

**DETERIORO COGNITIVO Y MOTOR EN PACIENTES VIH POSITIVO, EN
UNA COHORTE MULTIPLE DE NIÑOS ENTRE LOS 5 Y 15 AÑOS**

JUAN DAVID ROA GIRALDO

05 – 597537

Trabajo de grado presentado para optar por el título de NEUROPEDIATRA

Dirigido por:

ALVARO IZQUIERDO BELLO

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

BOGOTA, 2009

FORMATO UNICO DE PRESENTACION DE PROYECTOS Y TRABAJOS

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

UNIDAD DE NEUROPEDIATRIA

FUNDACION HOMI

TITULO

**DETERIORO COGNITIVO Y MOTOR EN PACIENTES VIH POSITIVO, EN
UNA COHORTE DE NIÑOS ENTRE LOS 5 Y 15 AÑOS.**

TIPO DE ESTUDIO

ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO.

AUTORES

DR. ALVARO H. IZQUIERDO BELLO

DR. JUAN DAVID ROA GIRALDO

**TRABAJO PARA OPTAR POR EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROPEDIATRIA**

ESTUDIANTE DE POST GRADO

JUAN DAVID ROA GIRALDO

DIRECTOR

DR. ALVARO H. IZQUIERDO BELLO

FECHA

09 DE DICIEMBRE DE 2009

AUTORES

DR. ALVARO H. IZQUIERDO BELLO

DR. JUAN DAVID ROA GIRALDO

GRADUANDO

JUAN DAVID ROA GIRALDO

COLABORADORES

DR. ADOLFO E. ALVAREZ MONTAÑEZ

DR. CESAR A. QUINTANA VALENCIA

DRA. TATIANA NOGUERA MORALES

DR. GABRIEL TORRES

**DETERIORO COGNITIVO Y MOTOR EN PACIENTES VIH POSITIVO, EN
UNA COHORTE MULTIPLE DE NIÑOS ENTRE LOS 5 Y 16 AÑOS.**

MOTOR AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN AN HIV POSITIVE COHORT OF
CHILDREN BETWEEN 5 AND 16 YEARS

RESUMEN

La infección por VIH se ha convertido en las últimas décadas en un grave problema de salud pública, y dentro del amplio espectro de afectados son los niños los que mayor vulnerabilidad presentan, con el advenimiento de las nuevas terapias y estrategias se ha buscado disminuir el riesgo de contagio por transmisión vertical en la población pediátrica con éxito relativo en la aplicación de estas terapias, sin embargo la cantidad de niños afectados por este flagelo es muy grande y muchas veces subregistrado.

La terapia antirretroviral ha logrado disminuir el compromiso sistémico de la enfermedad permitiendo una mejor y mayor supervivencia de los pacientes afectados, sin embargo dentro de todas las alteraciones que la infección produce las manifestaciones neurológicas son las más frecuentes y variadas, muchas veces incluso pueden pasar desapercibidas.

El presente estudio es el informe del primer corte trasversal realizado a una cohorte de 93 pacientes entre los 5 y 16 años de edad, de este grupo se realizó la prueba de Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI) a 70 pacientes.

Este reporte forma parte de un estudio longitudinal prospectivo que busca establecer si existe deterioro cognitivo en pacientes VIH positivos.

El estudio mostro como resultado que existe un gran compromiso cognitivo en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia Humana, con resultados en las pruebas que son de niveles bajos y extremadamente bajos, con mayor compromiso en áreas de memoria atención lectura y procesamiento aritmético.

En cuanto a los factores protectores se encontró que la adherencia a la terapia HAART mostraba un factor protector estadísticamente significativo para evitar el deterioro cognitivo, en especial en áreas de procesamiento aritmético.

Se requiere continuar con el seguimiento de la cohorte como ha sido planeado en el estudio para seguir aportando más respuestas sobre el posible deterioro en el neurodesarrollo de estos pacientes.

ABSTRACT: The HIV infection has become in the last decades into a serious public health problem, and in between the wide spectrum of affected, the children are the most vulnerable population.

The new therapies and treatment strategies had tried to diminish the risk of contact and spreading of the disease in a so called “vertical way” whit a relative success, nevertheless the amount of affected children still being high, and sometimes underestimated.

The retroviral therapies has tried to diminish the systemic effect of the disease yielding to improve the surveillance and quality of life of the affected patients, but the neurologic compromise still being an issue of interest not only because its impact but its diverse manifestations.

The present is the first inform of the longitudinal study who is aiming to determine the characteristics of the neurological problems whit more concern in the cognitive and neurodevelopmental behavior of children whit HIV infection between 5 and 16 years old. We perform the first transversal breakpoint using a population of 93 affected children; we perform the “Evaluacion Neuropicologica Infantil (ENI)” in 70 of them.

The result shown that the children whit HIV infection performs considerably low, whit the lower performances in areas of attention, memory, lecture, writing and arithmetic.

Additionally demonstrates that the HAART therapy adhesion has a protective factor against neurological deterioration especially in arithmetic.

The study most be finished in order to determine if there is a progressive but slow deterioration in the studied population

JUSTIFICACION

El VIH afecta por igual a los niños de todos los países del mundo, con una distribución similar en ambos sexos.

Se ha reportado en la literatura que la infección por VIH causa alteraciones cognitivas y motoras que pueden ser estáticas, lentamente progresivas y/o rápidamente progresivas. Asociado a lo anterior, está el impacto social que padece el niño, puesto que generalmente es huérfano o abandonado.

Por esta razón, abordaremos la situación del paciente, no como una patología aislada, sino, como una situación bio-psico-social.

Se evaluaron las condiciones de tratamiento y los factores biológicos que determinan la enfermedad, adicionalmente se dio especial importancia al papel que juega el apoyo familiar y social en el curso de la enfermedad.

La duda a resolver consiste en definir si la adherencia al tratamiento antiretroviral es un factor protector para el desarrollo de deterioro cognitivo y motor en pacientes colombianos entre los 5 y 15 años a 18 meses de seguimiento, así como determinar ¿Que características del desarrollo cognitivo y motor se alteran en los pacientes VIH positivos entre los 5 y los 15 años? en su mayoría agrupados en asociaciones dedicadas a su cuidado, con o sin escolarización formal y bajo esquemas de tratamiento establecidos por sus médicos tratantes.

Se determinara si la terapia antirretroviral detiene el deterioro cognitivo y motor, o, solo lentifica su progresión, que variables influyen este desarrollo. También se evaluara

que impacto genera un adecuado manejo terapéutico y qué consecuencias tiene el abandono o deserción en el uso de este.

Se busca definir que variables biológicas de la enfermedad generan mayor impacto en el desarrollo cognitivo y motor, y adicionalmente qué papel juega el apoyo social y familiar dentro de la adquisición de las habilidades estudiadas.

La relevancia de la investigación está basada en los siguientes niveles:

Hermenéutico o Interpretativo: la fisiopatología del compromiso neurológico por VIH comprende una gran variedad de posibles mecanismos causales, con diversos grados de compromiso según estos, para los cuales se establece que el tratamiento antirretroviral es la mejor medida en la actualidad para prevenir el deterioro, postulándose que un adecuado tratamiento es capaz de detener la progresión del compromiso en el sistema nervioso. El análisis de las habilidades cognitivo - motoras de esta investigación proveerá información para determinar la veracidad de esta hipótesis y por otro lado identificar cuáles son las aéreas que tendrían un mayor compromiso.

Social y Familiar: la infección por el virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), más allá de ser una patología aislada, acarrea consigo otra serie de elementos de orden social que la constituyen en una patología especial. El temor, la ignorancia que finalmente lleva al rechazo social de estos pacientes, hace que sus condiciones sean desfavorables, aumenta la vulnerabilidad a la que están especialmente sometidos los niños, pues no solo son ellos los que padecen la enfermedad, sino también en la mayoría de los casos sus padres, lo que lleva a una alta prevalencia de abandono y orfandad, convirtiéndose además de un problema médico en un problema social, con todas las complicaciones

subsecuentes a falta de estimulación y de un ambiente familiar adecuado, que puede afectar a un niño en proceso de desarrollo.

Funcional: el desarrollo cognitivo y motor, es la base para el desempeño en la vida diaria y mucho más aun en el aprendizaje, desarrollo que está comprometido en el paciente VIH positivo, de manera tal que su evaluación y la aplicación de medidas terapéuticas adecuadas redundará en el beneficio de la persona.

Psicológico y Emocional: asociado a lo anteriormente planteado sobre el apoyo socio – familiar, se encuentra el componente psico-emocional, existiendo otras variables como la aceptación de la enfermedad y el hecho de sentirse enfermo, o la toma continua de medicación, que influyen en el estado psico emocional y finalmente podrían producir problemas de adaptación, depresión – ansiedad, cambios en el estado de ánimo y baja autoestima.

Terapéutico y Pragmático: las terapias anti-retro-virales han venido sufriendo modificaciones a medida que la evidencia ha ido aumentando hasta la época actual con el tratamiento "altamente efectivo", cambios y guías que han sido establecidas y se han intentado aplicar poblacionalmente, pero que no en todos los casos, por diversas circunstancias pueden llegar a ser utilizados (cambio de entidades de salud, abandono de tratamiento, resistencia a los fármacos, disponibilidad de medicamentos, acceso a los servicios de salud, entre otros). De manera tal que durante la investigación, evaluaremos pacientes con esquemas diferentes de tratamiento, en estadios distintos de enfermedad y con adherencia variable al manejo.

De la misma forma, los métodos de evaluación y seguimiento de la terapia son diferentes en los pacientes, bien por criterio medico, pero principalmente por la

variabilidad en el acceso a los recursos médicos que no es universal y equitativo en nuestro medio.

Todo lo anterior resulta en sujetos diferentes de estudio, la investigación permitirá determinar que variables del tratamiento pueden asociarse a un más bajo desempeño o deterioro en funciones neurológicas.

DEDICATORIA

A Tata quien ha estado a mi lado desde el inicio de este viaje y ha sido mi polo a tierra, mi guía, mi inspiración y mi incansable compañera, esperando que siga conmigo en esta cuesta y en todas las que están por venir.

A mi familia, mis padres y mi hermano que me han acompañado en la distancia física, pero con la cercanía espiritual.

Mis abuelos ejemplo de lucha, amor y unidad. Mis Tías, Tíos y primos; gracias por su confianza, espero no defraudarla la nunca.

Mis amigos Juan Camilo, Karen, Mauricio y Ramiro, y especialmente a mi compañero, compinche, amigo y colega Andrés Quintana gracias por sus ideas, especialmente por esta, sus opiniones y por sus criticas del orden que fueran. Han hecho que este periplo sea agradable cada día.

A la familia Salazar Sánchez, mi familia adoptiva desde el inicio.

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Álvaro Izquierdo Bello, quien ha sido y será mi mentor, su ejemplo como maestro y guía es y será invaluable en mi formación, tiene y tendrá todo mi respeto.

Al Doctor Adolfo Álvarez, mucho más que un profesor un amigo entrañable.

A la Doctora Angélica Uscategui por incasable y desinteresada labor docente

A la Doctora Luz Norela Correa por sus enseñanzas en mejores épocas

Al Doctor Carlos Medina – Malo el primer gran maestro que he conocido

Especial agradecimiento a la Doctora Tatiana Noguera Morales, son su entusiasmo su tesón y sus ganas de trabajar las que han permitido que este trabajo se lleve a cabo.

Finalmente al Doctor Gabriel Torres quien con poco tiempo hizo mucho por el desarrollo metodológico de la investigación.

