mes de duración)</li> <li>→ Retinitis por Citomegalovirus (CMV), con pérdida de la visión</li> <li>→ Enfermedad por CMV (diferente de la de hígado, bazo o ganglios linfáticos)</li> <li>→ Encefalopatía asociada a VIH</li> <li>→ Herpes simplex: úlcera(s) crónica (&gt;1 mes), bronquitis, neumonía o esofagitis</li> <li>→ Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar</li> <li>→ Isosporiasis crónica intestinal (&gt;1 mes de duración)</li> <li>→ Sarcoma de Kaposi Linfoma de Burkitt</li> <li>→ Linfoma primario cerebral</li> <li>→ Infección por complejo <i>Mycobacterium avium</i> o <i>M. Kansasii</i> diseminada o extrapulmonar</li> <li>→ Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> pulmonar o extrapulmonar</li> <li>→ Infección por otras especies de <i>Mycobacterium</i> diseminada o extrapulmonar</li> <li>→ Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i></li> <li>→ Leucoencefalopatía multifocal progresiva</li> <li>→ Septicemia recurrente por <i>Salmonella</i></li> <li>→ Toxoplasmosis cerebral</li> <li>→ Síndrome de desgaste asociado al VIH (pérdida de peso involuntaria &gt;10% asociada con diarrea crónica o debilidad crónica y fiebre documentada &gt;1 mes de duración)</li> </ul> |

Fuente: Estudio del paciente con infección por VIH. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl081-2b.pdf>

## 1.9 Tratamiento

El tratamiento antirretroviral es el tratamiento actual para la infección del VIH, el cual debe iniciarse en todos los pacientes con la infección tengan o no sintomatología, y con independencia del número de linfocitos CD4+. El tratamiento no erradica la infección por el VIH, pero logra suprimir la replicación viral y aumentar el número de linfocitos TCD4+, para recuperar y preservar

así la función inmunológica; disminuye también la morbilidad y brinda a las personas una mejor calidad de vida.<sup>9</sup>

El tratamiento disponible para la infección por VIH no erradica el virus ni cura al paciente. Con este, lo que se busca es la supresión del virus y convertir la enfermedad en un proceso crónico. La terapia antirretroviral (TAR) en pacientes pediátricos debe ser siempre consultada por un experto en infección pediátrica por VIH. El principio base del tratamiento en pediatría es la combinación de TARGA (terapia antirretroviral de gran actividad), que consiste en utilizar al menos 3 fármacos con 2 mecanismos de acción diferente para permitir que actúe en distintas dianas de la replicación del virus. Con objetivo de suprimir de manera sostenida la replicación viral hasta que esta tenga un nivel indetectable, hacer el tratamiento más eficaz y evitar la generación de mutaciones de resistencia. La carga viral es un indicador para predecir la velocidad de la progresión de la enfermedad y el total o porcentaje de los linfocitos CD4+ será un indicador para el riesgo de infecciones oportunistas y complicaciones por el virus.<sup>9</sup>

### **1.9.1 Clasificación de los antirretrovirales**

Para el 2019 la FDA tenía aprobados 20 fármacos antirretrovirales para uso en adultos y adolescentes; de estos, 19 estaban disponibles también para la población pediátrica. Los antirretrovirales se clasifican según la manera en la que actúan en el ciclo del virus del VIH, si previenen la entrada del virus en los linfocitos T CD4+, si inhiben enzimas del VIH: transcriptasa inversa o proteasa, o inhibiendo la integración del VIH en el ADN humano.<sup>9</sup>

- Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (ITIN): se subdividen en análogos de timidina y no análogos de timidina. El primer grupo actúa sobre células activas o en división, mientras que el segundo actúa sobre células en reposo. Una característica importante de estos fármacos es que poseen una estructura similar a la de algunos constituyentes fundamentales del ADN, la timidina y citosina. Los ITIN actúan como finalizadores de cadena al bloquear la incorporación de más nucleósidos, lo que da como resultado que no se dé la síntesis de ADN vírico.
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN): actúan diferente a los ITIN, se adhieren a la transcriptasa, logran restringir su movilidad y, como resultado, reducen su capacidad enzimática.
- Inhibidores de la proteasa (IP): bloquean la enzima proteasa, se unen al sitio donde los polipéptidos largos del virus se rompen en proteínas individuales, maduras y funcionales, las cuales son las encargadas de la producción de viriones infecciosos. En resumen, estos fármacos evitan que el VIH inmaduro se convierta en maduro y sea capaz de infectar otros linfocitos.

- Inhibidores de la fusión: actúan al inhibir la entrada del virus al linfocito T CD4, a través de provocar un cambio conformacional en estos.
- Inhibidores de la integrasa: bloquean la enzima integrasa, la cual es responsable de catalizar la incorporación del genoma viral al material genético del huésped.

En la imagen 1.3 se encuentra la clasificación de los antirretrovirales con base en su mecanismo de acción y cuáles son los fármacos que forman parte de cada grupo. Los fármacos señalados (\*) son aquellos con poco o ningún uso en la actualidad por efectos adversos o por nuevos fármacos con mayor efectividad.<sup>9</sup>

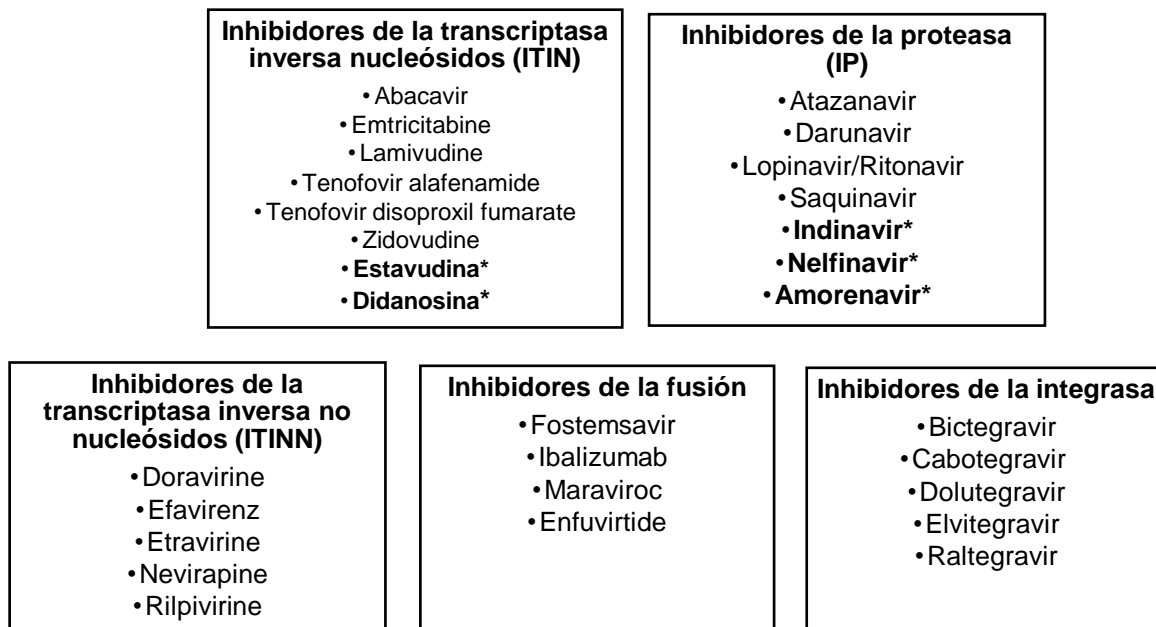


Imagen 6.3 Clasificación de antirretrovirales. Fuente: Yogev R, Gould Chadwick E. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Virus de la inmunodeficiencia humana). En: Kliegman R, st.Geme III J, Blum N, Shah S, Tasker R, Wilson K. Nelson Tratado de Pediatría. 20ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2016: vol.1 p. 1725–1748.

### 1.9.2 Inicio del tratamiento antirretroviral

El inicio temprano del TAR en los niños es importante ya que en esta población mientras más temprano se produce la infección, mayor es riesgo de progresión de la enfermedad y mayor es la tasa de mortalidad, esto incluso con porcentajes de linfocitos CD4+ altos. Resultados obtenidos de niños seleccionados del ensayo Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) publicados en el 2008, demostró una disminución significativa de la mortalidad y progresión del VIH en un 76% y 75% respectivamente, con en el inicio de temprano de la terapia antirretroviral en niños menores de 1 año independientemente de su conteo de linfocitos T CD4 + y clasificación clínica.<sup>48</sup>

Los estudios han demostrado que el tratamiento en menores de un año debe iniciarse lo más pronto posible después de su diagnóstico independientemente de su estado clínico e inmunológico. Según Yogev R, Gould Chadwick E., en el libro del Tratado de Pediatría de Nelson

mencionan que el inicio del tratamiento en los pacientes con VIH antes de los 3 meses de edad logra controlar mejor la infección en comparación con los pacientes en quienes se les inicia el tratamiento después de los 3 meses.<sup>9</sup>

Las últimas guías publicadas recomiendan el inicio rápido del tratamiento antirretroviral en todos los niños infectados con el virus de VIH. Se le llama inicio rápido o temprano al inicio del tratamiento al momento o a los pocos días del diagnóstico. Estudios han probado que el inicio rápido del tratamiento con un conteo alto de linfocitos CD4+ está asociado a una disminución de mutaciones de resistencia a los medicamentos.<sup>9</sup>

### **1.9.3 TAR en niños y adolescentes**

Otro aspecto diferente entre el VIH pediátrico y en los adultos es la terapéutica; a diferencia de los adultos en la terapéutica pediátrica los medicamentos se deben calcular la dosis por kg de peso o por superficie corporal total (SCT), esto se debe a la farmacodinamia y farmacocinética propias de la infancia. La dosis en los adolescentes no debe basarse en la edad cronológica, sino que debe usarse como base los estadios de la pubertad de Tanner. En los estadios I, II y III debe utilizarse dosis pediátricas, mientras que en los estadios IV y V se debe utilizar dosis de adulto.<sup>2</sup>

## **CAPÍTULO 2: MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON VIH**

### **SUMARIO**

- **Alteración en el SNC por el VIH**
- **Conceptos generales**
- **Enfermedad neurológica primaria**
- **Complicaciones neurológicas secundarias a la inmunosupresión**
- **Complicaciones neurológicas asociadas a la terapia antirretroviral**

Una de las consecuencias más graves de la infección por VIH es su impacto sobre el SNC. Los niños infectados verticalmente presentan con más frecuencia alteraciones neurológicas que los adultos, por lo que a continuación se describen las manifestaciones neurológicas principales en estos niños.