CONTENIDO

RESUMEN	4
ABSTRACT.....	5
JUSTIFICACION	7
DEDICATORIA	11
AGRADECIMIENTOS	12
CONTENIDO	13
1. INTRODUCCION	16
2. PREGUNTA DE INVESTIGACION	18
3. OBJETIVO GENERAL	19
4. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	19
5. VARIABLES	20
6. CRITERIOS DE INCLUSION	22
7. CRITERIOS DE EXCLUSION	23
8. CRITERIOS DE PERDIDA	24
9. ESTRATEGIAS PARA MINIMIZAR LAS PERDIDAS	24
10. POBLACION	25
11. DEFINICION DE LA EXPOSICION	26
12. DEFINICION DE VARIABLES	27
13. HIPOTESIS	28
14. HIPOTESIS NULA	28
15. IMPACTO	29
16. USUARIOS DIRECTA O INDIRECTAMENTE AFECTADOS POR LA INVESTIGACION.....	30
17. MARCO OPERACIONAL	31
17.1 METODOLOGIA.....	31
17.2 DURACION DEL PROYECTO	32
17.3 PROCEDIMIENTOS	33
17.4 TIPO DE ESTUDIO	33
17.5 TECNICAS DE RECOLECCION DE INFORMACION	33
18. ANALISIS BIOETICO	34
19. MATERIALES Y METODOS	36
20. RECURSOS	37
21. ESQUEMA METODOLOGICO	41

22. RESUMEN EJECUTIVO	42
23. MARCO TEORICO	45
24. RESULTADOS	57
25. CONCLUSIONES	67
26. BIBLIOGRAFIA	70

1. INTRODUCCION

Con el advenimiento de la terapia anti retro-viral la infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), ha dejado de ser una enfermedad con un curso mortal, para convertirse en una patología crónica, prolongando la sobre-vida de los pacientes.

Esta mayor sobrevida a la enfermedad, ha hecho más notorias sus complicaciones y manifestaciones clínicas, siendo el sistema nervioso uno de los que más amplio espectro de alteraciones genere.

Está descrito que el VIH modifica las habilidades cognitivas y motoras de los niños afectados, encontrándose manifestaciones neurológicas amplias, que incluso al ser presenciadas por un mismo médico tratante, en dos pacientes, rara vez son las mismas.

Este comportamiento implica una serie de variables que individualmente se conjugan, dando como resultado final alteraciones globales o puntuales en el desarrollo neurológico, alteraciones que se han planteado como estáticas en pacientes que se encuentran con un adecuado tratamiento antirretroviral, para ser diferenciadas de la encefalopatía por VIH, que se define como un deterioro rápido y progresivo de las funciones mentales en pacientes sin control de la enfermedad.

Sin embargo, consideramos que entre estos dos espectros de compromiso neurológico se pueden presentar diversas alteraciones que deben ser tenidas en cuenta para optimizar la aproximación a estos pacientes y así mejorar su calidad de vida.

Buscando una mejor aproximación a esta problemática, se evaluaron las habilidades cognitivas, motoras y su posible deterioro, en niños entre 5 y 16 años de edad, positivos para virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Esta, se realizó a través de una Historia Clínica de Neuropediatría, el examen físico general y neurológico completo, la evaluación de los paraclínicos que los niños tengan previamente y los realizados durante el desarrollo del trabajo que hagan parte del seguimiento por sus médicos tratantes. Dicha evaluación, fue realizada por personal médico en proceso de especialización en Neuropediatría, bajo la supervisión de un Neuropediatra docente de la especialidad. Además se aplicó la prueba Neuropsicológica Infantil (ENI) validada para Colombia y Latinoamérica; lo cual se llevó a cabo por personal de psicología en entrenamiento en Neuropsicología y con experiencia en la aplicación de esta prueba.

La prueba será enfocada para evaluar 3 ítems específicos a razón de:

1. Función ejecutiva
2. Habilidades cognitivas
3. Habilidades escolares

2. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Es la adherencia a la terapia HAART un factor protector para el desarrollo de deterioro cognitivo y/o motor en pacientes colombianos VIH positivos entre los 5 y los 15 años a 18 meses de seguimiento?

3. OBJETIVO GENERAL

Determinar si la adherencia a la terapia HAART se relaciona con deterioro cognitivo o motor en pacientes VIH positivo.

4. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Definir qué áreas presentan mayor compromiso dentro de lo cognitivo – motor.
2. Identificar qué factores biológicos, ambientales o psicosociales son responsables de las alteraciones cognitivas y motoras en pacientes VIH positivos.
3. Determinar si los niños que están en terapia antirretroviral, presentan mejores desempeños en pruebas que miden las habilidades cognitivas y motoras que niños sin tratamiento.
4. Determinar si las características del tratamiento antirretroviral influyen en el desarrollo cognitivo y motor del paciente VIH positivo.
5. Establecer si la adherencia al tratamiento antirretroviral tiene alguna injerencia sobre el desempeño cognitivo y motor en pacientes con VIH.
6. Determinar si la presencia de familia y su apoyo al paciente, influyen en forma positiva como protector del desarrollo en las habilidades motoras y cognitivas de estos niños.

7. Identificar si determinantes biológicos de la enfermedad, como una carga viral alta y/o recuento de CD4 bajo, se correlacionan con alteración y/o deterioro del desarrollo en las habilidades motoras y cognitivas y su severidad en la población infantil infectada por VIH.
8. Crear una línea de investigación con una cohorte múltiple, para continuar el seguimiento cognitivo – motor en pacientes pediátricos con VIH.

5. VARIABLES A ANALIZAR

1. Tipo de transmisión (Horizontal o Vertical).
2. Edad
3. Estadio de la enfermedad
4. Apoyo familiar
5. Vía de nacimiento
6. Características de adaptación neonatal
7. Hospitalización neonatal
8. Lactancia materna
9. Medidas antropométricas al momento de la primera consulta
10. Medidas antropométricas actuales
11. Infecciones recurrentes
12. Carga viral
13. Recuento de CD4

14. Relación CD4/CD8
15. Esquema de tratamiento
16. Adherencia al tratamiento (Tratamiento continuo o intermitente)
17. Habilidades constructivas (construcción con palillos)
18. Habilidades constructivas (dibujo)

6. CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes con diagnóstico de VIH confirmado, con edades comprendidas entre los 5 y los 15 años.
2. Pacientes que estén escolarizados o hayan tenido algún tipo de acercamiento a la educación formal.
3. Pacientes cuyos padres o representantes legales hayan accedido a participar en el estudio, previa lectura, entendimiento y firma del consentimiento informado.
4. No tener un antecedente confirmado de enfermedades neurológicas previas y/o malformaciones congénitas del sistema nervioso central.
5. Pacientes que estén en capacidad de responder los cuestionarios realizados.

7. CRITERIOS DE EXCLUSION

1. No querer participar en el estudio.
2. Edades inferiores a los 5 años o superiores a los 16 años.
3. Pacientes que no han estado escolarizados en ningún momento de su vida.
4. Pacientes con retardo psicomotor secundario a otra patología o noxa diferente al VIH.

5. Pacientes que tengan planeado mudarse del sitio donde sean identificados en el tiempo que comprenda el estudio.
6. Pacientes con incertidumbre sobre su permanencia en el estudio.
7. Pacientes con enfermedad irreversible y potencialmente fatal diferente al VIH.
8. Antecedente de enfermedad sistémica diferente a las ocasionadas por VIH – Sida (Neumopatía, enfermedad renal, endocrinopatías, errores innatos del metabolismo, cardiopatías, cáncer no relacionado con VIH, etc.)
9. Antecedente de accidente cerebrovascular y neuroinfección, no relacionado con el VIH o trauma cráneo - encefálico severo.
10. Ausencia de laboratorios previos o durante la evaluación que valoren el estado de la infección por VIH.

8. CRITERIOS DE PÉRDIDA

1. Abandono de la cohorte de estudio.
2. Muerte.
3. Retiro voluntario.
4. Falta de colaboración con el personal evaluador.

9. ESTRATEGIAS PARA MINIMIZAR PÉRDIDAS

Durante el reclutamiento

1. Se tomaron poblaciones de pacientes preferentemente institucionalizados.
2. Se tomaron datos de los familiares o acudientes, además de los directores de la fundación y el personal encargado directamente del cuidado y seguimiento de los pacientes.
3. Se obtuvo información de pacientes para garantizar futuro seguimiento:
 - Dirección, número telefónico, email, de la institución y/o de los pacientes no institucionalizados.
 - Información de seguridad social (A que régimen pertenecen)
 - Dirección, teléfono de uno o más familiares cercanos (cuando existan)
 - Nombre, nivel de estudio, teléfono, correo electrónico de los médicos tratantes.

Durante el seguimiento.

1. Contacto periódico con los pacientes vía telefónica, visitas directas o por correo electrónico.
2. Contacto con los directores de las instituciones y personal encargado.
3. Contacto con los médicos tratantes.

10. POBLACION

Pacientes de edades comprendidas entre los 5 y los 15 años, con diagnóstico confirmado de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), escolarizados o que hayan tenido algún nivel de aproximación a la escolaridad.

Se evaluaron pacientes de diferentes centros del país, en seguimiento médico, con o sin terapia antirretroviral, con diferentes esquemas de tratamiento, independiente del estadio de la enfermedad y con acceso a servicios de salud diversos. Esta diversidad de manejo y condiciones proporcionaran las características de multiplicidad al estudio.

10.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra fue conformada por todos los pacientes VIH positivos entre las niñas y niños que viven en las instituciones que decidan participar en el proyecto o en seguimiento ambulatorio y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión descritos previamente.

10.2. CALCULO DE LA MUESTRA

Se tomaron datos de la literatura encontrándose poblaciones estudiadas bajo el esquema de compromiso neurocognitivo y VIH encontrándose cohortes que varían entre 88

pacientes el máximo encontrados en estudios en el tercer mundo, específicamente la población brasilera, hasta 274 paciente en el estudio norteamericano de alteraciones del comportamiento y VIH.

Considerando el estudio brasilero se calculo una muestra de total de 85 pacientes, mediante un modelo de regresión logística multivariada, tomando el principio de 15 eventos por variable

Realizándose una corrección por perdidas de 17 pacientes (20%).

Para una muestra total de 102 pacientes.

Se realizo una aproximación a esta muestra y finalmente se logro una muestra total de 93 pacientes que cumplieran los criterios de inclusión planeados.

11. DEFINICION DE LA EXPOSICION

- **Adherencia al tratamiento**

No existen datos en la literatura que especifique como se define adherencia al tratamiento en pacientes con VIH, sin embargo comparando los datos obtenidos en otras publicaciones sobre adherencia al tratamiento farmacológico en enfermedad cardiovascular del POISE study group, se definió adherencia al tratamiento como tomar más del 80% de la medicación.

Esta variable fue analizada mediante la evaluación de la historia clínica

- **Red de apoyo familiar**

Evaluada por historia clínica.

- **Estado clínico**

Se evaluará mediante el análisis de los recuentos de CD4 y la carga viral que el paciente ya tenga dentro del seguimiento de su enfermedad, en la historia clínica.

12. DEFINICION DE VARIABLES

Variable dependiente

- Deterioro cognitivo y/o motor

Definido mediante el Test de Evaluación Neuropsicológica Infantil ENI (definidas como ausente - leve – moderado – severo)

El test evaluará los ítems de Habilidades constructivas

Memoria, Percepción, Evocación diferida, Lenguaje, Habilidades Metalingüísticas, Lectura, Escritura, Calculo, Habilidades espaciales, Atención, Habilidades conceptuales Funciones ejecutiva.

13. HIPOTESIS

Los niños con infección por VIH presentan alteraciones progresivas y significativas que pueden ser detectadas mediante una evaluación clínica detallada y por pruebas neuropsicológicas, un adecuado control de la enfermedad podría disminuir este deterioro.

14. HIPOTESIS NULA

Los pacientes con VIH no presentan alteraciones cognitivo – motoras significativas ni deterioro, comparados con lo encontrado en la población general en la que se han validado las pruebas neuropsicológicas.

15. IMPACTO

Los resultados de este estudio pueden tener múltiples dimensiones de efecto, como ya se ha reseñado previamente, se enumeran los más importantes a continuación:

1. Permiten conocer el estado real individual y grupal del comportamiento cognitivo y motor de pacientes con VIH, en sus diferentes estadios. Además su evolución en el tiempo y factores que lo pueden modificar.
2. Servirá de base para la generación de estrategias particulares encaminadas a mejorar el desarrollo neurológico en pacientes pediátricos VIH positivos.
3. A futuro podría constituir una fuente de información , para la toma de decisiones en salud pública que permitan mejorar la calidad de vida y especialmente la adquisición de habilidades en pacientes afectados, si hubiese un deterioro progresivo.
4. Sirve de base para la realización de futuros estudios para dar un mejor seguimiento en nuestro medio, al comportamiento cognitivo y motor de poblaciones de riesgo y especialmente la afectada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

16. USUARIOS DIRECTOS O INDERECTOS POTENCIALES DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION

La investigación tiene varios beneficiarios: Los primeros serán los pacientes intervenidos, pues tendrán la oportunidad de ser evaluados por personal altamente capacitado quienes determinaran sus problemas y fortalezas, las cuales al ser comunicadas y evaluadas junto con el grupo tratante, podrán generar estrategias de mejoramiento y optimización en su manejo terapéutico y entorno.

La población general de pacientes con VIH podría verse beneficiada, pues si el estudio genera el impacto deseado, producirá cambios en la aproximación terapéutica integral y en las políticas de atención a esta población.

Los resultados finales proporcionaran al grupo investigador el reconocimiento como un grupo consolidado en la investigación clínica.

El gremio médico se beneficiaría de la información obtenida a través de la publicación que de este se genere.

17. MARCO OPERACIONAL

17.1 METODOLOGIA

Diseño

Se realizó un estudio de cohorte múltiple prospectivo con seguimiento de pacientes VIH positivos con edades entre los 5 y 15 años, agrupados dentro del programa Anhelos de vida del servicio de infectología de la Universidad del Valle a cargo de los Doctores Pío López (infectólogo pediatra) y Alexandra Sierra (pediatra) y todo su grupo de colaboradores.

Se llevó a cabo una evaluación inicial por parte de Neuropediatría y Neuropsicología y se evaluaron las variables propuestas, conjuntamente con la aplicación de la prueba ENI.

Se realizó un primer corte, el análisis de la información inicial con los resultados del desempeño cognitivo y motor de los individuos de la cohorte y adicionalmente los factores que pueden ser determinantes en la adquisición de habilidades cognitivas y motoras en los individuos estudiados, se detallan a continuación.

El segundo corte será realizado 6 meses después con la misma prueba, evaluando las mismas variables y con los resultados se hará un análisis multivariado que permita obtener el riesgo de las variables para producir alteraciones en el desarrollo cognitivo – motoras y posteriormente serán publicados, el análisis de la cohorte de forma prospectiva seguirá realizándose en futuros trabajos.

17.2 DURACION DEL PROYECTO

Enero de 2008 – Diciembre de 2012.

17.3 PROCEDIMIENTOS Y TECNICAS

1. Identificación de las cohortes de seguimiento con la selección de los individuos que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.
2. Caracterización de las cohortes.
3. Evaluación clínica neuropediátrica y paraclínica.
4. Aplicación de prueba ENI y obtención de la información.
5. Recolección y tabulación de la información; los datos obtenidos serán almacenados en una base de datos (Excel o Access).

6. Análisis bivariado

Tablas de sobrevida método de Kaplan Meier con diferencias grupales test de rango logarítmico

7. Análisis multivariado

Datos con valor de $p < 0,2$ se realizara un modelo multivariado riesgos proporcionales de Cox

8. Modelo de regresión logística

Resultados RR e intervalos de confianza 95%

Se tomara como Significativo $p < 0,05$

9. Redacción de artículo científico y publicación de resultados.

17.4 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte observacional prospectivo.

17.5 TECNICAS DE RECOLECCION DE INFORMACION

Una vez identificada la cohorte y los individuos a estudio, y realizadas las respectivas valoraciones; la evaluación de los datos de la historia clínica, el examen físico, y la revisión de paraclínicos se almacenaron en una base de datos (Excel), los resultados de la evaluación ENI fueron presentados de la forma que la prueba lo exige y como lo tiene estandarizado el servicio de neuropsicología, posteriormente estos resultados también entraron en la base de datos junto con los mencionados anteriormente.

El procesamiento y análisis se realizaron mediante los métodos anteriormente descritos.

Este proceso se realizará de la misma forma en las dos evaluaciones propuestas.

18. TIPO DE RIESGO (ANALISIS BIOETICO)

REFERENTE AL DECRETO 2164 DE 1992 Y LA RESOLUCION 008430 DE 1993

De acuerdo con la clasificación establecida en el artículo 11 del decreto 2164 de 1993 y en la resolución 008439 de 1993 del ministerio de salud.

La investigación que aquí se presenta, está clasificada como una investigación de bajo riesgo, emplea técnicas y métodos documentales y observacionales, las intervenciones realizadas en esta propenden optimizar el desarrollo cognitivo y motor mediante procedimientos utilizados por los grupos de apoyo especializados como lo son neurología y neuropsicología, no se realizarán cambios en el tratamiento seguimiento o enfoque del paciente VIH positivo, continuándose el esquema de manejo propuesto por el médico tratante.

Por otro lado el manejo de la información será estrictamente confidencial y la relación nombre de paciente con la información, será conocida solo por el investigador principal, los evaluadores tendrán que conocer los nombres de los pacientes para realizar la evaluación ENI, sin embargo sus datos y el análisis posterior no serán de conocimiento de los demás miembros del grupo, ni de terceros ajenos al estudio.

El estudio se apega a los títulos I y II. Y como establece el artículo I esta dado por la necesidad de realizar estudios en población pediátrica, pacientes con diagnóstico de VIH, con manejo antirretroviral y seguimientos de este manejo, y en su mayor parte institucionalizados en sitios de referencia para su manejo.

En cuanto al respeto y la dignidad, vale la pena aclarar que las evaluaciones solo serán realizadas a aquellos pacientes en los cuales sus padres o acudientes luego de leer

entender y firmar el consentimiento informado accedan participar en ella, adicionalmente el manejo de los datos será confidencial.

Todos los pacientes serán evaluados por personal especializado y capacitado en el manejo del paciente menor.

19. MATERIALES Y METODOS

Se recolecto una cohorte múltiple de pacientes de diferentes centros y que acuden al programa de VIH “Anhelos de Vida” en el Hospital Universitario del Valle (Cali – Colombia), de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión planteados para el proyecto.

A todos los pacientes y acudientes, o al adulto legalmente responsable del cuidado del niño/a en la institución en que estos se encuentren, se les proporciono un consentimiento informado con descripción detallada sobre las características del estudio para que estos den su aprobación de participación. La institución en caso de pacientes sin acudiente, envió la información pertinente a Bienestar Familiar o ente correspondiente.

Una vez identificada la población se inicio el estudio elaborando una historia clínica completa.

Esta se realizo por un medico graduado con entrenamiento en Neurología pediátrica y bajo la supervisión de un docente especialista en Neuropediatria.

La historia clínica hizo especial énfasis en los siguientes ítems:

- Historia prenatal: características de la gestación, numero de controles gestacionales, factores de riesgo prenatal.
- Parto: edad gestacional al momento del parto, vía del parto, adaptación neonatal.
- Desarrollo: características del desarrollo, apoyo familiar y ambiente biopsicosocial, lactancia materna.

- Tratamiento: edad de inicio del tratamiento, tratamiento recibido, tiempo de uso de tratamiento, apoyos adicionales al tratamiento antirretroviral (terapias, psicología, etc.)
- Escolarización: grado de escolaridad, tipo de institución.
- Enfermedades asociadas y requerimiento de hospitalización.
- Estado de la enfermedad, recuento de CD4 y carga viral, en aquellos pacientes que dispongan de estos.

Una vez realizada esta aproximación se realizaron las pruebas neuropsicológicas específicas con la batería de evaluación neurológica infantil (ENI), prueba que se encuentra validada internacionalmente para su aplicación en población colombiana. La evaluación se realizara específicamente buscando cuantificar las áreas de lenguaje, memoria, atención, función ejecutiva, praxias y gnosias. Estas fueron realizadas por la Dra Tatiana Noguera Psicóloga en formación de Neuropsicología

Se realizara seguimiento de esta cohorte luego de la evaluación inicial.

Los resultados de la primera evaluación se estadificaron utilizando un programa epidemiológico clínico (STATA)

Todas aquellas alteraciones encontradas fueron reportadas al personal tratante para que se tomen las medidas que puedan corregirse, adicionalmente se dio asesoramiento en el manejo de aquellas alteraciones que puedan ser solucionadas por parte de neuropsicología y neuropsicología.

6 meses después de la primera evaluación se realizara una segunda evaluación con las mismas características de la primera.

Los datos obtenidos se analizarán en un paquete epidemiológico clínico (SPSS) y se compararán en un análisis multivariado con los encontrados en la primera evaluación y se publicarán los resultados.

20. RECURSOS

TABLA 1. PRESUPUESTO GLOBAL POR FUENTES DE FINANCIACION

RUBROS	FUENTES PROPIAS	CONTRAPARTIDA	TOTAL
PERSONAL			9.600.000
EQUIPOS	2.600.000		2.600.000
MATERIALES	1.720.000		1.720.000
VIAJES	7.800.000		7.800.000
COLABORADORES	1.200.000		1.200.000
SUMINISTROS	1.000.000		1.000.000
SOFTWARE	1.000.000		1.000.000
SERV. TECNICOS	1.000.000		1.000.000
ADMINISTRACION			0
TOTAL			25.920.000

TABLA 2. DESCRIPCION DE EQUIPOS

EQUIPO	CARACTERISTICAS	JUSTIFICACION	COSTO (PESOS)
COMPUTADOR PORTATIL	Hp Pavilion TX 1320	Recolección de información análisis de datos	2.600.000
TOTAL			\$ 2,600,000

TABLA 3. DESCRIPCION DE MATERIALES

<i>MATERIAL</i>	<i>NUMERO</i>	<i>JUSTIFICACION</i>	<i>TOTAL</i>
BATERIA DE EVALUACION ENI	3	VALORACION NEUROPSICOLOGICA	\$ 840,000
TOTAL			\$1,740,000

TABLA 4. SERVICIOS TECNICOS

<i>TIPO DE SERVICIO</i>	<i>VALOR</i>
TIPOGRAFIA	500.000
MECANOGRAFIA	500.000
TOTAL	1.000.000

TABLA 5. DESCRIPCION PAPELERIA Y SUMINISTROS

<i>MATERIAL</i>	<i>VALOR</i>
PAPEL	500.000
TONNER PARA IMPRESIÓN	250.000
PASTAS ENCUADERNACION	250.000
TOTAL	1.000.000

TABLA 6. DESCRIPCION SOFTWARE

<i>SOFTWARE</i>	<i>JUSTIFICACION</i>	<i>DESCRIPCION</i>	<i>VALOR</i>
XXXXXXXXXXXXX	ESTADISTICA Y PRESENTACION		1.000.000
TOTAL			1.000.000

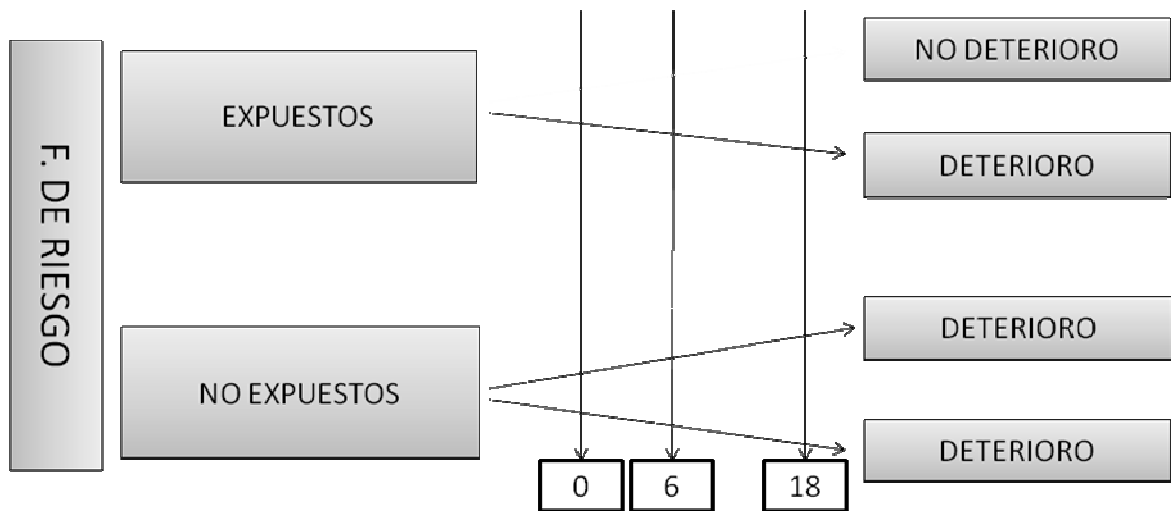
TABLA 7. DESCRIPCION DE COLABORADORES

<i>COLABORADORES</i>	<i>DESCRIPCION</i>	<i>JUSTIFICACION</i>	<i>VALOR</i>
EQUIPO DE EPIDEMIOLOGIA	PAQUETE DE SERVICIOS	PLANTEAMIENTO, EVALUACION DEL PROYECTO, ANALISIS Y RESULTADOS	1.200.000
TOTAL			1.200.000

TABLA 8. DESCRIPCION DE PERSONAL

PERSONAL	INVESTIGADORES	EJECUTORES	TOTAL
NUMERO	3	2	5
DISPONIBILIDAD	INMEDIATA	INMEDIATA	
HORAS DE TRABAJO SEMANA	10	10	10
LUGAR DE TRABAJO	UNIVERSIDAD NACIONAL	HOSPITAL UNIVERISTARIO DEL VALLE	
COSTO HORA	40.000	20.00	60.000
TOTAL 16 SEMANAS	6.400.000	3.200.000	9.600.000

21. ESQUEMA METODOLOGICO



22. RESUMEN EJECUTIVO

El desarrollo psicomotor es un proceso fundamental para el adecuado desempeño humano, y como proceso complejo esta influenciado por una gran cantidad de variables las cuales se combinan para establecer un producto final que permitirá al individuo una mejor adaptación al medio ambiente.