### **2.1 Alteración en el SNC por el VIH**

Como se mencionó, el virus del VIH infecta preferentemente a los linfocitos T CD4+, pero también afecta otros sistemas, entre ellos el sistema nervioso central, el cual es especialmente susceptible a la infección por VIH. La incidencia de afectación del SNC en los niños con infección perinatal es del 50-90% en los países con escasos recursos, aunque es mucho más baja en los países con altos ingresos. El VIH afecta a la mayoría de los tipos de células del sistema inmune, una de ellas los monocitos/macrófagos. Estos pueden verse infectados por el VIH, pero resisten al efecto citopático del virus y, gracias a su larga vida, sirven como reservorios del VIH y como efectores de la lesión tisular en órganos como el cerebro.<sup>9, 21</sup>

El virus llega al SNC tempranamente después de la infección sistémica a través de los macrófagos/monocitos y/o linfocitos T CD4+ infectados o por medio partículas virales libres que pueden pasar por transmigración (transcitosis) a través de las células de la barrera hematoencefálica (BHE), o liberarse de las células endoteliales de la BHE infectadas. El daño neuronal es consecuencia del efecto directo del macrófago infectado que puede adherirse a neuronas y otras células, pero también por factores como citocinas proinflamatorias, quimiocinas, metabolitos neurotóxicos y las proteínas virales provenientes de macrófagos infectados, de la microglía activada o de la periferia.<sup>21-23</sup>

Para invadir el SNC, el VIH debe penetrar la barrera hematoencefálica (BHE), que está compuesta por una capa de células endoteliales unidas por uniones estrechas. Estas células trabajan en estrecha comunicación con pericitos y astrocitos para regular el tráfico bidireccional de células y sustancias entre la circulación sistémica y el SNC. El medio por el cual atraviesa esta barrera es a través de monocitos infectados y, en menor grado, de linfocitos.<sup>21</sup>

Las proteínas virales, como la gp120 y la proteína Tat, secretadas por las células infectadas, juegan un papel primordial en la alteración del desarrollo normal del SNC, por medio de su acción directa y por su efecto en la alteración de la permeabilidad de la BHE. Estas proteínas activan la barrera, que luego liberan mediadores inflamatorios, incluidos factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1). También expresan moléculas de adhesión específicas, como molécula de adhesión intercelular (ICAM) y molécula de adhesión celular vascular (VCAM), que facilitan la invasión de monocitos infectados en el cerebro.<sup>21,22</sup>

La permeabilidad de la BHE aumenta aún más por la lesión oxidativa inducida por el VIH, el deterioro funcional de los astrocitos y los pericitos, así como el daño a las uniones estrechas por diversas enzimas, lo que permite que los viriones y las proteínas virales libres del VIH pasen a través de la barrera por vía transcelular y paracelular.<sup>21</sup>

Las neuronas carecen del receptor CD4+ necesario para la infección por VIH. Sin embargo, estas células expresan receptores que incluyen los correceptores del VIH CCR5 y CXCR4. Por tanto, son susceptibles a las lesiones causadas por las proteínas virales, así como a los mediadores inflamatorios desencadenados por la infección por el VIH. Varias proteínas virales, incluidas gp120, Tat y Vpr, pueden inducir directamente la apoptosis neuronal a través de receptores de quimiocinas y vías intracelulares.<sup>21, 22</sup>

Las proteínas virales también causan disfunción de los astrocitos, lo que puede conducir a una lesión neuronal adicional. Tat promueve la expresión de óxido nítrico sintetasa inducible y la producción de óxido nítrico por parte de los astrocitos infectados, lo que provoca daño oxidativo en las neuronas. El daño de oligodendrocitos inducido por gp120 o Tat podría reducir la mielinización, lo que posteriormente aumenta la vulnerabilidad axonal.<sup>21</sup>

El VIH también puede afectar a las células progenitoras neurales, que residen en regiones seleccionadas del cerebro y desempeñan un papel fundamental en el crecimiento y la reparación del cerebro después de una lesión, ya que son capaces de formar nuevas neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. La exposición al VIH reduce la proliferación de estas células, que pueden contribuir al deterioro cognitivo, en consonancia con el hallazgo de menos células progenitoras neuronales del hipocampo en adultos con algún trastorno neurocognitivo asociado al VIH.<sup>21</sup>

Algunas de las diferencias anatomopatológicas entre adultos y niños encontradas en necropsias incluyen diferentes grados de atrofia cortical y subcortical. En los niños, las calcificaciones de los ganglios de base por vasculopatía son uno de los descubrimientos más frecuentes y exclusivos. A nivel microscópico se observa encefalitis con múltiples focos de células inflamatorias, compuestos por macrófagos, células gigantes multinucleadas y microglía. Otro hallazgo en los niños es la leucoencefalopatía, en la cual se puede observar pérdida de mielina,

células multinucleadas, astrogliosis reactiva y macrófagos. A nivel de la medula espinal, la palidez de la mielina se encuentra restringida al tracto corticoespinal.<sup>38</sup>

En pacientes pediátricos infectados con VIH el 75% tienen algún grado de alteración en estudios de imagen, como la tomografía. En un 60% de los casos se encuentra atrofia cerebral, en un 6% calcificaciones secundarias, calcificaciones en los núcleo de base en un 5%, hipodensidad de sustancia blanca en un 3% y en un 2% un accidente cerebrovascular.<sup>38</sup>

## **2.2 Conceptos generales**

Una de las complicaciones más perjudiciales de esta infección en los niños es la enfermedad neurológica asociada al VIH. Las manifestaciones neurológicas son frecuentemente detectadas en niños, y son tres veces más comunes en ellos que en adultos; suelen ser la presentación inicial de la enfermedad y en un 75% de los casos ocurren dentro de los primeros 2 años de vida. En un estudio de 340 niños con VIH adquirido por transmisión vertical se observó que el 49% que se encontraba en estadio SIDA presentaba alteraciones neurológicas, que es en muchos casos la forma de presentación inicial de la enfermedad.<sup>24, 25</sup>

Como se explicó previamente, el VIH ingresa al cerebro posterior a la infección sistémica, provoca daño a las células neuronales y gliales por medio de macrófagos/monocitos y/o linfocitos T CD4+ infectados o por medio partículas virales libre que logran atravesar la BHE. Aunque la replicación del VIH se ve afectada por el uso del tratamiento, el cerebro sirve como un reservorio importante para este virus. La persistencia del virus en el sistema nervioso central produce directamente síntomas neurológicos distintivos; además, indirectamente aumenta la susceptibilidad a causar infecciones oportunistas y trastornos neurocognitivos asociados con el VIH. En las primeras etapas de la infección por VIH se produce una tasa rápida de replicación viral en el SNC, lo que conduce a manifestaciones tempranas de enfermedad neurológica. Estas pueden ocurrir antes de la supresión inmunitaria por parte del virus y, en ocasiones, se utilizan como indicadores clínicos de infección por VIH.<sup>25,26</sup>

La forma como se manifiesta la infección por VIH en niños es diferente que en los adultos: la infección en estos se produce en un cerebro completamente desarrollado, a diferencia de la infección por transmisión vertical, que afecta a un sistema nervioso que está en pleno desarrollo. Si ello ocurre en un escolar o adolescente, son parecidas a las del adulto y predominan las causadas por el estado de inmunodeficiencia (infecciones oportunistas o neoplasias), en cambio, cuando suceden en los primeros años de vida, las manifestaciones son provocada por otros mecanismos, como se describió en el capítulo anterior.<sup>24, 27</sup>



Las manifestaciones neurológicas en niños infectados por VIH pueden atribuirse a:<sup>28</sup>

1. Enfermedad neurológica primaria: asociada a la acción directa o indirecta del VIH sobre el SNC.
2. Complicaciones secundarias a la inmunodepresión (infecciones, neoplasias, enfermedad cerebrovascular).
3. Complicaciones neurológicas asociadas a la terapia antirretroviral.

## **2.2 Enfermedad neurológica primaria**

- Trastorno neurocognitivo asociado al virus de inmunodeficiencia humana (HIV associated neurocognitive disorders, (HAND))

En los adultos y niños infectados tardíamente (no transmisión vertical) se pueden presentar complicaciones progresivas del sistema nervioso central, que se manifiestan por grados variables de trastornos cognitivos, motores y del comportamiento, secundarios a la infección por VIH, que se dan en ausencia de otras causas. Su diagnóstico es clínico y basado en el uso de test estandarizados. Este trastorno se divide en tres categorías según su gravedad: el deterioro neurocognitivo asintomático, el trastorno neurocognitivo leve y la demencia asociada a VIH.<sup>29, 30</sup>

- Deterioro neurocognitivo asintomático asociado a VIH (INA)

Se refiere a un deterioro cognitivo adquirido y se caracteriza por alteraciones en al menos dos dominios cognitivos y sin presentar dificultades en las actividades diarias. Dicho deterioro se evalúa al realizar una pruebas neuropsicológicas, en donde los pacientes obtienen un resultado menor de 1 desviación estándar (DE) por debajo de la media de acuerdo con la edad y nivel educativo de cada país.<sup>29, 30</sup>

La evaluación neuropsicológica debe evaluar las siguientes funciones cognitivas: verbal/lenguaje, atención/memoria operativa, abstracción/funciones ejecutivas, memoria (aprendizaje, recuerdo), velocidad del procesamiento de la información, sensorial-sensitiva-perceptiva y habilidades motoras.<sup>29, 30</sup>

Actualmente no existe una prueba para la evaluación del deterioro cognitivo en las personas con VIH que esté aprobada mundialmente. Se han utilizado distintas pruebas neuropsicológicas que son ampliamente reconocidas y empleadas en la práctica clínica e investigativa por su sensibilidad y confiabilidad. El problema con alguna de ellas es que no están estandarizadas para todas las poblaciones, por lo cual es difícil aplicarlas. Se menciona que cuando no se

disponga de pruebas neuropsicológicas estandarizadas, puede utilizarse la evaluación neurológica convencional.<sup>29, 30</sup>

Con base en las investigaciones realizadas en población pediátrica infectada verticalmente por VIH se observa que, por lo general, se utilizan escalas de inteligencia convencionales suficientemente conocidas.<sup>31</sup>

Destacan las escalas de inteligencia de Wechsler para niños (WISC –R, WISC III y WISC IV) y preescolares (WPPSI –R) para la evaluación de las capacidades intelectuales por medio de pruebas que miden la comprensión verbal, procesamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento; seguidas en su frecuencia de uso por la escala McCarthy de aptitudes y psicomotricidad para niños entre 2 y 8 años, las matrices progresivas de Raven, la cual evalúa las capacidades de razonamiento lógico, deductivo y analógico de la persona y la batería de evaluación de Kaufman para niños entre los 2 y 12 años, la cual mide la habilidad cognitiva y los conocimientos académicos.<sup>31</sup>

En niños menores y lactantes se utiliza con frecuencia la escala de desarrollo de Bayleys, la cual evalúa el funcionamiento del desarrollo de los bebés y los niños entre 1 mes y 42 meses de edad.<sup>31</sup>

Aunque todos los instrumentos mencionado son ampliamente utilizados, tienen la dificultad de ser escalas que no han sido diseñadas con un marco teórico basado en la neuropsicología y tampoco se ha sido estudiado su sensibilidad para detectar disfunciones cerebrales específicas, ni su sensibilidad en población pediátrica con VIH.<sup>31</sup>

- Trastorno neurocognitivo leve asociado a VIH (TNL)

También llamado trastorno cognitivo-motor leve asociado al VIH, hace referencia a la presencia de un deterioro cognitivo de leve a moderado. En este trastorno, al realizar las pruebas neuropsicológicas los pacientes obtienen menos de 1 desviación estándar (DE), que se encuentra por debajo de la media para la edad y nivel educativo. Las pruebas evalúan las mismas funciones cognitivas que se describen en INA. A diferencia del deterioro asintomático, en este trastorno se produce al menos una interferencia leve en actividades diarias como <sup>29, 30</sup>:

- Agudeza mental reducida, disminución en el rendimiento en el trabajo, las tareas domésticas o el funcionamiento social observado por el paciente.<sup>29, 30</sup>
- Observación por parte de otras personas informadas de que el individuo ha sufrido al menos una leve disminución de la agudeza mental con la consiguiente ineficiencia en el trabajo, las tareas domésticas o el funcionamiento social.<sup>29, 30</sup>

- Demencia asociada a VIH (DAV)

Es la forma más severa de HAND. Los pacientes muestran un deterioro funcional importante, con un impacto perjudicial en las actividades de la vida diaria. Presentan alteraciones graves, que afectan dos o más funciones cognitivas, especialmente en el aprendizaje de nueva información, enlentecimiento del procesamiento de información y problemas en la atención/concentración. Produce una marcada interferencia en la funcionalidad cotidiana (trabajo, tareas de casa, actividades sociales).<sup>29, 30, 32</sup>

Al igual que en las otras clasificaciones, el deterioro cognitivo debe ser evaluado por pruebas neuropsicológicas, en las cuales se obtiene una puntuación por debajo de 2 o más DE con respecto a la media en dichas pruebas.<sup>29, 30</sup>

En los niños, la complicación neurológica más frecuente es la encefalopatía, la cual hace referencia a la demencia por VIH en los adultos. Se caracteriza por un retardo importante de su desarrollo neurológico, que afecta la adquisición de funciones motoras y cognitivas. Según la literatura, la prevalencia de la encefalopatía por VIH varía del 13 % al 35%, y se presenta en el 50% los casos de niños con SIDA. Antes del uso generalizado de la terapia antirretroviral combinada, la prevalencia de la encefalopatía se encontraba entre un 40%, posteriormente disminuyó a un 18%.<sup>24, 33, 34</sup>

La encefalopatía por VIH se encuentra en la categoría C como una enfermedad definitoria de SIDA, según la clasificación la CDC (1994), en la cual se deben presentar por lo menos uno de los siguientes hallazgos de manera progresiva durante, al menos, 2 meses, en ausencia de otras enfermedades concurrentes que puedan explicar estas alteraciones:<sup>35</sup>

- Pérdida o retraso en las adquisiciones propias de la edad o disminución de la capacidad intelectual, verificadas mediante la escala normal de desarrollo evolutivo o test neuropsicológicos.
- Alteración del crecimiento del cerebro o microcefalia adquirida, demostrada mediante la medición del perímetro craneal o atrofia cerebral, evidenciada mediante tomografía o resonancia magnética (se requieren alteraciones importantes en estas pruebas para el diagnóstico menores de 2 años)
- Déficits motores simétricos puestos de manifiesto por dos o más de los siguientes hallazgos: paresia, reflejos patológicos, ataxia o alteración de la marcha

Según su evolución, se puede encontrar como progresiva y la estática.