De esta forma desde el proceso de la concepción hasta la muerte se producen una serie de interacciones que actúan como un sistema compelo retro-alimentándose, antero-alimentándose, y finalmente generando conductas y mecanismos de adaptación que van mucho más allá de la suma de los componentes que la determinan.

Por lo anteriormente expuesto es complicado establecer que factores son más determinantes en el neurodesarrollo y que variables son indispensables para que este se dé en la forma más adecuada posible; más que decir que la infección por VIH afecta el neurodesarrollo, es necesario definir de todos los elementos implicados en el neurodesarrollo y los determinantes de este, cuales están más afectados y que factores pueden influenciar el neurodesarrollo en niños infectados con el virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

La infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), afecta niños de todos los rincones del mundo, se distribuye por igual en ambos sexos. En la edad pediátrica se presenta generalmente una forma de transmisión diferente a la del adulto, siendo la transmisión vertical la más común, sin embargo existen otras formas de

transmisión tales como: Abuso sexual, uso de sustancias inyectadas, y la asociada a la lactancia materna.

La población infantil con transmisión vertical tiene el agravante de la incubación de la enfermedad durante el embarazo y el riesgo del paso del virus a través la lactancia materna, teniéndose una gran cantidad de portadores sanos sin diagnóstico.

Adicionalmente el apoyo del grupo primario es malo, debido a que muchas familias se desintegran posterior al diagnóstico, esto nos sitúa en un ambiente donde no solo prima la parte biológica de la enfermedad si no una importante carga de sentimientos y culpas; además, esta es una enfermedad estigmatizada, debido a que sus primeras manifestaciones se registraron en hombres con prácticas homosexuales y además al mecanismo sexual como vía principal de contagio (5).

Esto crea un problema de salud pública, manifestado no solo en la parte biológica de la enfermedad sino también en el ambiente psicosocial donde se desarrollara el niño.

En 1986 el Center for Disease Control, denominó al virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (6). Sin embargo, fue en 1981, cuando se describió un síndrome en homosexuales, bisexuales masculinos y usuarios de drogas intravenosas, previamente sanos, que presentaban neumonía por *Pneumocystis carinii* y sarcoma de Kaposi (6).

Sin embargo la enfermedad neurológica causada por el VIH va mucho más allá y es un síndrome clínico que se manifiesta por diversos grados de retraso cognitivo motor y del comportamiento. Las alteraciones neurológicas en pacientes con Sida fueron inicialmente referidas en adultos en 1983. Un año después aparecieron las primeras

publicaciones sobre encefalopatía y calcificaciones ganglio-basales asociadas a Sida en niños. (2).

Actualmente se asume que las alteraciones neurológicas en niños pueden estar relacionadas con la apoptosis que por sí mismo puede expresar el VIH en el hospedero; generalmente en macrófagos y microglia. Charvi A Patel y col en 2002, demostraron la neurotoxicidad de la proteína Vpr en las células del sistema nerviosos central. (4)

La fisiopatogénia del virus está determinada por el tropismo selectivo del virus por los linfocitos T CD4 + poblaciones de monocitos-macrófagos, esto probablemente crea un reservorio para el VIH en los macrófagos fijos al tejido, disminuyendo el número y la función de las células T cooperadoras.

Como resultado se ha podido demostrar a través de autopsia de tejido cerebral que el virus del VIH posee un especial tropismo por ciertas áreas del cerebro (3), áreas que en el niño se encuentran en periodo de desarrollo y que en un momento dado su disfunción puede ser la primera manifestación de la enfermedad.

23. MARCO TEORICO

INFECCION POR VIRUS DE INMNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.

La sintomatología producida por infección por VIH – Sida es variable según el estado del infectado, pero principalmente de la edad, siendo diferente en población pediátrica con transmisión tanto vertical como no vertical y en población adulta.

En el adulto se pueden diferenciar distintas formas de infección: una aguda la cual es generalmente sintomática, una segunda forma asociada a linfadenopatías generalizadas, existe otra forma en la cual la manifestación se da asociada con patologías oportunistas, estas patologías van a ser las que más adelante causaran todas las complicaciones asociadas al VIH.

El tiempo en el que generalmente se manifiesta la primo-infección se encuentra alrededor de las 6 semanas iniciales posteriores al contagio produciendo un cuadro clínico caracterizado por malestar general, astenia, adinamia, hipertermia.

Durante este cuadro se encuentra una carga viral elevada y una gran diseminación viral generalizada, que es la que a su vez genera la respuesta inflamatoria responsable de la sintomatología

En la población pediátrica infectada por transmisión horizontal la sintomatología asociada a la infección inicial suele ser más severa, facilitando su diagnóstico temprano, una vez culmina la fase sintomática la respuesta inflamatoria se disminuye y es seguida por una fase prolongada de portador asintomático coincidiendo con la

replicación linfática del virus, se produce también una disminución en el número de CD4 y se produce un control de la replicación viral en sangre estableciendo un período de equilibrio entre el virus y el portador.

Cuando la transmisión es vertical el período asintomático es generalmente más corto pero asociado a una mayor viremia, la cual de manera gradual va disminuyendo logrando valores similares a los del adulto aproximadamente a los 5 años.

Durante la infección vertical los mecanismos de histogénesis en especial los de linfocitos T se alteran provocando un bloqueo del sistema inmunológico marcado.

De manera tal que los procesos implicados en la compleja patogénesis de la infección vertical pueden explicar el marcado compromiso de la infección en la población infantil.

La transmisión vertical es el principal mecanismo de transmisión en edad pediátrica siendo responsable de entre el 84% y 90% de los casos, este mecanismo de transmisión gestacional madre – hijo puede producirse durante cualquier estadio del embarazo.

El virus se ha detectado en líquido amniótico durante el primer y segundo semestre de gestación y en el momento de la gestación en aproximadamente 30% a 50% de neonatos infectados quedando un porcentaje alto de neonatos en quienes a pesar de estar infectados los estudios en líquido amniótico no muestran virus circulante detectable, mostrando de esta forma que la infección puede presentarse tanto en la vida intrauterina como en el momento del parto, siendo el segundo el mecanismo, por el contacto con sangre y secreciones lo que hace que este período sea considerado el de alto riesgo para la transmisión del VIH si no se toman las medidas adecuadas

Se considera que entre un 20% a un 30% de los pacientes infectados por transmisión vertical desarrollan sida en los primeros seis meses de vida.

Dentro del periodo gestacional no se ha establecido con certeza el momento de mayor posibilidad de infección, sin embargo diversos estudios coinciden en que las semanas 8 a 15 podrían ser las más vulnerables en transmisibilidad, la tasa de transmisión vertical no está bien establecida, principalmente por la dificultad de establecer el diagnóstico preciso de infección por el VIH en la infancia, adicionalmente la tasa de mortalidad neonatal y en el primer año de vida es alta y en muchos de estos casos no se pueden contabilizar fácilmente el estado como de infectados o no infectados, este diagnóstico solo se puede realizar cuando las manifestaciones clínicas e inmunológicas son características del sida o con un test positivo para el virus.

Las agresivas estrategias de prevención de transmisión vertical aplicadas mundialmente han logrado reducir este flagelo, gracias al uso profiláctico de fármacos antiretrovirales durante la gestación y en las primeras seis semanas de vida extrauterina, así como con la cesárea electiva alcanzando niveles de transmisión que varían entre el 7% y 40% en estudios prospectivos en distintos países, con estudios poblacionales trasversales que muestran tasas de entre e, 13% y 33%.

De lo anterior se deriva que el diagnóstico de la infección por VIH debe realizarse de forma precoz y con controles estrictos durante el embarazo para poder empezar el uso de terapia antirretroviral prontamente, profilaxis para infecciones oportunistas y terapia

más agresiva para infecciones bacterianas y fúngicas, recomendar el parto por cesárea y contraindicar la lactancia materna

La proporción de mujeres infectadas anualmente por VIH ha ido en incremento, especialmente en población adolescente, con embarazos no planeados, con mala aceptación familiar, y con pobre seguimiento médico gestacional, esto adicionando a políticas de salud con recursos limitados y pobre acceso a los sistemas de salud, hacen que la meta clave del diagnóstico prenatal se vea considerablemente limitada, imposibilitando los beneficios asociados a un adecuado manejo gestacional que pueden llegar incluso a impedir completamente la transmisión vertical

Existen distintos métodos de diagnóstico temprano de la enfermedad entre estos se encuentran el ensayo inmunoenzimático ligado a enzima (ELISA) y el *western blot*. Y aunque una prueba Elisa positiva en el periodo neonatal no confirma el diagnóstico si funciona como un tamiz adecuado para determinar que pacientes deben continuar seguimiento, y más aun aquellos test positivos aun después de los meses 15 a 18, se consideran como diagnóstico para infección.

Otro método diagnóstico con una gran sensibilidad y especificidad es el cultivo viral con un 100% de especificidad independiente de la edad del afectado. El cultivo es una prueba especialmente útil en los primeros días de vida cuando los niveles de inmunoglobulinas maternas dificultan el diagnóstico, la sensibilidad de esta prueba para el aislamiento viral varía entre un 40% a 50% en el periodo neonatal, 70% en el primer

trimestre elevándose hasta más del 95% luego de los 6 meses, con una especificidad del 100%

La capacidad de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para identificar y amplificar porciones específicas de un agente infeccioso, ha mostrado grandes ventajas en la detección de la enfermedad, por tratarse de un estudio rápido y principalmente sin interferencias en su análisis por anticuerpos maternos. Sin embargo en el periodo neonatal el número de células mononucleares analizadas en el momento de la toma de la muestra hacen la interpretación de sus resultados sea más limitada, considerando que la viremia de la infección neonatal es generalmente mas baja que la de la primo infección por transmisión horizontal.

MECANISMOS DE LESION EN SISTEMA NERIVIOSO CENTRAL

El sistema nervioso central se encuentra especialmente afectado en la infección por VIH siendo el cerebro especialmente un santuario para la replicación viral, en particular a edades tempranas del desarrollo; histopatológicamente se han encontrado replicación viral no solo en el sistema monocito macrófago, además, la microglía y las células del sistema gigante celular sirven como reservorio y ambiente para la replicación viral. Las células gliales tanto astrocitos como oligodendrocitos se también afectan en forma significativa en la infección viral

La ruta de invasión primaria al sistema nervioso central en la población pediátrica no ha sido aun definida claramente, se postulan como posibles mecanismos de penetración la

vía hematogena directa asociado al paso de monocitos y macrófagos desde la sangre periférica, una evidencia de este mecanismo es la clasificación gangliobasal aislada que se encuentra de forma habitual en neuroimágenes de pacientes pediátricos, otro mecanismo de invasión es el paso como virus libre a través de los plexos coroideos o de las células endoteliales.

Los estudios iniciales sugirieron que el VIH infectaba directamente las células de origen mesodérmico (macrófagos, microglía y células gigantes multinucleadas), sin embargo se disponía de pocos datos sobre la infección de las células de origen neuroectodérmico (oligodendrocitos, astrositos y neuronas procesadoras de información). Actualmente se considera que las lesiones oligodendrocíticas, astrocíticas y neuronales ocurren durante la infección del cerebro de los niños por el VIH y que están inducidas por macrófagos infectados mediante varios mecanismos de neurotoxicidad.

ESTADIFICACION DE LA INFECCION POR VIRUS VIH.

P0	Infección indeterminada, no es posible determinar si la seropositividad es activa o pasiva. Ocurre en niños con menos de 18 meses de vida, hijos de madres VIH+, que pueden ser seropositivos debido a la transferencia pasiva de anticuerpos durante la vida intrauterina.
P1	Infección asintomática el paciente infectado todavía no ha desarrollado las manifestaciones clínicas de la enfermedad.
P2	Infección sintomática, paciente tiene el virus y presenta síntomas que varían, de manifestaciones inespecíficas a compromiso multiorgánico.

ESTADIFICACIONE EN MENORES DE 13 ANOS.

P0	Infección indeterminada	
P1	Infección asintomática	<p>A inmunológicamente normal</p> <p>B Inmunológicamente anormal</p> <p>C Inmunológicamente no evaluado</p>
P2	Infección sintomática	<p>A Hallazgos inespecíficos</p> <p>B Enfermedad neurológica progresiva</p> <p>C Neumonía intersticial linfocítica</p> <p>D Enfermedades infecciosas secundarias</p> <p style="padding-left: 40px;">D1 Infecciones oportunistas</p> <p style="padding-left: 40px;">D2 Infecciones bacterianas graves recurrentes</p> <p style="padding-left: 40px;">D3 Otras enfermedades infecciosas</p> <p>E Neoplasias secundarias</p> <p style="padding-left: 40px;">E1 Sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin o linfoma cerebral primario</p> <p style="padding-left: 40px;">E2 Otras neoplasias</p> <p>F Otras enfermedades posiblemente debidas al VIH</p>

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Existen diversos mecanismos por los cuales un paciente infectado por VIH puede tener compromiso neurológico, estos sin embargo pueden dividirse en 2 categorías, los

ocasionados por la afección viral directa sobre el sistema nervioso central y la causada por patologías asociadas a la infección y efecto secundario de la medicaciones antirretrovirales.

A continuación se describirán las ocasionadas por la infección viral directa, pues es la que incumbe al objetivo de este estudio.

ENCEFALOPATÍA SECUNDARIA O ASOCIADA A VIH

El virus de inmunodeficiencia humana posee un especial tropismo por el sistema nervioso central, además de ser más neurotrópico en edades tempranas de vida, esta característica está relacionada con la gran heterogeneidad del virus y adicionalmente sujeta a gran variabilidad interindividual pudiendo producir diferentes manifestaciones de acuerdo con el periodo maduracional y la etapa del neurodesarrollo en que se produzca la infección.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ENCEFALOPATÍA

Los criterios diagnósticos de encefalopatía por el VIH en población infantil fueron definidos en 1991 por los *Aids Clinical Trials Groups (ACTG)*, dependientes del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos.

Encefalopatía: uno de los siguientes criterios en un niño infectado, previamente sin alteraciones neurológicas.

Encefalopatía progresiva: dos o más criterios en un niño infectado con examen neurológico previo anormal.

1. Disminución de crecimiento cerebral persistente durante dos meses y expresado como:
 - a) Retraso en el crecimiento del perímetro craneal
 - b) Atrofia progresiva en las neuroimagenes
2. Retraso en la adquisición de las funciones psicomotoras propias de la edad, persistente durante un mes.
3. Demostración clínica de disfunción neurológica persistente durante un mes expresada como:
 - a) Alteración motora progresiva
 - b) Alteraciones del comportamiento psicomotor en lactantes menores de 6 meses.

ENCEFALOPATIA ESTATICA

Con el advenimiento de la terapia altamente efectiva las complicaciones neurológicas asociadas a VIH han disminuido, de manera tal que se ha logrado caracterizar la encefalopatía estática como una forma de compromiso en sistema nervioso central con características deferentes a la encefalopatía progresiva, en este síndrome las manifestaciones son leves y como su nombre lo indica no progresan a lo largo de meses o años. Dentro de las manifestaciones más frecuentes en la encefalopatía estática se pueden destacar: retraso en el desarrollo psicomotor, compromiso motor grueso puntual y no progresivo, alteraciones cognitivas leves, compromiso motor fino y del lenguaje, trastornos no específicos del aprendizaje. Las crisis epilépticas son otro hallazgo que puede presentarse en estos pacientes, estas son generalmente de características focales,

pero que deben servir como alarma para la búsqueda de una lesión en sistema nervioso central asociada al VIH como causa de crisis secundarias.

Un inconveniente frecuente en el diagnóstico de encefalopatía estática son sus diferenciales, especialmente por los antecedentes de riesgo pre y perinatal, debido a que muchos de estos niños han sido expuestos a fármacos, alcohol o drogas ilícitas durante el embarazo, así como agentes patógenos asociados a la infección que pueden oscurecer el diagnóstico, en estos casos un enfoque adecuado del paciente con historia clínica y paraclínicos podría ser útil para esclarecer la etiología del cuadro.

Las neuroimágenes de estos pacientes pueden arrojar datos difusos de pérdida de volumen cortical, o alteraciones no específicas en la mielinización, sin que se encuentren lesiones focales u ocupantes de espacio.

Otro parámetro importante en la evaluación de estos pacientes lo constituyen las evaluaciones de neurodesarrollo y neuropsicología detalladas y validadas que podrían situar al paciente dentro de una edad neurológica, y delimitar las características de sus alteraciones.

ENCEFALOPATIA PROGRESIVA

En países del tercer mundo especialmente, esta es la presentación pediátrica más común afectando entre el 30% al 50%, con un pronóstico vital y funcional negativo.

La característica principal es una alteración en el neurocomportamental con mala adquisición en los parámetros del desarrollo para la edad, así como una regresión en sus parámetros, con pérdida de los hitos ya adquiridos, estos pacientes particularmente muestran deterioro progresivo en especial desde el punto de vista motor grueso y fino,

con compromiso de la vía piramidal y en ocasiones compromiso gangliobasal asociado. El déficit comienza comprometiendo motoramente el sistema musculoesquelético distal con hipertonía, hiperreflexia y clonus y finalmente espasticidad.

La microcefalia forma parte fundamental del cuadro clínico, evidenciada por un lento crecimiento del perímetro cefálico.

Otro hallazgo frecuente son las alteraciones sensitivo motoras generalmente en pacientes por encima de los seis meses de edad, hallazgo que posteriormente se va a asociar a signos de espasticidad con opistótonos y alteraciones marcadas del tono muscular, sensibilidad marcada a estímulos externos, persistencia de reflejos primitivos e hiperplexia. La cuadriparesia espástica podría confundirse con la causada como secuela de encefalopatía hipóxica perinatal grave, haciendo necesario en muchas ocasiones establecer un diagnóstico diferencial con parálisis cerebral infantil.

En adolescentes y niños mayores los síntomas principales son las alteraciones del comportamiento, cognitivas, memoria, función ejecutiva y motoras, siendo frecuentes las consultas por alteraciones del aprendizaje y la socialización. Al examen mental y neurológico son comunes los signos de liberación frontal, así como bradicinesia, incoordinación motora, hiperreflexia e hipertonía

Los problemas psiquiátricos son frecuentes en esta población encontrándose frecuentemente sintomatología bipolar, o unipolar con predominio depresivo y en

algunas ocasiones psicosis aguda, irritabilidad, labilidad emocional y cambios en el comportamiento social.

Puede existir una presentación con evolución en meseta, la cual es menos frecuente, con periodos de deterioro seguidos de estabilización e incluso recuperación que pueden ser confundidos con encefalopatía estática. Este tipo de comportamiento se asocia con una progresión más lenta y ocasionalmente retardo mental, lo que puede llevarla a confundir con encefalopatía progresiva, tiene además, un pronóstico menos desfavorable que la encefalopatía progresiva propiamente dicha.

ALTERACIONES NEURORADIOLOGICAS

TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA

- Atrofia cortical
- Calcificaciones en los núcleos de la base
- Disminución en los índices de atenuación de sustancia blanca

RESONANCIA NUCLEAR MAGNETICA

- Atrofia cortical
- Lesión en los ganglios basales con disminución de la señal T2
- Lesión en la sustancia blanca con aumento de la señal T2.

24. RESULTADOS

93 niños y niñas con diagnóstico de VIH fueron incluidos en el estudio. La totalidad de la población es procedente del programa “Anhelos de Vida” del Hospital Universitario del Valle (Cali, Colombia) Esta población está conformada por pacientes procedentes de la mayoría de municipios del Valle del Cauca, así como de pacientes que han sido remitidos de otras partes del país para su institucionalización en alguno de los centros especializados en niños con VIH del valle del cauca.

De los 93 pacientes evaluados 47 (50,5%) son del género masculino ver figura 1. El rango de edad fue de 5 a 15 años con un promedio de 9,18 años (desviación estándar 2,76) y mediana de 10 años, en la Figura 2 se discrimina la distribución por edad de la población.

Figura 1. Distribución población por género

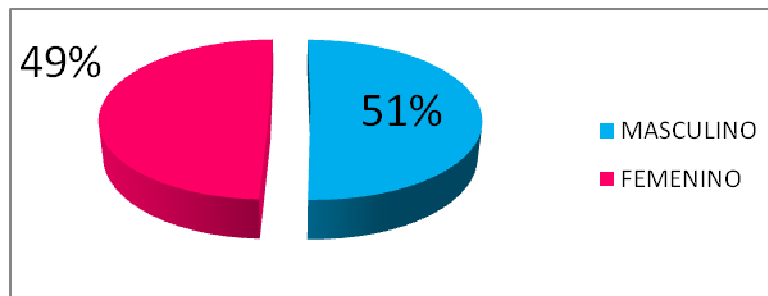
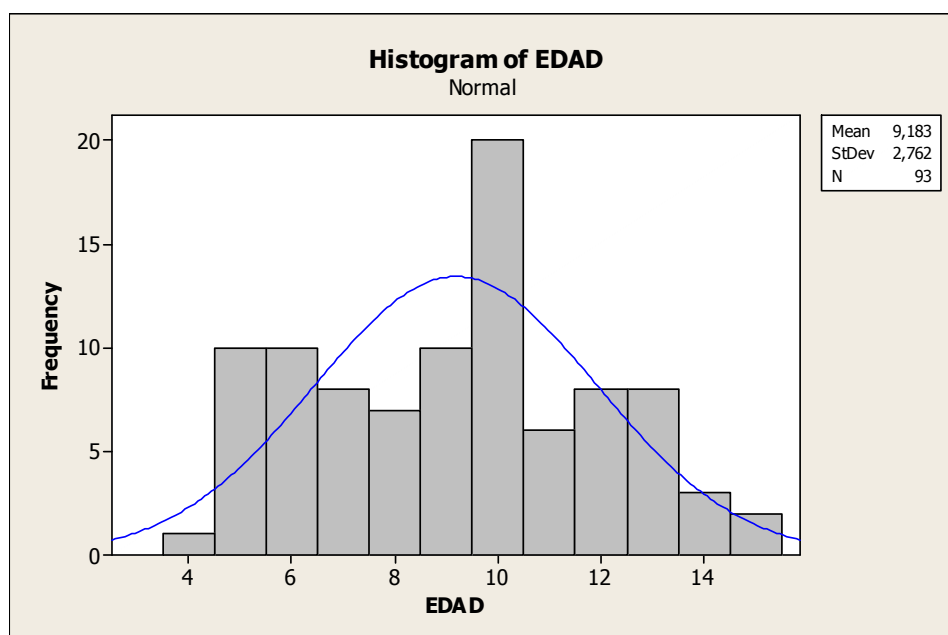
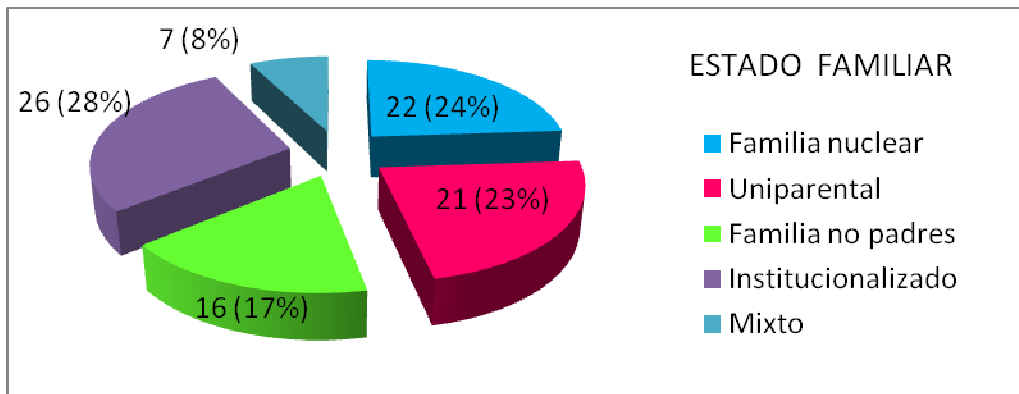


Figura 2. Distribución población por edad



Se valoro el estado familiar de los pacientes encontrándose 26 pacientes (28,26%) institucionalizados, seguidos por 22 pacientes (23,91 %) que cuentan con una familia nuclear(padre y madre), 21 (22,83%) con familias uniparenterales(solo padre o solo la madre) y 7 pacientes (7,61%) tienen un estado familiar mixto (convivencia tanto con familia como en instituciones de forma intermitente). Figura 3.