**Encefalopatía progresiva:** puede ser la presentación inicial del SIDA en el 18% de los casos y afecta al 30-60% de los niños y adolescentes infectados. Es la patología más frecuente y equivale a la demencia por VIH en el adulto. Los niños con encefalopatía asociada a VIH

exhiben una serie de dificultades globales en sus habilidades cognitivas, motoras, lenguaje y sociales, así como alteraciones neurológicas significativas que alteran su funcionamiento cotidiano.<sup>36</sup>

Esta complicación puede estar presente antes de que se desarrolle una inmunosupresión significativa; sin embargo, su presencia en un niño infectado con VIH constituye una enfermedad definitoria de SIDA, lo que refleja la gravedad de la enfermedad.<sup>37</sup>

Se revisaron los registros médicos de 287 niños y adolescentes infectados con VIH de 0 a 18 años inscritos en Kingston Paediatric and Perinatal HIV/AIDS Programme (KPAIDS) entre septiembre de 2002 y agosto de 2008. En el 89.9% (258 de 287) de los casos, la forma de transmisión fue vertical.<sup>25</sup>

De los datos encontrados se reportó que el 23-3% de los niños fueron diagnosticados con encefalopatía por VIH, de los cuales el 88.1% fue diagnosticado antes de los 5 años. Las manifestaciones neurológicas más comunes identificados en el diagnóstico de encefalopatía por VIH fueron hitos retrasados (88,1%), hiperreflexia (86,5%), espasticidad (74,6%), microcefalia (61,7%) y cuadriparesia (31,3%). Un pequeño porcentaje de niños sin encefalopatía (15.5%) presentaban manifestaciones neurológicas aisladas, entre las que se mencionan problemas de aprendizaje (lectura y aritmética básica), retraso en los hitos del desarrollo, hiperreflexia aislada, microcefalia aislada y leucoencefalopatía multifocal progresiva.<sup>25</sup>

La encefalopatía por VIH se subdivide en subaguda y en lentamente progresiva:

- Subaguda: es la forma más grave. Su presentación clínica incluye la presencia de signos piramidales, que con el tiempo evolucionan hacia una cuadriplejía; detención del ritmo de crecimiento del perímetro cefálico que termina en una microcefalia adquirida y pérdida de los hitos del desarrollo psicomotor. Posteriormente se hace más evidente el deterioro cognitivo, con mayor compromiso de lenguaje expresivo que comprensivo, y compromiso de las conductas adaptativas. Otros síntomas que se pueden encontrar son rigidez, pérdida de la mímica facial, postura distónica y temblores, en el caso de que ocurra una afección extrapiramidal. Los problemas cerebelares, como ataxia y dismetría, se observan raramente como formas aisladas, pero pueden formar parte de un cuadro de encefalopatía mixta.<sup>24, 38</sup>
- Lentamente progresiva: también llamada en meseta, se caracteriza por un deterioro del desarrollo psicomotor más lento, y se manifiesta por una muy lenta adquisición de habilidades. Algunos niños, después de un periodo variable, presentan cierta mejoría funcional que semeja una encefalopatía estática, fenómeno que se ha relacionado con la implementación de mejores programas

antirretrovirales. En este tipo de encefalopatía se pueden presentar síntomas como hipertonía, déficit de fuerza e hiperreflexia y descoordinación de miembros.<sup>24, 38</sup>

**Encefalopatía estática:** tiene un curso más estable, en el cual la adquisición del lenguaje y del desarrollo motor suceden a un ritmo más lento y no existen pérdidas progresivas de los hitos del desarrollo.<sup>24</sup>

El compromiso del SNC no es una condición que se mencione en las categorías clínicas N, A y B en el sistema de clasificación de la CDC para la infección por VIH en niños, pero es comparable con el desorden cognitivo moderado (DCM) en adultos, según revisión de los nuevos criterios para los desórdenes cognitivos en VIH /SIDA publicados en 2007.<sup>39</sup>

En un porcentaje de niños, pesar de que mantienen un funcionamiento escolar y cotidiano adecuado, se puede observar un compromiso moderado del SNC asociado a VIH, pero sin encefalopatía. Se caracteriza por un funcionamiento cognitivo global normal, pero con una disminución significativa en una o más áreas asociadas al funcionamiento neurocognitivo.<sup>39, 40</sup>

La prevalencia informada de retraso en la cognición, la función motora, el habla y el lenguaje entre los niños infectados por el VIH varía desde una prevalencia baja (8%) a un porcentaje alto (>60%), con una mayor prevalencia con el aumento de la edad. Esta diferencia en la prevalencia informada se debe a la variabilidad en la metodología entre los estudios, las diferencias en las poblaciones de estudio, así como la variabilidad inherente en la gravedad y el momento de los retrasos neuroconductuales en los niños infectados por el VIH.<sup>41</sup>

Con la introducción y, sobre todo, con el inicio temprano del TARGA, es más frecuente observar que los niños infectados con VIH se muevan dentro de este grupo, mostrando un compromiso subyacente del SNC más sutil e inespecífico que manifestaciones más severas que eran lo más común de observar en las primeras décadas de esta enfermedad.<sup>39</sup>

El TARGA —que se definió como un plan de tratamiento con medicamentos antirretrovirales en el que se administran dos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos junto con un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, un inhibidor de la proteasa o un inhibidor de integrasa— trabaja principalmente para prevenir una mayor replicación del VIH y reducir la progresión del daño celular inducido por el VIH. Al retrasar su uso ocurrirán profundos cambios inflamatorios irreversibles, los cuales, a pesar de haber una respuesta virológica e inmunológica por su uso, pueden presentar déficits neurocognitivos graves e irreversibles. La edad de inicio del tratamiento, así como la penetración variable de los antirretrovirales y el secuestro viral temprano en el cerebro en desarrollo, también puede afectar la eficacia del tratamiento de la enfermedad del SNC en los niños, razón por la que el tratamiento antirretroviral debe iniciarse lo más pronto posible, independiente del estado clínico e inmunoviológico.<sup>25</sup>

## **2.2 Complicaciones neurológicas secundarias a la inmunodepresión**

Las complicaciones neurológicas derivadas del estado de inmunodeficiencia pueden ser causadas por infecciones, trastornos vasculares o neoplasias.

Las infecciones suelen ser causadas por microorganismos comunes, entre ellos *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, entre otros, o por patógenos oportunistas, como toxoplasmosis, citomegalovirus, *Candida albicans*, el virus JC (que provoca leucoencefalopatía multifocal progresiva), el VHS, así como *Cryptococcus neoformans* y *Coccidioides immitis*. Se ha descrito que estos son los patógenos más comunes.<sup>9,38</sup>

A partir de los 6 años el sistema inmune es comparable con el de un adulto, por lo que se pueden llegar a presentar infecciones similares a las que se presentan en los adultos y su frecuencia aumenta conforme aumenta la edad.

A nivel del SNC también se desarrollan neoplasias. El linfoma no Hodgkin (LNH) es el tumor más común en niños con SIDA; la localización abdominal es más frecuente y las menos frecuentes, los pulmones, SNC y médula ósea.<sup>38</sup>

## **2.4 Complicaciones neurológicas asociadas a la terapia antirretroviral**

El tratamiento antirretroviral se asocia con algunos efectos en el SNC. Uno de estos efectos que se puede mencionar es la toxicidad mitocondrial asociada a la terapia con ITIAN. Es importante recordar que las mitocondrias son orgánulos celulares clave en la producción de energía en forma de adenosín trifosfato (ATP) y están implicadas en otras funciones biológicas. Los tejidos con un mayor requerimiento de energía como el SNC, son especialmente susceptibles a esta alteraciones.<sup>42</sup>

Los efectos de los NRTI en la estructura y función mitocondrial en adultos infectados por el VIH son bien conocidos; sin embargo, los datos son más limitados en poblaciones pediátricas. Se describe la hiperlactatemia transitoria que sugiere una disfunción mitocondrial reversible en niños expuestos a TAR en las primeras semanas de vida y que está bien definida en varios pequeños estudios, alcanzando cifras de hasta el 90% de los lactantes estudiados en algunos de ellos.<sup>42</sup>

# **CAPÍTULO 3: AFECTACIÓN DEL NEURODESARROLLO POR EL VIH**

## **SUMARIO**

- **Neurodesarrollo y VIH**
- **Factores externos al VIH que impactan en el desarrollo neurológico**

El VIH es un virus neurotrópico; en consecuencia, produce diferentes enfermedades neurológicas como alteraciones cognitivas, las cuales son más frecuentes en la población pediátrica; es de suma importancia, ya que estas afectarán su calidad de vida y su desarrollo social. A continuación, se describe el impacto del VIH en el neurodesarrollo, así como factores que, además del VIH, pueden influir en el mismo.

### **3.1 Neurodesarrollo y VIH**

El desarrollo del sistema nervioso central es un proceso complejo y dinámico que inicia muy temprano en la vida y continúa varios años después del nacimiento. Existen múltiples factores que pueden alterar este proceso, provocar un retraso y causar alteraciones relevantes en el desarrollo neurocognitivo, como la falla en el progreso del desarrollo a una edad determinada, alteraciones en el desarrollo motor o la pérdida de habilidades previamente adquiridas. Existen periodos críticos para un desarrollo normal del cerebro, los principales son la vida intrauterina y el primer año de vida, por lo que factores que perturben estos periodos tienen un impacto negativo en el desarrollo neurológico del niño.<sup>43, 44</sup>

La infección por el VIH en los niños se asocia con un gran daño al sistema nervioso central. Se considera que entre 15 y 25% de los niños podían presentar un daño grave, afectar su capacidad para adquirir nuevas habilidades o de adquirirlas a un ritmo diferente al de los niños sin VIH. Al inicio del cuadro de VIH en niños, las infecciones oportunistas y los tumores del SNC son raros, por lo que la causa de las alteraciones neurocognitivas está directamente relacionada con los efectos propios del virus en el SNC.<sup>36, 45</sup>

Como se ha mencionado, a pesar de la disminución en las secuelas neurológicas graves en los niños debido al uso generalizado del TARGA, las deficiencias cognitivas leves continúan siendo una preocupación, particularmente en países en donde el tratamiento está menos disponible. Se ha demostrado que esta terapia suprime la replicación viral, mejora la función inmunológica y disminuye la probabilidad de muerte relacionada con el SIDA. También se ha demostrado que mejora el funcionamiento neurológico en niños afectados por la encefalopatía por VIH. Aunque evidentemente no revierte por completo la lesión acumulada en el SNC, su uso

es principalmente para prevenir una mayor replicación del virus y reducir la progresión del daño celular inducido.<sup>46, 47</sup>

Una variable que puede influir en el pronóstico de los niños con VIH en relación con alteraciones en el neurodesarrollo es la edad de inicio del tratamiento. Se han hecho estudios comparando el inicio temprano del tratamiento y el inicio diferido. Entre los estudios realizados podemos mencionar al estudio Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER), realizado en el 2008, el cual reportó que el inicio temprano de TAR en los bebés mejoraba el desarrollo neurológico y la motricidad gruesa de manera significativa comparado con aquellos a los que se les pospuso el inicio de la terapia.<sup>48</sup>

En el año 2013 se llevó a cabo por Puthanakit T, et al., el estudio, llamado PREDICT, que evaluaba la utilidad clínica de un inicio más temprano del TAR en los niños de 1 a 12 años de edad, con un porcentaje de linfocitos CD4+ entre 15–24% y cuya enfermedad no alcanzaba el estadio C de la clasificación de la CDC. Se asignaron de manera aleatoria para recibir un tratamiento temprano o un tratamiento diferido cuando el porcentaje de linfocitos CD4+ llegaba a ser inferior a 15%. En dicho estudio no se observó ninguna diferencia entre los grupos con respecto a los resultados del desarrollo neurológico pero ambos grupos se desempeñaron peor que los niños no infectados con VIH.<sup>48</sup>

A diferencia de los estudios mencionados anteriormente, en el estudio descriptivo realizado por Laughton B, et al., en The Family Centre for Research with Ubuntu (FAM-CRU) en el Hospital de Tygerberg en Sudáfrica en el año 2019, en niños con infección perinatal por VIH a los que se les inició dentro de los 21 días de vida el TAR, se encontró que a los 11 meses de edad su desarrollo neurológico se encontraba en rangos normales.<sup>49</sup>

Por lo mencionado se considera que el inicio temprano de TARGA representa un beneficio no solo en la respuesta virológica e inmunológica, sino también a nivel neurocognitivo. En esto radica la importancia del tratamiento sobretodo en la población pediátrica para brindarles la mejor calidad de vida comparable con los niños que no están infectados.