Figura 3. Distribución del estado familiar de la población



En cuanto al estadio de VIH se encontró que 48 (51,61%) pacientes se encontraban en estadio 3 de VIH al momento de la evaluación, lo cual se relaciona con el conteo de CD4 el cual fue menor de 200 en 50 pacientes (53,76%). En las figuras 4 y 5 se detalla la distribución de la población según el estadio de VIH y su recuento de CD4 respectivamente.

Figura 4. Distribución de la población según estadio de VIH

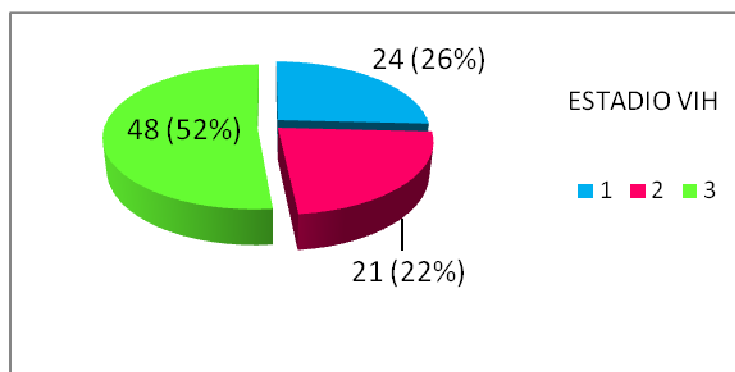
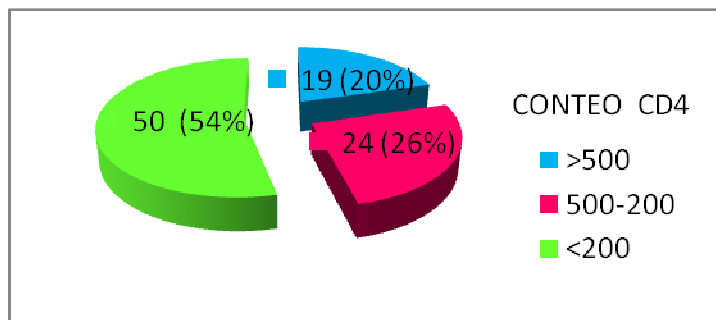
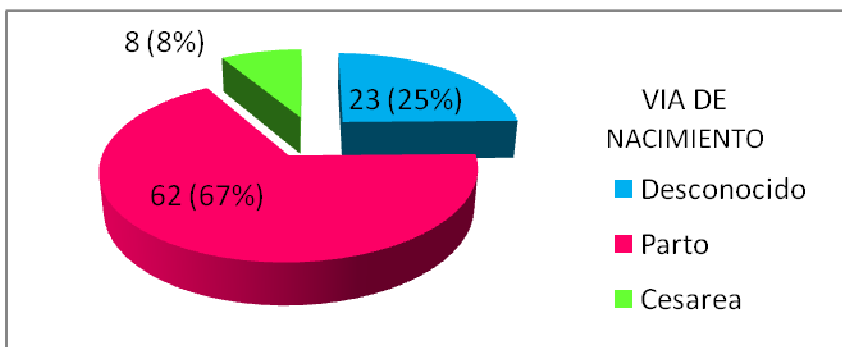


Figura 5. Distribución de la población según conteo de CD4



El 86% de pacientes son hijos de madres VIH (+) y la mayoría nacieron por parto vaginal 62 (67%) (Figura 6)

Figura 6. Distribución de la población según vía de nacimiento.



En cuanto a desarrollo cognitivo hasta la fecha se ha realizado la prueba de evaluación neuropsicologica ENI (Evaluacion Neuropsicologica Infantil) a 70, niños proyectandose terminar la evaluacion en el mes de febrero del 2010. Los resultados de la prueba fueron tabulados en las tablas postuladas a continuacion en 3 sub grupos a razon:

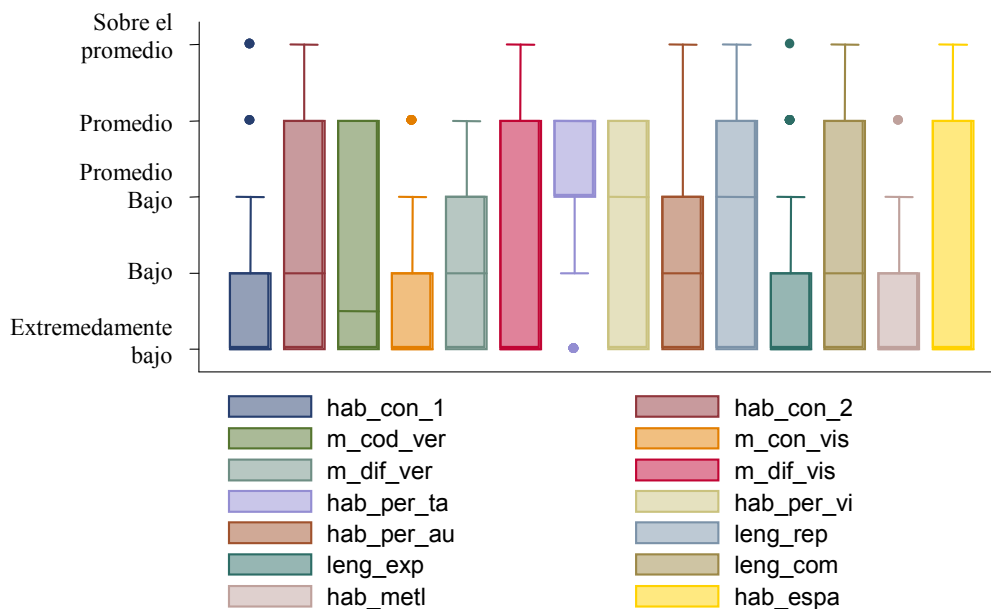
- Habilidades cognitivas
- Funcion ejecutiva
- Habilidades consturccionales

Los reportes arrojaron que con excepcion de algunos casos puntuales, todos los pacientes puntuaron entre promedio y extremadamente bajo.

La primera parte de la prueba evaluó las habilidades cognitivas de los pacientes afectados, los resultados mostraron que la mediana de los pacientes presento desempeño entre bajo y extremadamente bajo.

De las subpruebas realizadas, las que más bajos resultados mostraron fueron habilidades construccionales (construcción con palillos), memoria de procesamiento visual, lenguaje expresivo y habilidades metalinguísticas. Todas estas pruebas con medianas poblacionales puntuando como extremadamente bajo

Figura 7. Desempeño en las pruebas de habilidades cognitivas



Para el análisis de los datos se agruparon los datos correspondientes a los resultados de promedio bajo, promedio y sobre el promedio correspondientes a los percentiles 5% y mayor a 100% como una variable y se compararon con los resultados bajo y extremadamente bajo, correspondientes a percentiles inferiores al 5%. Estos se compararon con las variables demográficas de los pacientes, especialmente con la adherencia a la terapia HAART como se planteó en el objetivo principal de la investigación.

Mediante un análisis bivariado se compararon los resultados de pruebas de habilidades construccionales y memoria de codificación visual, seleccionadas como las pruebas de menor desempeño y se compararon con las características de la población a razón de edad, sexo, estadio de la infección por VIH, número y severidad de infecciones recurrentes, recuento de CD4 en el último año, adherencia al tratamiento HAART, parto por cesárea, características antropométricas actuales, perímetro cefálico al momento de

la primera consulta, peso al momento de la primera consulta, características de la red de apoyo familiar.

Con estas variables se buscaba establecer cuál mostraba un factor de riesgo o un factor protector de presentar bajo desempeño en las pruebas realizadas.

Estas mismas variables, se compararon con los resultados obtenidos en las pruebas de función ejecutiva y habilidades escolares.

Tabla 9. Características demográficas, condición de la enfermedad y antecedentes de acuerdo a la presencia de alteraciones en las habilidades construccionales

Variable	Puntaje bajo * [n = 59]	Déficit mínimo ^ψ [n = 11]	OR/Δ (IC 95%)	P
Edad [media (DE)]	9.3 (2.6)	10.4 (2.7)	1.1 (-0.6, 2.8)	0.1
Masculino	30 (49)	4 (36)	0.6 (0.1, 2.6)	0.52
SIDA estadio C	28 (47)	9 (81)	0.2 (0.1, 1.1)	0.04
Infecciones recurrentes	8 (89)	1 (11)	1.5 (0.1, 76)	0.99
CD4 < 15% en el último año	30 (50)	8 (72)	0.4 (0.1, 1.8)	0.21
Mala adherencia a HART	26 (46)	2 (18)	3.9 (0.7, 39.5)	0.1
Cesárea	2 (5)	3 (42)	0.06 (0.004, 0.8)	0.01
Antropometría actual p<1%	10 (17)	1 (9)	2 (0.2, 97)	0.68
Perímetro cefálico p<1%	23 (44)	5 (45)	0.9 (0.2, 4.4)	0.99
Peso p<1%	18 (30)	2 (18)	2 (0.3, 20)	0.49
Vive con familia	36 (62)	4 (36)	2.8 (0.6, 14)	0.18

* Bajo y extremadamente bajo para la edad

^ψ Déficit mínimo o sin déficit

El análisis mostro una distribución equitativa en los grupos comparados, sin que se encuentren diferencias significativas en los subgrupos evaluados, en los resultados de habilidades motoras entre el desempeño bajo (definido como resultados por debajo del promedio y extremadamente bajo) y un déficit mínimo (resultados promedio y sobre el promedio) sin embargo si hay una tendencia estadística, evidenciando un elemento protector de la adherencia a la terapia HAART a evitar el deterioro en habilidades construccionales, mostrando que el 46% de los niños con desempeño bajo y extremadamente bajo tenían una mala adherencia al tratamiento, comparados con un 17% de niños con mala adherencia que mostraron un déficit mínimo, con un OR de 3.6 . Además se encontró que el 5% de los pacientes con mal desempeño habían nacido por cesárea, comparado con un 42% de pacientes que habiendo nacido por cesárea presentan un desempeño adecuado.

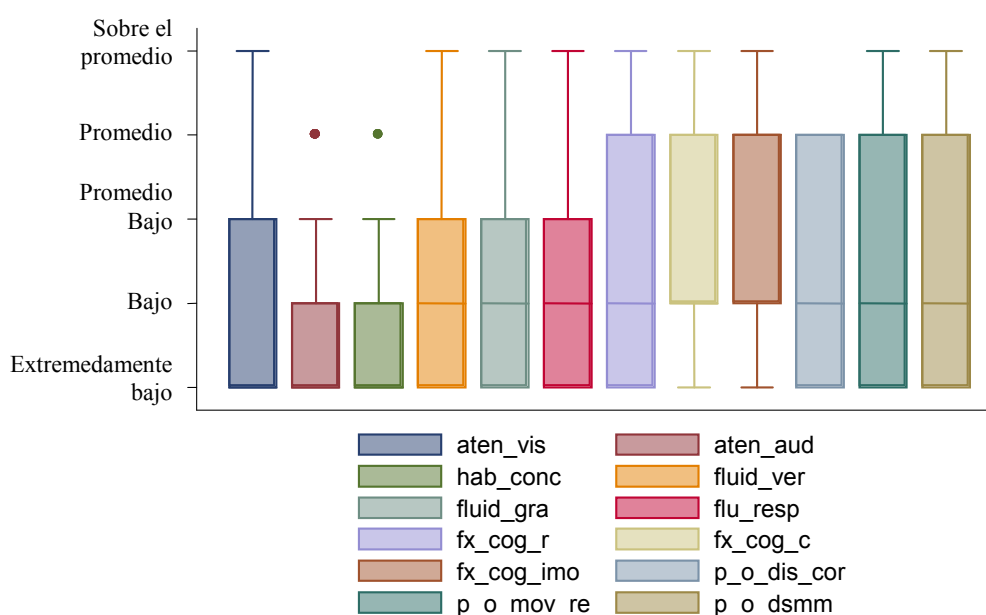
Tabla 10. Características demográficas, condición de la enfermedad y antecedentes de acuerdo a la presencia de alteraciones en la prueba de memoria de configuración visual

Variable	Puntaje bajo * [n = 53]	Déficit mínimo ^ψ [n = 17]	OR/ Δ (IC 95%)	P
Edad [media (DE)]	9 (2.6)	10.7 (2.5)	1.6 (0.2, 3.1)	0.01
Masculino	31 (58)	6 (35)	2.6 (0.7, 9.7)	0.16
SIDA estadio C	26 (49)	11 (64)	1.7 (0.5, 6.6)	0.4
Infecciones recurrentes	7 (13)	2 (11)	1.1 (0.1,12)	0.99
CD4 < 15% en el último año	27(51)	11(64)	0.5(0.1,1.9)	0.40
Mala adherencia a HART	24(48)	4(23)	3(0.7,14)	0.09
Cesárea	0%	1(100)	0.3(0.1,1.3)	0.07
Antropometría actual p<1%	10(18)	1(5)	3.7(0.45,171)	0.27
Perímetro cefálico p<1%	35(74)	12(75)	0.9(0.1,4)	0.99
Peso p<1%	17(32)	3(17)	2.2(0.5,13)	0.35
Vive con familia	20(38)	9(52)	0.6(0.1,1.9)	0.39

El análisis de pruebas de memoria visual mostro de la misma forma una tendencia estadística donde la buena adherencia a la terapia HAART evidenciaba un mejor desempeño en la prueba, mostrando que el 48% de los pacientes con mal desempeño tenía una mala adherencia al tratamiento comparados con un 23% quienes con un desempeño adecuado no tenían buena adherencia al tratamiento.

La muestra de pacientes no es suficientemente amplia como para determinar que el nacimiento por cesárea sea un factor protector que evite un mal desempeño en memoria de codificación visual.

FIGURA 8. Desempeño en las pruebas de función ejecutiva



Los resultados en las pruebas de función ejecutiva mostraron un desempeño bajo en la mayoría de los pacientes con medianas que se encontraban entre resultados bajos y extremadamente bajos, siendo la atención auditiva, las habilidades construccionales y la atención visual las que menor desempeño global mostraron.

Los análisis de las pruebas particulares de atención auditiva y habilidades construccionales mostraron una tendencia estadística donde la mala adherencia a la terapia HAART se relacionaba con malos resultados en las pruebas, así como una tendencia estadística en la que el nacimiento por cesárea se mostraba como un factor protector para presentar un mal desempeño, estos datos aunque no evidencian valores estadísticamente significativos si muestran tendencias estadísticas, además de plausibilidad biológica y de reproductibilidad encontrada por tendencias similares en las demás pruebas.

Como diferencia respecto a las demás pruebas se encontró que de los pacientes con SIDA en estadio C un mayor porcentaje tenían bajos puntajes en pruebas de atención auditiva (56%) mientras el porcentaje de pacientes con SIDA estadio C con déficit mínimo en las pruebas de atención auditiva era menor (20%) mostrando que el sida en estadio C es un factor de riesgo para tener bajos puntajes en atención auditiva. (Tablas 3 y 4)

Tabla 3. Características demográficas, condición de la enfermedad y antecedentes de acuerdo a la presencia de alteraciones en atención auditiva

Variable	Puntaje bajo * [n = 58]	Déficit mínimo ^ψ [n = 10]	OR/Δ (IC 95%)	P
Edad [media (DE)]	9.3 (2.6)	10.3 (3.1)	0.9 (-0.9, 2.7)	0.16
Masculino	31 (53)	5(50)	1.1(0.2, 5.5)	0.99
SIDA estadio C	33(56)	2 (20)	5.2(0.9, 54)	0.04
Infecciones recurrentes	9(15)	0%	0.7 (0.2, 3,2)	0.21
CD4 < 15% en el último año	34(58)	4 (40)	0.4 (0.1, 1.8)	0.23
Mala adherencia a HART	26 (46)	2 (22)	3 (0.5, 31)	0.28
Cesárea	3 (7.1)	2 (40)	0.2(0.02,3.4)	0.17
Antropometría actual p<1%	10 (17)	1 (10)	1.8 (0.2, 90)	0.99
Perímetro cefálico p<1%	38 (73)	7 (77)	0.7 (0.1, 4.7)	0.99
Peso p<1%	18 (31)	2 (20)	1.8 (0.3, 18.9)	0.71
Vive con familia	25 (44)	3 (30)	1.8 (0.3, 11.9)	0.5

* Bajo y extremadamente bajo para la edad

^ψ Déficit mínimo o sin déficit

Tabla 4. Características demográficas, condición de la enfermedad y antecedentes de acuerdo a la presencia de alteraciones en habilidades construccionales

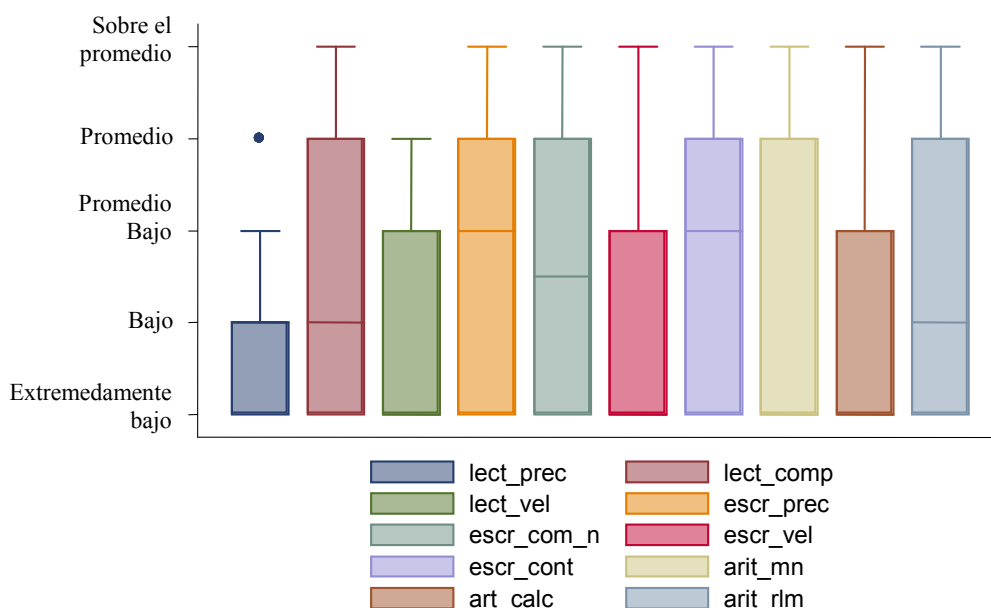
Variable	Puntaje bajo * [n = 58]	Déficit mínimo ^ψ [n = 10]	OR/Δ (IC 95%)	P
Edad [media (DE)]	10.2 (2.9)	9.4 (2.6)	0.8 (-1, 2.6)	0.19
Masculino	31 (53)	5(50)	1.1(0.2, 5.5)	0.99
SIDA estadio C	32(55)	3 (30)	2.8(0.5, 18)	0.18
Infecciones recurrentes	9(15)	0%	0.7 (0.2, 3,2)	0.21
CD4 < 15% en el último año	34(58)	4 (40)	2.1(0.4, 11)	0.31
Mala adherencia a HART	26 (46)	2 (25)	2.5 (0.3, 27)	0.44
Cesárea	4(9)	1 (16)	0.5 (0.03, 29)	0.48
Antropometría actual p<1%	11 (19)	0 0%	0.9(0,2, 3.7)	0.14
Perímetro cefálico p<1%	37 (71)	8 (88)	0.3 (0.01,2.6)	0.25
Peso p<1%	17 (29)	3 (30)	0.9 (0.2, 6.4)	0.99
Vive con familia	23 (39)	5 (55)	0.5 (0.1, 2.7)	0.47

* Bajo y extremadamente bajo para la edad

^ψ Déficit mínimo o sin déficit

Los resultados en habilidades escolares mostraron igualmente que la mayoría de los pacientes evaluados tenían desempeño por debajo del promedio, con medianas en rangos extremadamente bajos especialmente en las sub pruebas específicas de precisión lectora, velocidad lectora, y cálculo aritmético (figura 9)

Figura 9. Desempeño en habilidades escolares



La evaluación específica de las subpruebas de precisión lectora y cálculo aritmético mostraron que en pacientes con una mala adherencia a la terapia HAART los resultados en las subpruebas eran más bajos especialmente en la prueba de “cálculo aritmético” en la cual se encontró que 56% de pacientes con una mala adherencia a la terapia HAART tenían desempeño bajo mientras que de los pacientes con mala adherencia solo un 16% puntuaron con desempeño en rango de déficit mínimo el OR fue de 6 y el valor de p de 0,006 (Tablas 5 y 6)

Tabla 5. Características demográficas, condición de la enfermedad y antecedentes de acuerdo a la presencia de alteraciones en precisión lectora

Variable	Puntaje bajo * [n = 52]	Déficit mínimo ^ψ [n = 17]	OR/Δ (IC 95%)	P
Edad [media (DE)]	9 (2.6)	11 (1.8)	2(0.5,3.4)	0.003
Masculino	26(50)	7(41)	0.7(0.2,2.4)	0.58
SIDA estadio C	25 (48)	11(56)	0.5(0.1, 1.7)	0.27
Infecciones recurrentes	7(13)	2(11)	1.1 (0.2, 12)	0.99
CD4 < 15% en el último año	28(53)	10(58)	0.8 (0.2, 2.8)	0.78
Mala adherencia a HART	23 (47)	5 (29)	2.1 (0.5, 8.8)	0.26
Cesárea	2 (5.2)	3 (23)	0.2 (0.01, 1.9)	0.1
Antropometría actual p<1%	11 (21)	0%	1.5 (0.4, 6)	0.05
Perímetro cefálico p<1%	35 (74)	11(74)	1 (0.2, 4.5)	0.99
Peso p<1%	17 (32)	3 (17)	2.2 (0.5, 13)	0.35
Vive con familia	22 (43)	6 (35)	1.3 (0.4, 5.3)	0.77

* Bajo y extremadamente bajo para la edad ^ψ Déficit mínimo o sin déficit

Tabla 6. Características demográficas, condición de la enfermedad y antecedentes de acuerdo a la presencia de alteraciones en cálculo aritmético

Variable	Puntaje bajo * [n = 58]	Déficit mínimo ^ψ [n = 10]	OR/Δ (IC 95%)	P
Edad [media (DE)]	9.2 (2.6)	10.4 (2.5)	1.2 (-0.1, 2.6)	0.04
Masculino	27 (56)	9(47)	1.4(0.4, 4.7)	0.59
SIDA estadio C	24(50)	10 (52)	0.9(0.2, 2.9)	0.99
Infecciones recurrentes	8(16)	1(5)	3.6 (0.4,168)	0.42
CD4 < 15% en el último año	27(56)	9 (47)	1.4 (0.4,4.7)	0.59
Mala adherencia a HART	25 (54)	3(16)	6(1.3, 35)	0.006
Cesárea	2 (5)	2(15)	0.3 (0.02,5)	0.28
Antropometría actual p<1%	9 (18)	2(10)	1.9 (0.3, 20)	0.71
Perímetro cefálico p<1%	29 (69)	17(97)	0.1 (0.1,1)	0.04
Peso p<1%	13(27)	7(37)	0.6(0.2, 23)	0.3
Vive con familia	19(40)	8(42)	0.9 (0.2, 3.2)	0.99

* Bajo y extremadamente bajo para la edad ^ψ Déficit mínimo o sin déficit

25. CONCLUSIONES

La adecuada adherencia a la terapia HAART definida como la toma de más del 80% de la medicación funciona como un factor protector de deterioro cognitivo especialmente en las áreas de cálculo aritmético, atención auditiva, habilidades construccionales y memoria visual.