Estudios han documentado el daño neurocognitivo en los pacientes pediátricos infectados por VIH adquirido por vía vertical. En una revisión realizada por Millana Cuevas LC, et al. en el 2007 se reportó que los lactantes de 2 a 24 meses de edad que fueron infectados a través de transmisión vertical, en comparación con niños serorrevertores nacidos de madres infectadas por el VIH y niños no infectados por el VIH nacidos de madres no infectadas por el VIH, muestran alteraciones en el lenguaje, el desarrollo cognitivo, la psicomotricidad fina y gruesa, y desarrollo social.<sup>36</sup>



En el metaanálisis “*Neurodevelopment in Young Children Born to HIV-Infected Mothers*” realizado por McHenry MS, et al., en el año 2018 en el que se incluyeron 11 estudios que comparan el neurodesarrollo entre niños infectados con VIH, niños nacidos de madre VIH positivas pero no infectados y niños nacidos de madres VIH negativas, se encontró que en los dos primeros grupos hay peores resultados cognitivos y motores, en comparación con los niños no expuestos y no infectados. Además, concluyeron que tanto los niños infectados como los niños expuestos al tratamiento antirretroviral pero no infectados también pueden tener un peor desarrollo cognitivo en comparación con los que no estuvieron expuestos.<sup>50</sup>

En la Universidad de Bogotá, en el 2009, se llevó a cabo un estudio de cohorte observacional prospectivo realizado por Roa Giraldo JD en donde se evaluó el deterioro cognitivo y motor en 93 pacientes pediátricos VIH positivos, entre las edades de 5 y 15 años. De dicho grupo, a 70 pacientes se les aplicó la prueba de evaluación neuropsicológica infantil (ENI). El estudio mostró que existe un gran compromiso cognitivo en estos pacientes, con resultados bajos y extremadamente bajos en las pruebas. El mayor compromiso se evidenció en las áreas de memoria, atención, lectura y procesamiento aritmético.<sup>51</sup>

En el estudio transversal de cohorte realizado por van Opstal SEM, et al., entre abril del 2014 y julio 2016, donde se investigó el funcionamiento neuropsicológico y psicosocial en un grupo de niños entre las edades de 5 y 18 años con infección perinatal por VIH en los Países Bajos. Se compararon los resultados con los datos normativos holandeses y los resultados de un grupo de control de hermanos no infectados. El funcionamiento de los niños se evaluó con cuestionarios estandarizados, con un enfoque de múltiples informantes, incluidas las perspectivas de los cuidadores, maestros y niños en edad escolar.<sup>52</sup>

Los resultados de dicho estudio indican que, según los informes de los cuidadores, los niños infectados por el VIH experimentaron más problemas en su funcionamiento neuropsicológico y psicosocial, especialmente en las áreas de atención, procesamiento sensorial, funcionamiento emocional, contacto con pares y aspectos de la calidad de vida relacionada con la salud. Además, los maestros informaron problemas en el funcionamiento ejecutivo de los niños infectados por el VIH.

En Guatemala existe poca información precisa para determinar la magnitud y distribución de casos en pacientes pediátricos que viven con VIH. Son escasos los estudios que evalúan las alteraciones del neurodesarrollo en pacientes pediátricos con infección por VIH. En el estudio “*Neurodesarrollo en niños infectados por VIH en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt*” realizado por la Dra. Andrea Palma y el Dr. Julio W. Juárez en el 2017, se llevó a cabo una evaluación neurológica por medio de dos tests a 56 niños menores de 8 años infectados con VIH por vía vertical que asistían a la consulta externa de Infectología pediátrica

del Hospital Roosevelt. Se dividió el total de pacientes en dos grupos según su edad: el primero corresponde a pacientes menores de 3 años y el segundo, a niños de 3 a 8 años.<sup>53</sup>

En el grupo de niños menores de 3 años se utilizó la escala de Bayley, la cual evalúa el funcionamiento del desarrollo de los bebés y los niños entre 1 mes y 42 meses de edad y evalúa cinco áreas del neurodesarrollo: cognitiva, lenguaje (comunicación receptiva y expresiva), motriz (motricidad fina y gruesa), socioemocional y de conducta adaptativa. Se encontró que el 100% de los niños estaba en el nivel de “riesgo” en todas las aptitudes evaluadas.<sup>53,54</sup>

En los niños de 3 a 8 años se utilizó la escala de McCarthy, la cual consta de 18 pruebas, diseñada para evaluar el nivel intelectual general de los niños de 2.5 años a 8.5 años. Mide la capacidad cognitiva en seis áreas de dominio: verbal, rendimiento perceptivo, cuantitativo, cognitivo general, memoria y motor.<sup>53,55</sup>

En el grupo de 3 y 8 años de edad se observó que entre el 36-54% de los pacientes evaluados presentaron alteración en alguna área del neurodesarrollo. Las áreas verbal, numérica y cognitiva se ven con más frecuencia afectadas, con puntuaciones muy bajas para la edad. En este grupo, la edad al momento del diagnóstico fue la característica epidemiológica más importante que se relaciona con puntuaciones bajas y muy bajas en neurodesarrollo.<sup>52,55</sup>

En ambos grupos, la carga viral y estadio clínico fueron las características clínicas más relacionadas con un neurodesarrollo muy bajo y bajo para edad, según las escalas de neurodesarrollo Bayley y McCarthy.<sup>53</sup>

Datos proporcionados de los expedientes clínicos y psicológicos de 183 pacientes activos (que representan el 52.89% de la población total, asisten a la clínica de infecciosas del área de pediatría de la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro", actualizados hasta el mes de julio del año 2022) muestran que el 55.19% eran de género femenino y el 44.81% masculino. La principal procedencia es de Escuintla con un 26.23%, seguido de ciudad capital, con un 25.14%. En escolaridad se encontró que un 53.53% tiene algún grado de primaria y un 32.79% tiene un grado de escolaridad mayor. De los pacientes con algún grado de escolaridad se observó que el 30.60% ha tenido algún grado de repitencia.<sup>56</sup>

En relación con la clasificación clínica CDC se encontró que un 8.20% se clasifica como N, el 17.49% como A, el 32.79% como B y 41.53% en una clasificación C. El estado inmunológico de los pacientes el 25.14% presentan una inmunodepresión leve, el 30.61% una inmunosupresión moderada y el 42.26% una inmunosupresión severa; por lo que se puede concluir que el mayor porcentaje de la población son niños con clínica severa y definitiva de SIDA y con inmunosupresión severa. El 100% de los pacientes se encuentra bajo tratamiento antirretroviral.<sup>56</sup>

En la clínica se evalúa periódicamente, tanto por el área clínica como por el área de psicología, el neurodesarrollo de los pacientes. Se ha encontrado que un 46.99% tiene problemas de aprendizaje, el 53.55% presenta problemas de memoria; el 34.97%, problemas de lenguaje y el 22.40%, algún problema en el área motora. Una de las pruebas realizadas en la clínica para evaluar el daño cognitivo en los pacientes es la escala de evaluación cognitiva Montreal (MoCA). Esta es utilizada para la detección de disfunciones cognitivas leves y examina aspectos corticales y subcorticales como atención, concentración, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, capacidades visuoespaciales, cálculo y orientación. Se aplicó a un 14.21% de los pacientes y mostró una puntuación promedio de 14.73; si en dicha prueba el resultado es mayor o igual a 26 puntos se considera normal; menor a esta cantidad, se considera que la persona presenta algún daño cognitivo.<sup>56,57</sup>

Dicha información es comparable con los datos encontrados en la literatura, lo que refleja que los pacientes pediátricos con infección por VIH adquirida por vía vertical presentan alguna alteración en el funcionamiento cognitivo mostrando que es un problema real presente en Guatemala. A pesar de que el VIH no es el único factor que provoca alteraciones a nivel del neurodesarrollo en los niños; Guatemala es uno de los países en donde la transmisión vertical no se ha podido erradicar, por lo que se debe tener presente siempre este diagnóstico en nuestra población, con el objetivo de lograr un diagnóstico oportuno, dar inicio temprano del tratamiento y evitar, en lo posible, las consecuencias de estas alteraciones.

Cabe mencionar que estudios han descrito que los niños expuestos al VIH, pero no infectados, presentan alteraciones cognitivas, de lenguaje y motoras en comparación con los niños no expuestos al VIH. En el año 2022 Wedderburn CJ, et al., realizaron una revisión sistemática que incluyó 45 artículos que compararon niños expuestos pero no infectados, y niños no expuestos. Se encontró que el primer grupo presentaba un peor desarrollo neurológico en al menos un dominio. Además, en un metaanálisis que incluyó 8 estudios se comparó a los mismos grupos, y se encontró que los niños expuestos pero no infectados tenían un lenguaje expresivo y una función motora gruesa más pobres, pero ambos presentaban un desarrollo cognitivo, del lenguaje receptivo y habilidades motoras finas similares.<sup>58, 59</sup>

El VIH, por su capacidad de afectar al sistema nervioso central, genera alteraciones neurocognitivas con diferentes niveles de gravedad y profundidad. El retraso en el desarrollo neurológico involucra varias áreas o dominios cognitivos como atención y concentración, memoria, lenguaje, habilidades motoras, habilidades visoespaciales, visomotoras y prácticas, funciones ejecutivas.<sup>60,61</sup>

En general, las áreas cognitivas se ven significativamente afectada desde una edad temprana. Los lactantes, niños en edad escolar y adolescentes infectados con VIH muestran un

rendimiento cognitivo más bajo en comparación con los controles, con tasas de deterioro grave que van del 16% al 46%. Los niños infectados muestran déficits variables en todos los subdominios del funcionamiento cognitivo, incluso cuando la cognición general está dentro del rango normal. En general, la velocidad de procesamiento, la memoria y la atención parecen ser los más afectados.<sup>61</sup>

El deterioro del desarrollo motor se encuentra en hasta el 67% de los lactantes infectados, en comparación con los niños expuestos al VIH, pero no infectados y los niños no expuestos al VIH. La gravedad de estas alteraciones motoras varía desde un rango normal a más de dos desviaciones estándar por debajo de la media de la población. La pérdida de la función motora es menos evidente en niños mayores, pero se han informado deficiencias sutiles en la fuerza y la motricidad fina en niños infectados en edad escolar clínicamente estables.<sup>61</sup>

La disminución del lenguaje también se observa. Tanto las habilidades del lenguaje expresivo como el receptivo son más deficientes en comparación con los controles. Cabe destacar que este trastorno específico del lenguaje es independiente de la presencia de déficits auditivos y un funcionamiento cognitivo general más bajo como factores de riesgo para el deterioro del lenguaje.<sup>61</sup>

Como se ha mencionado, los niños con infección perinatal por el VIH tienen el riesgo de presentar problemas en su funcionamiento cognitivo, los cuales pueden comenzar a los 4 meses y continuar hasta los años preescolares y manifestarse como retrasos globales o selectivos en el desarrollo neurológico en la edad escolar. Dichos problemas, por ejemplo, deficiencias en el funcionamiento ejecutivo o la velocidad de procesamiento, muy probablemente interfieren con los resultados del funcionamiento escolar. Se ha observado que los niños en edad escolar que viven con el VIH pueden experimentar problemas de funcionamiento en la escuela, debido al impacto del virus en sí, la medicación, las comorbilidades y el estigma social.<sup>62</sup>

En una revisión sistemática realizada por van Opstal SEM, et al. la cual incluyó 32 estudios sobre los resultados del funcionamiento escolar de los niños en edad escolar con infección perinatal por el VIH en países de ingresos altos (Estados Unidos, Italia, España, Canadá, Francia, Holanda), se encontró que los niños con infección perinatal por el VIH son más vulnerables a presentar problemas en diversas áreas del funcionamiento escolar en comparación con los estándares nacionales, los niños no expuestos y los niños no infectados expuestos al VIH. Se encontró que los niños con infección por VIH presentan más necesidad de servicios educativos especiales, problemas generales de aprendizaje y puntajes de desempeño en matemáticas y lectura.<sup>62</sup>

El estudio transversal realizado Iloh KK, et al., en Nigeria en el 2017 comparó el funcionamiento neurocognitivo de 100 niños en edad escolar (6 a 15 años) con infección perinatal

por el VIH atendidos en la clínica pediátrica de VIH con 100 niños no infectados, de las mismas edades, que asisten a la clínica pediátrica general. Se encontró que la función neurocognitiva de los niños infectados por el VIH en edad escolar fue significativamente menor que la de los controles sin VIH y que las funciones cognitivas empeoraron con la gravedad de la inmunosupresión, un nivel socioeconómico más bajo y un nivel educativo materno más bajo.<sup>63</sup>

### **3.2 Factores externos al VIH que impactan en el desarrollo neurológico**

El desarrollo infantil es un proceso madurativo e interactivo, que da como resultado una progresión ordenada de las habilidades perceptivas, motoras, cognitivas y de lenguaje. Según una serie en The Lancet sobre el desarrollo en la primera infancia en el 2007, existen más 200 millones de niños menores de 5 años en países de bajos y medianos ingresos que no alcanzan su potencial de desarrollo neurológico. La mayoría de los niños están frecuentemente expuestos a múltiples riesgos y a medida que se acumulan, su desarrollo se ve cada vez más comprometido.<sup>64,65</sup>

La exposición a este conjunto de adversidades comienza generalmente antes de la concepción y continúa a lo largo de la vida prenatal y temprana, y altera el desarrollo del cerebro, el apego y el aprendizaje temprano. Los retrasos en el desarrollo son evidentes en el primer año, empeoran durante la primera infancia y continúan durante toda la vida.<sup>64,65</sup>

Entre algunos de los elementos que pueden afectar el desarrollo normal de los niños están los factores maternos (p. ej., desnutrición materna), los factores propios del lactante (p. ej., prematuridad, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento durante el embarazo, desnutrición), psicosociales (p. ej., nivel socioeconómico bajo, desempleo de los padres o cuidadores, bajo nivel de educación, acceso a educación). Cabe mencionar que los niños infectados por el VIH, además de los efectos propios del virus, no están exentos de estar expuestos a estos factores, lo cual compromete aún más su desarrollo neurológico.<sup>61</sup>

A continuación, se describen algunos de los factores asociados:

**Factores propios del lactante:** los recién nacidos prematuros, especialmente aquellos con bajo peso al nacer, bajo peso para la edad gestacional y aquellos con retardo o restricción en el crecimiento intrauterino tienen más riesgo de presentar alteraciones durante su desarrollo en cualquier etapa de la vida. Un recién nacido con un peso entre 1,500 y 2,500 gramos es más vulnerable a presentar afectaciones neurocognitivas, con predominio en la actividad motora y en habilidades complejas del pensamiento. La prematurez se asocia a inmadurez del SNC, ya que se interrumpe el desarrollo cerebral. En ellos se da un riesgo mayor que en la población normal de presentar trastornos del crecimiento, del desarrollo motor, psíquico y sensorial, los cuales

pueden originar trastornos del aprendizaje, del comportamiento, de la atención e hiperactividad y dificultar su integración social.<sup>66,67</sup>

La nutrición óptima en las primeras etapas de la vida es esencial para apoyar el rápido crecimiento y desarrollo durante la infancia, especialmente entre los bebés prematuros o con condiciones médicas graves. Un período crítico, desde el tercer trimestre del embarazo hasta los primeros 1000 días de vida, abarca múltiples procesos de neurodesarrollo simultáneos que sientan las bases para el aumento de la complejidad neuronal y el refinamiento posterior.<sup>68</sup>

A nivel mundial, en 2020 el 45% de las muertes en niños menores de 5 años están relacionadas con la desnutrición. Según el informe del Estado Mundial de la Infancia elaborado por UNICEF en el año 2019, Guatemala se sitúa en la sexta posición a nivel mundial con mayor desnutrición crónica; el 46.5% de los niños menores de 5 años padecen de desnutrición crónica. Según los datos oficiales del 2019, se estima que 1 de cada 2 niños sufren de desnutrición.<sup>69,70</sup>

La desnutrición, tanto la malnutrición calórico-proteica como las carencias de micronutrientes, afecta directamente a muchos aspectos del desarrollo infantil. En particular, retrasa su crecimiento físico y cognitivo y aumenta la susceptibilidad a infecciones y enfermedades, lo que aumenta aún más la probabilidad de estar desnutrido. Estudios han reportado que la nutrición y el crecimiento deficientes en las primeras etapas de la vida están asociados con un rendimiento más bajo en las pruebas de desarrollo motor y funcionamiento cognitivo, así como con deficiencias en las habilidades sociales, la atención, el aprendizaje y los logros educativos.<sup>71,72</sup>

Los problemas nutricionales son frecuentes durante la infancia y mucho más en pacientes con VIH. Después del nacimiento, la infección por VIH causa disminuciones tempranas y progresivas en la tasa de crecimiento lineal. Los niños infectados por el VIH tienen un alto riesgo de padecer problemas de retraso en el crecimiento dentro de los primeros 5 años de tratamiento de seguimiento y pueden considerarse marcadores de la progresión de la enfermedad y contribuyentes significativos a la morbilidad. Las causas del deterioro del crecimiento en los niños infectados por el VIH son provocadas por la reducción de la ingesta de alimentos y las infecciones oportunistas que afectan el consumo de alimentos, la absorción de nutrientes y el metabolismo que conduce a la pérdida de peso.<sup>73</sup>

La combinación de la infección por el VIH, que conlleva por sí misma una inmunodepresión y la presencia de desnutrición y deficiencias de micronutrientes compromete aún más su crecimiento y desarrollo, favorece el avance de la enfermedad y los vuelve más vulnerables a infecciones y a otras enfermedades que deterioran su calidad de vida. Varios estudios han demostrado una alta prevalencia de desnutrición en niños infectados por el VIH. Investigaciones han demostrado que los niños infectados por el VIH tienen 3 veces más riesgo de emaciación,

retraso en el crecimiento y bajo peso que los no infectados por el VIH. Un estudio realizado en el Hospital de Camerún en niños infectados con VIH reportó una prevalencia general de desnutrición de 68,7%; el 63,6 % presentaba retraso en el crecimiento, el 37,8 % presentaba insuficiencia ponderal y el 18,4 % presentaba emaciación. Otro estudio encontró una prevalencia de bajo peso de 77%, retraso del crecimiento 65% y emaciación 63% en niños infectados por el VIH menores de 5 años.<sup>73</sup>

Otro factor de riesgo es la edad, ya que a una edad más temprana en el momento del diagnóstico del VIH también se asocia con tasas más altas de retraso en el desarrollo neurológico. Se ha observado que la encefalopatía en niños infectados es más frecuente en comparación con adultos después de una duración similar de la infección. Estos resultados demuestran que los niños con infección perinatal son más vulnerables al daño del SNC por VIH en comparación con los niños mayores o los adultos.<sup>63</sup>

**Desnutrición materna:** una adecuada alimentación durante el embarazo y el período posparto es fundamental para el rápido crecimiento y desarrollo del bebé. El cerebro en desarrollo también es vulnerable a los efectos de una mala nutrición por parte de la madre, ya que el cerebro fetal y neonatal dependen de la nutrición proporcionada a través de la transferencia transplacentaria, de la lactancia materna y otros alimentos. La desnutrición durante períodos críticos del desarrollo del cerebro provoca alteraciones en el crecimiento y proliferación de células neuronales, desarrollo de sinapsis y formación de circuitos, y alteraciones neurometabólicas.<sup>68,74</sup>

Los impactos perjudiciales de la desnutrición materna en el desarrollo neurológico infantil están bien establecidos. Una nutrición materna subóptima durante el período prenatal se asocia a peores resultados cognitivos, motores y del lenguaje. En Guatemala, aproximadamente el 50% de las mujeres en edad fértil sufren algún estado de malnutrición. Debido a esto, existe un mayor riesgo que exista un inadecuado intercambio de nutrientes de la madre al feto que da como resultado un desarrollo inadecuado de este.<sup>68,74</sup>

**Calidad en el cuidado de los niños:** se considera que la calidad del cuidado familiar representa aproximadamente un 59% en el retraso del neurodesarrollo en la población pediátrica con infección de VIH. Factores como la baja aceptación del diagnóstico, el bajo nivel educativo y las pocas herramientas de aprendizaje que pueden tener las personas a cargo del cuidado de estos niños van a interferir en la estimulación necesaria para su desarrollo, que es insuficiente en algunos casos.<sup>75</sup>

**Factores socioeconómicos:** el ambiente social y económico ejerce una importante influencia en el desarrollo de los niños, fundamentalmente durante los primeros años de vida. La nutrición, el nivel de educación, acceso a bienes materiales y culturales, cantidad y calidad de estimulación recibida por el niño, características del hogar, prácticas de crianza y niveles de

estrés en los padres, son algunas variables usualmente asociadas al nivel socioeconómico que pueden influir sobre el desarrollo cognitivo infantil. La pobreza y el contexto sociocultural aumentan la exposición de los niños pequeños a riesgos biológicos y psicosociales que afectan el desarrollo a través de cambios en la estructura y función del cerebro y cambios de comportamiento.<sup>65, 76</sup>



## CAÍTULO 4: ANÁLISIS

El desarrollo del SNC es un proceso funcional y organizado el cual tiene como resultado la formación normal de las estructuras, desarrollo y adquisición de habilidades. El VIH ocasiona un daño irreversible en el SNC por mecanismos directos o indirectos, los cuales se manifiestan como una enfermedad neurológica primaria que se caracteriza por generar alteraciones neurocognitivas con diferentes niveles de gravedad y profundidad. Estas alteraciones pueden llegar a tener, en la mayoría de los casos, repercusiones importantes en el desenvolvimiento social de los niños, así como también en que estos sean incapaces de potenciar al máximo sus capacidades y habilidades.

La presentación clínica de estas alteraciones es variada y pueden depender de diversos factores. Incluso pacientes pediátricos VIH positivos asintomáticos pueden tener alguna alteración a nivel neurocognitivo, por lo que el adecuado seguimiento regular y periódico del desarrollo en esta población es de suma importancia para la detección precoz y el manejo oportuno. A pesar de que el funcionamiento cognitivo global en los niños infectados con el virus comparado con niños sanos es semejante, se ha encontrado en este primer grupo una deficiencia en áreas cognitivas como la memoria, la velocidad en el procesamiento de información y en el funcionamiento ejecutivo.

El impacto que tiene la infección de VIH en los niños difiere en comparación con los adultos en temas de atención, intervenciones, diagnóstico y tratamiento. Las alteraciones cognitivas no son la excepción. En los adultos, los problemas cognitivos se refieren a la pérdida de habilidades que ya se poseen, al contrario de lo que ocurre en los niños, quienes pierden la capacidad de adquirir habilidades cognitivas o son adquiridas a un ritmo más lento.

Los niños infectados por el VIH poseen un alto riesgo de desarrollar trastornos cognitivos y del desarrollo neurológico. Estudios y revisiones que se han realizado en distintos países han demostrado un deterioro del desarrollo neurológico entre los niños infectados por el VIH desde la infancia. Como lo describió McHenry MS, et al. en el 2018 en el metaanálisis, tanto los niños infectados como los niños expuestos al VIH, pero no infectados, tienen peor desarrollo cognitivo en comparación con niños no expuesto al VIH y no infectados. Esto se correlaciona con los resultados obtenidos en la tesis realizada Roa Giraldo JD en Bogotá en el año 2009, cuyos resultados demostraron que los niños infectados con VIH presentan un gran compromiso neurocognitivo que afecta principalmente las áreas de memoria, atención, lectura y procesamiento aritmético. Al igual que con el estudio realizado por van Opstal SEM, et al en Países Bajos entre el 2014 y 2016 que demuestra que hay un mayor compromiso en funcionamiento neuropsicológico y psicosocial, en los niños infectados con VIH en comparación con los niños no infectados.

En la literatura se menciona que el inicio temprano de la terapia antirretroviral es un factor que mejora el estado clínico e inmunológico. Como se describió en el estudio CHER y PREDICT, el desarrollo neurocognitivo es superior en los pacientes que inician el TARGA temprano, en comparación con los niños a los que se difirió el tratamiento.

En Guatemala existe poca investigación acerca del daño neurocognitivo en los niños infectados con VIH. De los datos de los pacientes que asisten la Clínica Pediátrica de la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” se ha reportado que un gran porcentaje de los pacientes presentan alguna alteración en el neurodesarrollo, en particular el área cognitiva, motora y de lenguaje. Dentro de una de sus consecuencias puede verse el alto índice de repitencia escolar que muestra la población.

El VIH es un importante factor en la alteración del neurodesarrollo, sin embargo, no es la única causa en la alteración de este; factores como prematurez, bajo peso al nacer, desnutrición infantil, la desnutrición materna, un entorno socioeconómico bajo, inadecuado sistema de educación, entre otros se ha demostrado que tiene un impacto en el desarrollo neurológico.

Guatemala es un país en vías de desarrollo donde la pobreza afecta a gran parte de la población, esto se ve reflejado en que aproximadamente el 50% de las mujeres en edad fértil sufren algún grado de malnutrición, lo que hace que exista un elevado riesgo de presentar problemas durante el desarrollo del bebé por el inadecuado intercambio de nutrientes, lo que eleva la incidencia de bebés prematuros y con bajo peso al nacer. Estos factores crean un círculo vicioso difícil de romper y que afecta simultáneamente a los niños lo que genera riesgos adicionales y por lo tanto su desarrollo neurocognitivo se verá afectado.

En la actualidad, la atención médica se enfoca en los aspectos clínicos e inmunológicos causados por el VIH, pero en muchos no se realiza una adecuada distinción de las características propias de la población pediátrica. Sin embargo, en este último grupo, por la presencia de la infección por el VIH durante un período crítico de desarrollo cerebral, el aspecto neurocognitivo debe ser un factor importante por considerar, especialmente en lactantes y niños pequeños, durante la atención de los mismos. Mientras más temprano se adquiere la infección, más grave será el daño. Los resultados muestran que los niños, sobre todo aquellos en edad escolar con infección por VIH, experimentan dificultades en su vida cotidiana y funcionamiento social en comparación con niños de la misma edad sin esta enfermedad, razón por la cual es importante que a todos los niños con VIH siempre les realicen evaluaciones para detectar de manera oportuna dichas alteraciones y proporcionar herramientas que lo ayuden a tener una mejor calidad de vida.

## Conclusiones

El virus del VIH causa una inmunodepresión y puede llegar a afectar a múltiples sistemas, siendo uno de los más importantes el SNC, en donde el virus por medio de factores como citocinas proinflamatorias, quimiocinas, metabolitos neurotóxicos y las proteínas virales causando daño neuronal con diferentes manifestaciones neurocognitivas.

La principal manifestación neurológica observada en los pacientes pediátricos infectados con VIH es la encefalopatía, la cual se caracteriza por un retardo importante en el desarrollo neurológico, que afecta la adquisición de funciones motoras y cognitivas. Debido al uso generalizado del tratamiento antirretroviral, la prevalencia de la encefalopatía ha disminuido, de un 40% a un 18%, pero ha puesto en evidencia otro tipo de alteraciones. Los niños infectados, a pesar de que presentan un desarrollo normal, pueden mostrar alteraciones específicas en ciertas funciones cognitivas, principalmente en la velocidad de procesamiento, la memoria y la atención, las cuales son las áreas más afectadas. Así mismo, estas alteraciones representan un reto porque pueden pasar desapercibidas durante una evaluación neurológica por factores como falta de preparación y conocimiento sobre el tema.

A nivel mundial no existe una escala estandarizada para poder evaluar las alteraciones neurocognitivas en los niños con VIH lo cual dificulta su diagnóstico oportuno. En Guatemala existe poca información que caracterice estas alteraciones en la población, lo que dificulta ver la magnitud del problema.

Además de la infección por el VIH existen otros factores como la prematurez, bajo peso al nacer, desnutrición infantil y materna, falta de estimulación temprana, nivel socioeconómico bajo, falta de acceso a la educación, entre otros, que afectan la estructura y función del cerebro y compromete el desarrollo neurocognitivo de los niños. Son factores que se deben tomar en cuenta en países en desarrollo como Guatemala.

## Recomendaciones

Las alteraciones neurocognitivas se describen dentro de los efectos crónicos de la infección por el VIH en el sistema nervioso central en los niños. Conocer las distintas alteraciones que pueden presentarse en esta población es importante para brindar un tratamiento y manejo oportuno. La infección se establece de manera diferente en la población pediátrica. Por tanto, se recomienda no solo basar la progresión de la enfermedad por el estado inmunológico y clínico de los pacientes, sino también realizar un examen neurológico completo y evaluar el neurodesarrollo, con el objetivo de detectar cualquier alteración de manera temprana y evitar que el daño irreversible causado por el virus sea lo menor posible.

Existen diferentes escalas para evaluar el nivel cognitivo en los pacientes pediátricos; sin embargo, no existe una escala que sea utilizada a nivel mundial con la que se pueda medir con los mismos parámetros el nivel cognitivo de los pacientes. Por tanto, se recomienda desarrollar investigaciones para establecer una escala que pueda ser utilizada a nivel nacional para evaluar el desarrollo neurocognitivo en todos los pacientes pediátricos infectados por el VIH.

El tratamiento antirretroviral tiene como base la supresión de la replicación viral y evitar la progresión de la enfermedad. Existe evidencia científica que confirma que el inicio temprano del tratamiento tiene beneficios significativos en el neurodesarrollo de los niños infectados; todo paciente infectado con VIH debe iniciar con el tratamiento antirretroviral al momento del diagnóstico o lo más pronto posible.

En Guatemala existen muy pocos estudios sobre la afectación que tiene el VIH a nivel neurocognitivo en pacientes pediátricos. Sumado al daño causado por la infección, en Guatemala existen factores externos que propician el desarrollo de una alteración neurocognitiva, como la pobreza, desnutrición, prematurez, retraso del crecimiento. Por tanto, se considera de gran importancia continuar las investigaciones sobre las alteraciones a nivel cognitivo en pacientes pediátricos infectados por VIH por vía vertical, ya que estas afectan la calidad de vida y la falta de desenvolvimiento en estos pacientes.

La infección por VIH está rodeada por estigma y desinformación. Para el sistema de salud, debe ser prioritario brindar una adecuada información sobre la enfermedad y cómo se diferencia su presentación en la infancia y en la adultez, desde su vía de transmisión más frecuente hasta a sus manifestaciones a nivel neurológico.

## Referencias bibliográficas

1. Esteban CS. VIH: Infección aguda, pesquisa y manejo. Revista Médica Clínica Las Condes [en línea]. 2014 Mayo [citado 24 Jul 2022];25(3):419–24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864014700586>
2. Lamotte Castillo JA. Infección por VIH/SIDA en el mundo actual. MEDISAN [en línea]. 2014 Jul [citado 24 Jul 2022];18(7):993–1013. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192014000700015](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000700015)
3. Avilés Carvajal I. Evaluación psicológica y situación sociofamiliar de una población infanto-juvenil afectada por el virus de la inmunodeficiencia humana [tesis Doctoral en línea]. España: Universidad de Sevilla, Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos; 2014 [citado 24 Jul 2022]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=45799>
4. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. Enfrentando las Desigualdades. Lecciones para la respuesta a pandemias de 40 años de la respuesta al SIDA. [en línea]. Ginebra: ONUSIDA; 2021. [citado 24 Jul 2022]. Actualización Mundial sobre el SIDA 2021. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/documents/2021/2021-global-aids-update>
5. Organización mundial de la Salud. La OMS valida la eliminación de Cuba de la transmisión de madre a hijo del VIH y de la sífilis. Rev. Chil. Obstet. Ginecol [en línea]. 2015 Ago [citado 28 Ago 2022]; 80(4):351–3. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262015000400012&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262015000400012&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
6. Organización Mundial de la Salud. Los casos nuevos de infección por el VIH aumentaron más del 20% en América Latina en la última década [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 28 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/30-11-2020-casos-nuevos-infeccion-por-vih-aumentaron-mas-20-america-latina-ultima-decada>
7. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción para la prevención y el control de la infección por el VIH y las infecciones de transmisión sexual 2016-2021. [en línea]. Ginebra: OMS; 2016. [citado 28 Ago 2022]. (Category of PAHO Strategic Plan 2014-2019). Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34079>
8. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Programa Nacional de Prevención y Control de ITS V y S. Informe Monitoreo Global del SIDA Guatemala, 2019. [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2020. [citado 28 Ago 2022]. Disponible en: [https://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/GTM\\_2020\\_countryreport.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/GTM_2020_countryreport.pdf)

9. Yogev R, Gould Chadwick E. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Virus de la inmunodeficiencia humana). En: Kliegman R, St. Geme III J, Blum N, Shah S, Tasker R, Wilson K. Nelson Tratado de Pediatría. 20ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2016: vol.1 p. 1725–1748.
10. Juárez Lorenzana J. Guía para el abordaje de infecciones perinatales en Guatemala. Guatemala: Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”; 2018.
11. Sánchez Álvarez C, Acevedo Mejía JJ, González Vélez M. Factores de riesgo y métodos de transmisión de la infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana. Rev CES Salud Pública [en línea]. 2012 Mayo [citado 25 Ago 2022];3(1):28-37. Disponible en: [https://revistas.ces.edu.co/index.php/ces\\_salud\\_publica/article/view/2135](https://revistas.ces.edu.co/index.php/ces_salud_publica/article/view/2135)
12. McGowan JP, Sanjiv SS. Prevention of perinatal HIV transmission during pregnancy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy [en línea]. 2000 Nov [citado 6 Sep 2022]; 46(5):657–68. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/46.5.657>
13. Fanale Belasio E, Raimondo M, Suligo B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. Ann Ist Super Sanità [en línea]. 2010 [citado 17 Jul 2022]; 46(1):5–14. Disponible en: [https://www.iss.it/documents/20126/45616/ANN\\_10\\_01\\_02.pdf](https://www.iss.it/documents/20126/45616/ANN_10_01_02.pdf)
14. González I, Gil L, Molina R, González A, Toledo ME, Díaz-Jidy M, et al. Características inmunológicas de los niños infectados por vía vertical con el VIH: estudio de casos y controles. Revista de Investigación Clínica [en línea]. 2005 Ago [citado 28 Ago 2022];57(4):498–504. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/ric/v57n4/v57n4a2.pdf>
15. Julio C, Guarín M, Al ET, Montoya Guarín CJ, Fernández EM, Teresa M, et al. Reacciones y alteraciones del sistema inmune durante la infección por el VIH-1. Infectio [en línea]. 2006 Dic [citado 28 Ago 2022];10(4):250–65. Disponible en: <https://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/191>
16. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enferm Infecc Microbiol Clin [en línea]. 2011 Mar [citado 17 Jul 2022];29(3):216–26. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X11000073>
17. Soto Ramírez LE. Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. Rev invest clín [en línea]. 2004 Abr [citado 28 Ago 2022];56(2):143–52. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-83762004000200005](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000200005)
18. Wu E. Infección por virus de inmunodeficiencia humana en niños y adolescentes: Más de 25 años en Chile. Rev. chil. infectol [en línea]. 2015 Feb [citado 17 Jul 2022];32(1):44–

56. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182015000100004&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000100004&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
19. García F, Álvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [en línea]. 2011 Abr [citado 28 Ago 2022];29(4):297–307. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-diagnostico-laboratorio-infeccion-por-el-S0213005X10004994>
20. 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 [en línea]. Washington, D.C.: OPS; 2009. [citado el 25 Jul 2022]. Disponible en: <http://www.paho.org>
21. Henao JA, Vanegas N, David Cano O, Carlos Hiromi J, Teresa Rugeles M. El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y el sistema nervioso central en desarrollo. *Biomédica* [en línea]. 2005 [citado 28 Ago 2022];25(1):136–83. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572005000100015&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572005000100015&lng=en&nrm=iso)
22. Eggers C, Arendt G, Hahn K, Husstedt IW, Maschke M, Neuen-Jacob E, et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol* [en línea]. 2017 Ago [citado 24 Jul 2022];264(8):1715–27. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-017-8503-2>
23. Boza Cordero R. Patogénesis del VIH/SIDA. *Rev CI EMed UCR* [en línea]. 2017 Oct [citado 24 Jul 2022];5(1):28-46. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2017/ucr175a.pdf>
24. Muñoz T. Virus de inmunodeficiencia humana y complicaciones neurológicas. *Rev. Ped. Elec.* [en línea]. 2005 Abr [citado 28 Ago 2022];2(1):62–8. Disponible en: <https://www.revistapediatria.cl/volumenes/2005/vol2num1/10.html>
25. Walker SY, Pierre RB, Christie CDC, Chang SM. Neurocognitive function in HIV-positive children in a developing country. *International Journal of Infectious Diseases* [en línea]. 2013 Oct [citado 21 Ago 2022];17(10):862–7. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(13\)00105-7/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(13)00105-7/fulltext)
26. Jadhav S, Nema V. HIV-Associated Neurotoxicity: The Interplay of Host and Viral Proteins Mediators Inflamm [en línea]. 2021 Ago [citado 24 Jul 2022]; 2021:1–11. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2021/1267041/>
27. Knight WG. Effects of Pediatric HIV Infection on Mental and Psychomotor Development. *J Pediatr Psychol* [en línea]. 2000 Dic [citado 28 Jul 2022];25(8):583–587. Disponible en: <https://academic.oup.com/jpepsy/article-lookup/doi/10.1093/jpepsy/25.8.583>

28. Nielsen-Saines K, Paul ME, Shearer WT. Human Immunodeficiency Virus and Acquired Immunodeficiency Syndrome. En: Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P. Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious. 8ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2018: vol.1 p.1921-1939.
29. Ramírez J. Trastornos neurocognitivos asociados al VIH (TNAV): visión general y sus futuros retos. Rev Chil Neuropsicol [en línea]. 2021 Sep [citado 28 Ago 2022];15(2):23–8. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8135444>
30. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology [en línea]. 2007 Oct [citado 28 Ago 2022]; 69(18):1789–99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17914061/>
31. Conca Bifa, B. Funcionamiento neuropsicológico de niños Escolares infectados verticalmente por el virus De inmunodeficiencia humana (VIH) en la región metropolitana [tesis grado de Magíster en Psicología en línea] Chile: Universidad de Chile, Facultad de Ciencias de Sociales; 2010 [citado 9 Sep 2022]. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/143853/Tesis%20Barbara%20Conca.pdf?sequence=1>
32. Hogan C, Wilkins E. Neurological complications in HIV. Clinical Medicine [en línea]. 2011 Dic [citado 28 Ago 2022];11(6):571–575. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4952339/>
33. Hoare J, Phillips N, Joska JA, Paul R, Donald KA, Stein DJ, et al. Applying the HIV-associated neurocognitive disorder diagnostic criteria to HIV-infected youth. Neurology [en línea]. 2016 Jul [citado 25 Ago 2022];87(1):86–93. Disponible en: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000002669>
34. Smith L, Adnams C, Eley B. Neurological and neurocognitive function of HIV-infected children commenced on antiretroviral therapy. SAJCH [en línea]. 2008 Oct [citado 2022 Ago 26];2(3):108–13. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/sajchh/article/view/50477>
35. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age; Official authorized addenda: human immunodeficiency virus infection codes and official guidelines for coding and reporting. [en línea]. 1994;43(12). [citado 28 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr4312.pdf>
36. Millana Cuevas LC, Portellano Pérez JA, Martínez Arias R. Alteraciones neuropsicológicas en niños infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. Rev Neurol [en línea]. 2007 Mar [citado 24 Ago 2022];44(06):366. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2005612>



37. Donald KA, Walker KG, Kilborn T, Carrara H, Langerak NG, Eley B, et al. HIV Encephalopathy: Pediatric case series description and insights from the clinic coalface. *AIDS Res Ther* [en línea]. 2015 Ene [citado 21 Ago 2022];12(1):1-10. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/HIV-Encephalopathy%3A-pediatric-case-series-and-from-Donald-Walker/f3b23e5552a9f48a6abad558a88da04d5e82b3e4>
38. Tellechea-Rotta N, Legido A. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida por transmisión vertical: alteraciones neurológicas. *Rev Neurol* [en línea]. 2003 Feb [citado 28 Ago 2022];36(3):255–63. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2002246>
39. Conca Binfá B, García R. Neuropsicología de niños infectados verticalmente por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). *Rev. Chil. Psiquiatr. Neurol. Infanc. Adolesc.* [en línea]. 2011 Abr [citado 2022 Ago 8];22(1):63–74. Disponible en: [https://www.sopnia.com/wp-content/uploads/2021/06/Revista%20SOPNIA\\_201104.pdf](https://www.sopnia.com/wp-content/uploads/2021/06/Revista%20SOPNIA_201104.pdf)
40. Laughton B, Cornell M, Boivin M, van Rie A. Neurodevelopment in perinatally HIV-infected children: a concern for adolescence. *J Int AIDS Soc*[en línea]. 2013 Ene[citado 23 Ago 2022];16(1):1-11. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.7448/IAS.16.1.18603>
41. van Rie A, Harrington PR, Dow A, Robertson K. Neurologic and neurodevelopmental manifestations of pediatric HIV/AIDS: A global perspective. *Eur J Paediatr Neurol*[en línea]. 2007 Ene [citado 21 Ago 2022];11(1):1–9. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Neurologic-and-neurodevelopmental-manifestations-of-Rie-Harrington/142485897fff42189a84ea4a47f2e0193a17b562>
42. Foster C, Lyall H. HIV and mitochondrial toxicity in children. *J Antimicrob Chemother.* [en línea]. 2008 Jan [citado 15 Sep 2022]; 61(1):8-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17999978/>
43. Medina Alva M, Caro-Kahn I, Muñoz Huerta P, Leyva Sánchez J, Moreno Calixto J, Vega Sánchez S. Neurodesarrollo infantil: características normales y signos de alarma en el niño menor de cinco años. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [en línea]. 2015 Sep [citado 8 Ago 2022];32(3):565–73. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/363/36342789022.pdf>
44. Más Salguero MJ. Detección de trastornos del neurodesarrollo en la consulta de Atención Primaria [en línea]. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría2019. Madrid, España: Lúa Ediciones 3.0; 2019. p. 143-147 [citado 25 Ago 2022]. Disponible en: [https://www.aepap.org/sites/default/files/pags\\_143-148\\_deteccion\\_de\\_trastornos\\_del\\_neurodesarrollo.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/pags_143-148_deteccion_de_trastornos_del_neurodesarrollo.pdf)
45. Castro P M, Martínez V Y, González N I, Velásquez A J, Castillo I G, Sánchez V L. Evaluación neuropsicológica, factores psicosociales y co-morbilidad psiquiátrica en pacientes pediátricos infectados con el VIH. *Rev. chil. Infectol.* [en línea]. 2011 Jun [citado 24 Ago 2022]; 28(3):248–54. Disponible en:

[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182011000300008&lng=en&nrm=iso&tlng=enman](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182011000300008&lng=en&nrm=iso&tlng=enman)

46. Nichols SL. Central Nervous System Impact of Perinatally Acquired HIV in Adolescents and Adults: an Update. *Curr HIV/AIDS Rep* [en línea]. 2022 [citado 2022 Ago 21]; 19(1):121–32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8904346/>
47. Clifford DB, Ances BM. HIV-associated neurocognitive disorder. *Lancet Infect Dis* [en línea]. 2013 Nov [citado 20 Ago 2022];13(11):976–986. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147330991370269X>
48. Puthanakit T, Ananworanich J, Vonthanak S, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, van derLugt J, et al. Cognitive function and neurodevelopmental outcomes in HIV-infected children older than 1 year of age randomized to early versus deferred antiretroviral therapy: The PREDICT neurodevelopmental study. *Pediatric Infectious Disease Journal* [en línea]. 2013 Mayo [citado 28 Ago 2022];32(5):501–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664246/>
49. Laughton B, Naidoo S, Dobbels EFMT, Boivin MJ, van Rensburg AJ, et al. Neurodevelopment at 11 months after starting antiretroviral therapy within 3 weeks of life. *South Afr J HIV Med.* [en línea]. 2019 Oct [citado 8 Sep 2022]; 20(1):1008. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31745434/>
50. McHenry MS, McAteer CI, Oyungu E, McDonald BC, Bosma CB, Mpofu PB, et al. Neurodevelopment in Young Children Born to HIV-Infected Mothers: A Meta-analysis. *Pediatrics* [en línea]. 2018 Feb [citado 23 Ago 2022];141(2): e20172888. Disponible en: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/38064>
51. Roa Giraldo, J Deterioro cognitivo y motor en pacientes VIH positivo, en una cohorte múltiple de niños entre los 5 y 15 años. [tesis de Grado Especialista en Neuropediatría en línea]. Colombia: Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá, Facultad de Medicina, 2009. [citado 23 Ago 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/70332>
52. van Opstal SEM, Dogterom EJ, Wagener MN, Aarsen FK, Miedema HS, Roelofs PDDM, et al. Neuropsychological and Psychosocial Functioning of Children with Perinatal HIV-Infection in The Netherlands. *Viruses* [en línea]. 2021 Sep [citado 28 Ago 2022];13(10):1-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34696375/>
53. Palma A, Juárez JW. Neurodevelopment in HIV Infected Children at Roosevelt's Hospital Infectious Diseases Clinic, in Guatemala. *World J AIDS* [en línea]. 2018 Mar [citado 24Jul 2022];08(01):1–10. Disponible en: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=81952>
54. Torras Mañá M. Evaluación cognitiva y del lenguaje en el diagnóstico precoz de los trastornos de la comunicación y del espectro del autismo. [tesis Doctoral en línea].

- Barcelona, España: Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de Psicología; 2015 [citado 28 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/325693/mtm1de1.pdf?sequence=1>
55. Sands R, D'Amato RC. McCarthy Scales of Children's Abilities. En: Encyclopedia of Clinical Neuropsychology [en línea]. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 1-2 [citado 28 Ago 2022]. Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-56782-2\\_1462-3](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-56782-2_1462-3)
  56. Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro". Base de Datos de pacientes pediátricos. Guatemala; 2022.
  57. Hernández Murciano M del C. Capacidad discriminativa de la escala MoCA para deterioro cognitivo en pacientes VIH [tesis Máster en Investigación en Medicina Clínica [en línea]. España: Universidad Miguel Hernández, Facultad de Medicina; 2018 [citado 26 Ago 2022]. Disponible en: [http://dspace.umh.es/jspui/bitstream/11000/5481/1/Hernandez\\_Murciano\\_MariaDelCarmen.pdf](http://dspace.umh.es/jspui/bitstream/11000/5481/1/Hernandez_Murciano_MariaDelCarmen.pdf)
  58. Wedderburn CJ, Weldon E, Bertran-Cobo C, Rehman AM, Stein DJ, Gibb DM, et al. Early neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in the era of antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. Lancet Child Adolesc Health [en línea]. 2022 Jun [citado 28 Ago 2022];6(6):393–408. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(22\)00071-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(22)00071-2/fulltext)
  59. Wedderburn CJ, Yeung S, Rehman AM, Stadler JAM, Nhapi RT, Barnett W, et al. Neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in South Africa: outcomes from an observational birth cohort study. Lancet Child Adolesc Health [en línea]. 2019 Nov [citado 28 Ago 2022];3(11):803–13. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352464219302500>
  60. Ramos Guevara J, Gutiérrez Rodríguez T, Cabrera S, Bello Hernando A. Funciones ejecutivas y atención en pacientes pediátricos con infección por virus de inmunodeficiencia humana en Colombia. Acta Neurol Colomb [en línea]. 2014 Oct [citado 28 Ago 2022];30(4):240–6. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-87482014000400003](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482014000400003)
  61. Blokhuis C, Kootstra NA, Caan MWA, Pajkrt D. Neurodevelopmental delay in pediatric HIV/AIDS: Current perspectives. NeuroBHEav HIV Med [en línea]. 2016 [citado 28 Ago 2022];7(1):1–13. Disponible en: <https://www.dovepress.com/hiv-delay-in-pediatric-hiv-aids-current-perspectives-peer-reviewed-fulltext-article-NBHIV>
  62. van Opstal SEM, Wagener MN, Miedema HS, Utens EMWJ, Aarsen FK, van der Knaap LC, et al. School functioning of children with perinatal HIV-infection in high-income

- countries: A systematic review. PLOS ONE [en línea]. 2021 Jun [citado 28 Ago 2022];16(6): e0252746. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0252746>
63. Iloh KK, Emodi IJ, Ibeziako NS, Ikefuna AN, Ubesie AC, Iloh ON, et al. Neurocognitive Function of School-aged HIV-infected Children in Enugu, Nigeria. J Trop Pediatr [en línea]. 2017 Dic [citado 8 Sep 2022]; 63(6):425–30. Disponible en: <https://academic.oup.com/tropej/article/63/6/425/3038000?login=false>
  64. Black MM, Walker SP, Fernald LCH, Andersen CT, DiGirolamo AM, Lu C, et al. Early childhood development coming of age: science through the life course. Lancet [en línea]. 2017 Ene [citado 28 Ago 2022];389(10064):77–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717614/>
  65. Walker SP, Wachs TD, Meeks Gardner J, Lozoff B, Wasserman GA, Pollitt E, et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. Lancet [en línea]. 2007 Ene [citado 28 Ago 2022]; 369(9556):145–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17223478/>
  66. Herrera MI, MenendezMaissonave CB. El nacimiento pretérmino y su impacto en el desarrollo infantil [en línea]. Buenos Aires, Argentina; 2019 [citado 25 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.aacademica.org/000-111/737>
  67. Ramírez Benítez Y, Díaz Bringas M, Álvarez Marqués E. Efecto del bajo peso al nacer sobre el desarrollo cognitivo. BOL PEDIATR [en línea]. 2013 [citado 28 Ago 2022]; 53(223):13–20. Disponible en: [https://www.sccalp.org/uploads/bulletin\\_article/pdf\\_version/1325/BolPediatr2013\\_53\\_13\\_20.pdf](https://www.sccalp.org/uploads/bulletin_article/pdf_version/1325/BolPediatr2013_53_13_20.pdf)
  68. Morton SU, Leyshon BJ, Tamilia E, Vyas R, Sisitsky M, Ladha I, et al. A Role for Data Science in Precision Nutrition and Early Brain Development. Front. Psychiatry [en línea]. 2022 Jun [citado 28 Ago 2022]; 13:1-15. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.892259/full>
  69. Organización Mundial de la Salud. Malnutrition. [En línea]. Ginebra: OMS; 2017 [citado 27 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/malnutrition-it-s-about-more-than-hunger>
  70. Secretaria de Seguridad Alimentaria y Nutricional. Situación desnutrición Guatemala [en línea]. Guatemala: SESAN; 2021 [citado 1 Sep 2022]. Disponible en: [https://www.unicef.org/executiveboard/media/7871/file/2021\\_SRS-Item\\_6-CPD-Guatemala-Presentation-ES-2021.09.08.pdf](https://www.unicef.org/executiveboard/media/7871/file/2021_SRS-Item_6-CPD-Guatemala-Presentation-ES-2021.09.08.pdf)
  71. Luna Hernández J, Hernández Arteaga I, Rojas Zapata A, Cadena Chala M. Estado nutricional y neurodesarrollo en la primera infancia. Rev Cubana Salud Pública [en línea]. 2018 Dic [citado 28 Ago 2022];44(4):169–85. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662018000400169&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662018000400169&lng=es).

72. Ali S. A brief review of risk-factors for growth and developmental delay among preschool children in developing countries. *Adv Biomed Res* [en línea]. 2013 Oct-Dic [citado 26 Ago 2022]; 2(1):91. Disponible en: <http://www.advbiores.net/text.asp?2013/2/1/91/122523>
73. Fabusoro OK, Mejia LA. Nutrition in HIV-Infected Infants and Children: Current Knowledge, Existing Challenges, and New Dietary Management Opportunities. *Advances in Nutrition*. 2021 jul 30;12(4):1424–37.
74. White M, Duffley E, Feucht UD, Rossouw T, Connor KL. How do maternal HIV infection and the early nutritional environment influence the development of infants exposed to HIV. *medRxiv* [en línea]. 2019 Sep [citado 28 Ago 2022]. Disponible en: <http://medrxiv.org/content/early/2019/09/14/19003871.abstract>
75. Elliott Rodríguez NC. Calidad del cuidado familiar y su efecto en el neurodesarrollo de infantes con VIH/SIDA. *Cienc.nferm.* [en línea]. 2021 Dic [citado 28 Ago 2022]; 27:20. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-95532021000100217&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95532021000100217&lng=es)
76. Mazzoni CC, Stelzer F, Cervigni M. Pobreza y desarrollo cognitivo infantil: Posibles modalidades de abordaje [en línea]. En: 3er Congreso Internacional de Investigación; 2011 Nov; Argentina: Universidad nacional La Plata. [citado 25 Ago 2022]. Disponible en: [https://memoria.fahce.unlp.edu.ar/trab\\_eventos/ev.1510/ev.1510.pdf](https://memoria.fahce.unlp.edu.ar/trab_eventos/ev.1510/ev.1510.pdf)

## Anexos

### Anexo 1.

Tabla. Descriptores

| DeCS                     | MeSH                   | Calificadores   |
|--------------------------|------------------------|---|
| Disfunción cognitiva     | Cognitive dysfunction  | complicaciones, fisiopatología, virología, etiología, inmunología, rehabilitación, prevención y control, líquido cefalorraquídeo          |
| Infecciones por VIH      | HIV infections         | virología, complicaciones, etiología, fisiopatología, inmunología, prevención y control, mortalidad, transmisión, líquido cefalorraquídeo |
| Desarrollo infantil      | Child development      | clasificación, fisiología   |
| Sistema nervioso central | Central nervous system | crecimiento y desarrollo, anatomía e histología, virología, anomalías   |

Fuente: Elaboración propia

## Anexo 2.

Matriz consolidada del tipo de artículos utilizados

| Tipo                                 | Término Utilizado   | Número de artículos |
|--------------------------------------|---|---------------------|
| Todos los artículos                  | sin filtro  | 76                  |
| Artículo de revisión                 | ("Disfunción cognitiva" [término DeCS]) o ("Cognitive dysfunction" [MeSH terms])      | 6                   |
|                                      | ("Infecciones por VIH" [término DeCS]) o ("HIV infections" [MeSH terms])              | 16                  |
|                                      | ("Desarrollo infantil" [término DeCS]) o ("Child development" [MeSH terms])           | 11                  |
|                                      | ("Sistema nervioso central" [término DeCS]) o ("Central nervous system" [MeSH terms]) | 7                   |
| Meta-análisis y revisión sistemática | ("Disfunción cognitiva" [término DeCS]) o ("Cognitive dysfunction" [MeSH terms])      | 2                   |
| Estudio observacional                | ("Disfunción cognitiva" [término DeCS]) o ("Cognitive dysfunction" [MeSH terms])      | 1                   |
|                                      | ("Infecciones por VIH" [término DeCS]) o ("HIV infections" [MeSH terms])              | 2                   |
|                                      | ("Desarrollo infantil" [término DeCS]) o ("Child development" [MeSH terms])           | 1                   |
| Ensayos aleatorizados                | ("Disfunción cognitiva" [término DeCS]) o ("Cognitive dysfunction" [MeSH terms])      | 2                   |
| Estudio de casos y controles         | ("Disfunción cognitiva" [término DeCS]) o ("Cognitive dysfunction" [MeSH terms])      | 3                   |
|                                      | ("Infecciones por VIH" [término DeCS]) o ("HIV infections" [MeSH terms])              | 3                   |
| Estudio de cohorte                   | ("Disfunción cognitiva" [término DeCS]) o ("Cognitive dysfunction" [MeSH terms])      | 4                   |
|                                      | ("Desarrollo infantil" [término DeCS]) o ("Child development" [MeSH terms])           | 3                   |
| Estudio de series de casos           | ("Infecciones por VIH" [término DeCS]) o ("HIV infections" [MeSH terms])              | 1                   |
| Literatura gris                      | --  | 14                  |

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 3.

Tabla. Matriz consolidativa de literatura gris utilizada

| Nombre   | Acceso  | Localización  | Número |
|--|---|---|--------|
| Plan de acción para la prevención y el control de la infección por el VIH y las infecciones de transmisión sexual 2016-2021  | IRIS-Pan American Health Organization   | <a href="https://iris.paho.org/handle/10665.2/34079">https://iris.paho.org/handle/10665.2/34079</a>   | 1      |
| Programa Nacional de Prevención y Control de ITS V y S. Informe Monitoreo Global del SIDA Guatemala, 2019.   | United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)                                       | <a href="https://www.unaids.org/sites/default/files/country/document/s/GTM_2020_countryreport.pdf">https://www.unaids.org/sites/default/files/country/document/s/GTM_2020_countryreport.pdf</a>   | 1      |
| Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. Enfrentando las desigualdades: Lecciones para la respuesta a pandemias de 40 años de la respuesta al SIDA, 2021.   | United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)                                       | <a href="https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2021-global-aids-update-es.pdf">https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2021-global-aids-update-es.pdf</a>   | 1      |
| Guía para el abordaje de infecciones perinatales en Guatemala.   | --  | --  | 1      |
| Los casos nuevos de infección por VIH aumentaron más del 20% en América Latina en la última década   | Organización Panamericana de la Salud (OPS)/ Organización Mundial de la Salud (OMS) | <a href="https://www.paho.org/es/noticias/30-11-2020-casos-nuevos-infeccion-por-vih-aumentaron-mas-20-america-latina-ultima-decada">https://www.paho.org/es/noticias/30-11-2020-casos-nuevos-infeccion-por-vih-aumentaron-mas-20-america-latina-ultima-decada</a> | 1      |
| 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. | Organización Panamericana de la Salud (OPS)   | <a href="https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/DEFINICION_ESTADIFICACION2.pdf">https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/DEFINICION_ESTADIFICACION2.pdf</a>   | 1      |
| La OMS valida la eliminación de Cuba de la transmisión de madre a hijo del VIH y de la sífilis.  | Comunicado de Prensa. Revista chilena de obstetricia y ginecología                  | <a href="https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0717-75262015000400012">https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0717-75262015000400012</a>   | 1      |

Fuente: Elaboración propia.



Continuación

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| Evaluación psicológica y situación sociofamiliar de una infanto-juvenil afectada por el virus de la inmunodeficiencia humana.   | Depósito de Investigación de la Universidad de Sevilla            | <a href="https://www.sidastudi.org/respources/inmagicimg/DD27216.pdf">https://www.sidastudi.org/respources/inmagicimg/DD27216.pdf</a>   | 1 |
| Deterioro cognitivo y motor en pacientes VIH positivo, en una cohorte múltiple de niños entre los 5 y 15 años   | Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá Facultad de Medicina | <a href="https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/70332">https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/70332</a>   | 1 |
| Evaluación cognitiva y del lenguaje en el diagnóstico precoz de los trastornos de la comunicación y del espectro del autismo  | Universidad Autónoma de Barcelona                                 | <a href="https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/325693/mtm1de1.pdf?sequence=1">https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/325693/mtm1de1.pdf?sequence=1</a>                               | 1 |
| Capacidad discriminativa de la escala MoCA para deterioro cognitivo en pacientes VIH  | Universidad Miguel Hernández                                      | <a href="http://dspace.uhm.es/jspui/bitstream/11000/5481/1/Hernandez_Murciano_MariaDelCarmen.pdf">http://dspace.uhm.es/jspui/bitstream/11000/5481/1/Hernandez_Murciano_MariaDelCarmen.pdf</a> | 1 |
| Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro". Base de Datos de pacientes pediátricos. Guatemala; 2022 | --  | --  | 1 |
| Libro de texto de Pediatría   | --  | --  | 2 |

Fuente: Elaboración propia.