La gran mayoría de los pacientes afectados muestran marcado deterioro cognitivo en todos los ítems evaluados, con resultados que puntuaron entre promedio bajo – bajo y extremadamente bajo.

En las habilidades escolares existe un desempeño entre bajo y extremadamente bajo en las sub-pruebas de precisión y velocidad de lectura, velocidad de escritura, secuenciación numérica y cálculo aritmético.

Las pruebas de función ejecutiva mostraron desempeños bajos y extremadamente bajos con mayor compromiso en memoria visual, lenguaje expresivo y habilidades metalingüísticas.

En la evaluación de habilidades cognitivas se encontró un peor desempeño en las áreas de atención auditiva y habilidades construccionales.

Las variables biológicas de la enfermedad no mostraron tener un impacto significativo en los resultados obtenidos en cada una de las pruebas.

Las diferencias socio-familiares de los niños evaluados no mostraron tener impacto en el neurodesarrollo de los pacientes.

Los pacientes que nacieron por cesárea mostraron una tendencia estadística a presentar mejores resultados en las pruebas evaluadas, sin embargo el tamaño reducido de la muestra no permite dar conclusiones categóricas a este respecto.

No se encontraron diferencias en el desempeño cognitivo entre pacientes que vivan con una familia y los que estaban institucionalizados.

La evaluación de la historia de los pacientes arrojó que la gran mayoría de estos tuvieron una mala atención durante el embarazo, con pocos pacientes sometidos a protocolo de cesárea y medicación durante el parto.

Se encontró que no hay una diferencia de sexos entre los pacientes afectados.

Los recuerdos de CD4 y la carga viral no mostraron ser variables que afecten el neurodesarrollo de los pacientes afectados.

La mayoría de los pacientes afectados presentaron un peso y talla bajos para la edad.

26. BIBLIOGRAFIA

1. L.A Zorny. Encefalopatía En Niños Con Infección Por Virus De La Inmunodeficiencia Humana De Transmisión Vertical. *Revneurol.* 2006; 42(12): 743-753.
2. Dane (Departamento Nacional De Estadística) Colombia Una Nación Multicultural. 2006.
3. P. Sharp, M. Shaw Simian Immunodeficiency Virus Infection Of Chimpanzees. *J Virol.* (7) 3891-2. 2005.
4. A.Vanrice, P. Harrington, A Dowan Neurological And Neurodevelopment Manifestations Of Pediatric Hiv/Aids A Global Perspective. *Ejpn.* (11) 1-9 1-2007.
5. M Stins, Y.Shen, S.Huang, Gp120 Activates Children's Brain Endothelial Cells Via Cd4. *J.Virology.* 7: 125-134 2001.
6. F. Mulas, M.C.Etchepareborda, A. Díaz, El Lenguaje Y Los Trastornos Del Neurodesarrollo Revisión De Las Características Clínicas. *Revneurol* 2006; 42(Sup. 2); 103-109.
7. N.Tellechea, A.Legido. Síndrome De Inmunodeficiencia Adquirida Por Trasmisión Vertical Alteraciones Neurológicas.
8. C.A. Martinez, Jj.Morales, Occurrence Of Intra Cerebral Aneurysm In A Hiv Infected Child. *Pediatric Neurology.* 2004: 31: 130-132.
9. L.C .Jordan, A.E Hillis Hemorrhagic Stroke In Children. *Pediatric Neurology.* 2007;(36) 73-80.
10. R. Van Toorn H. Rabie, Opsoclonus Myoclonus In An Hiv Infected Child On Antiretroviral Therapy, Possible Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Epjn.* 2005;06 ,2007.
11. Visudtibhan , P, Visudhiphan, S Chiemchanya . Stroke And Seizures As The Presenting Signs Of Hiv Infection. *Pediatr Neurol.* 1999;20:53-56.
12. M Sharland, D M Gibb And G Tudor-Williams Advances In The Prevention And Treatment Of Pediatric Hiv Infection In The U. K. *Bmj.* 2003;79;53-55.
13. N.T. Rotta, C. Silva, L. Ohlweiler, I. Manifestaciones Neurológicas Del Sida En La Infancia. *Rev Neurol.* 1999; 29 (4): 319-322.

14. . M. Rosselli-Cock A, E. Matute-Villaseñor B, A. Ardila-Ardila . Evaluación Neuropsicológica Infantil (Eni). Rev Neurol. 2004; 38 (8) 720 -731.
15. Del Bruto, O.H. Infecciones Micóticas En El Sistema Nervioso Central. Revneurol. 2000; 30 (5): 447-459
16. Hernández, E Et Al. Manifestaciones Clínicas De La Toxoplasmosis En Pacientes Cubanos Con Sida. Revneurol. 2002; 34 (7) : 618-621.
17. Muñoz-Yunta, J.A. Et Al. Encefalopatía Por Virus De La Inmunodeficiencia Humana En El Niño. Revneurol Clin. 2000; 1: 131-142
18. Tellechea, N. Et Al. Neurosida. Revneurol. 1997; 25 (142): 903- 905.
19. Tellechea, N. Et Al. Síndrome De Inmunodeficiencia Adquirida Por Transmisión Vertical: Alteraciones Neurológicas. Revneurol. 2003; 36(5): 255-263.
20. Raskino, C. Et Al. Neurologic, Neurocognitive, And Brain Growth Outcomes In Human Immunodeficiency Virus-Infected Children Receiving Different Nucleoside Antiretroviral Regimens. Pediatrics. 1999; 104 (3) : 32-44
21. Roullete, E. Opportunistic Infections Of The Central Nervous System On Hiv-1 Infection (Emphasis On Cytomegalovirus Disease). J Neurol. 1999; 246: 237-243
22. Molly L. Et Al. A Behavioral And Cognitive Profile Of Clinically Stable Hiv-Infected Children Pediatrics 2006;117;763-770
23. Staci C. Martin Et. Al Cognitive Functioning In School-Aged Children With Vertically Acquired Hiv Infection Being Treated With Highly Active Antiretroviral Therapy (Haart) Developmental Neuropsychology, 30(2), 633–657
24. Feola Dj, Thornton Ac, Garvy Ba. Effects Of Antiretroviral Therapy On Immunity In Patients With Hiv. Curr Pharm Design 2006; 12(9): 1015-1022.
25. Rumbaugh Ja, Nath A. Developments In Hiv Neuropathogenesis. Curr Pharm Design 2006; 12(9): 1023-1044.
26. Juliet M. Coscia. Et Al. Effects Of Home Enviroment, Socioeconomic Status, And Health Status On Cognitive Functioning In Children Whit Hiv-Infection. Journal Of Pediatric Psychology, Vol.26, N.6, 2001, Pp. 321-329
27. Rinn Song, Et Al Efficacy Of Highly Active Antiretroviral Therapy In Hiv-1_Infected Children In Kenya Pediatrics 2007;120;E856-E861;

28. Charles D. Mitchell Hiv-1 Encephalopathy Among Perinatally Infected Children: Neuropathogenesis And Response To Highly Active Antiretroviral Therapy Mental Retardation And Developmental Disabilities Research Reviews 12: 216–222 (2006)
29. Sergio Monteiro De Almeida, Scott Letendre² And Ron Ellis Human Immunodeficiency Virus And The Central Nervous System The Brazilian Journal Of Infectious Diseases 2006;10(1):41-50.
30. Vardhaman S. Udgirkar, Milind S. Tullu Neurological Manifestations Of Hiv Infection Indian Pediatrics 2003; 40:230-234
31. Sara Dolan, Andrea Montagno, Et Al. Neurocognitive Function In Hiv-Infected Patients With Low Weight And Weight Loss J Acquir Immune Defic Syndr 2003;34:155–164
32. Annelies Van Rie, Patrick R. Harrington Et Al Neurologic And Neurodevelopmental Manifestations Of Pediatric Hiv/Aids: A Global Perspective Europ Ean Journal Of Paediatric Neurology 11 (200 7) 1 – 9
33. Jacqueline Ferreira De Oliveira, Dirceu Bartolomeu Greco, Neurological Disease In Hiv-Infected Patients In The Era Of Highly Active Antiretroviral Treatment: A Brazilian Experience Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical 39(2):146-151, Mar-Abr, 2006
34. Tony T. Tahan, Isac Bruck, Neurological Profile And Neurodevelopment Of 88 Children Infected With Hiv And 84 Seroreverter Children Followed From 1995 To 2002 The Brazilian Journal Of Infectious Diseases 2006;10(5):322-326.
35. L.C. Millana-Cuevas, J.A. Portellano, R. Martínez-Arias Alteraciones Neuropsicológicas En Niños Infeccionados Por El Virus De Inmunodeficiencia Humana Rev Neurol 2007; 44 (6): 366-374
36. Winstone M. Nyandiko, Outcomes Of Hiv-Infected Orphaned And Non-Orphaned Children On Antiretroviral Therapy In Western Kenya J Acquir Immune Defic Syndr 2006;43:418–425)
37. Jo M. Wilmshurst; John Burgess, Et Al. Specific Neurologic Complications Of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (Hiv-1) Infection In Children J Child Neurol 2006;21:788–794;
38. Nuala Mcgrath, Wafaie W. Fawzi, The Timing Of Mother-To-Child Transmission Of Human Immunodeficiency Virus Infection And Theneurodevelopment Of Children In Tanzania Pediatr Infect Dis J 2006;25: 47–52

39. Maria P. Vergara, Patrícia Montañeiro Et Al Clinical And Epidemiological Aspects Of Htlv-Ii Infection In São Paulo, Brazil: Presence Of Tropical Spastic Paraparesis/Htlv-Associated Myelopathy (Tsp/Ham) Simile Diagnosis In Hiv-1-Co-Infected Subjects *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 48(4):207-210, July-August, 2006
40. R.C. Rathbun, S.M. Lockhart¹ And J.R. Stephens Current Hiv Treatment Guidelines – An Overview *Current Pharmaceutical Design*, 2006, 12, 1045-1063
41. D.J. Feola A.C. Thornton² And B.A. Garvy Effects Of Antiretroviral Therapy On Immunity In Patients Infected With Hiv *Current Pharmaceutical Design*, 2006, 12, 1015-1022
42. Renee Smith, Kathleen Malee, Robert Leighty Effects Of Perinatal Hiv Infection And Associated Risk Factors On Cognitive Development Among Young Children *Pediatrics* 2006;117;851-862
43. Danstan Bagenda, Annette Nassali, Israel Kalyesubula, Health, Neurologic, And Cognitive Status Of Hiv-Infected, Long-Surviving, And Antiretroviral-Naive Ugandan Children *Pediatrics* 2006;117;729-740
44. Sara Guille^N, Jose T. Ramos Et Al Impact On Weight And Height With The Use Of Haart In Hiv-Infected Children *Pediatr Infect Dis J* 2007;26: 334–338
45. R. Jain, N. M. Clark, M. Diaz-Linares And S. A. Grim Limitations Of Current Antiretroviral Agents And Opportunities For Development *Current Pharmaceutical Design*, 2006, 12, 1065-1074
46. Jane C. Lindsey, Kathleen M. Malee, Et Al. Neurodevelopmental Functioning In Hiv-Infected Infants And Young Children Before And After The Introduction Of Protease Inhibitor–Based Highly Active Antiretroviral Therapy *Pediatrics* 2007;119;E681-E693
47. Wendy Mitchell Neurological And Developmental Effects Of Hiv And Aids In Children And Adolescents Mental Retardation And Developmental Disabilities *Research Reviews* 7: 211–216 (2001)
48. Cristiane Rocha, Aída Gouvêa, Et Al Manifestações Neurológicas Em Crianças E Adolescentes Infectados E Expostos Ao Hiv-1 *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(3-B):828-831
49. Rita J. Jeremy, Soyeon Kim, Molly Nozyce, Et Al Neuropsychological Functioning And Viral Load In Stable Antiretroviral Therapy-Experienced Hiv-Infected Children *Pediatrics* 2005;115;380-387

50. Ian R. McNicholl And Joan J. McNicholl On The Horizon: Promising Investigational Antiretroviral Agents Current Pharmaceutical Design, 2006, 12, 1091-1103
51. Grace M. Lee, Steven L. Gortmaker, Et Al. Quality Of Life For Children And Adolescents: Impact Of Hiv Infection And Antiretroviral Treatment Pediatrics 2006;117;273-283
52. Fujie Zhang, Maria C. Au, The Diagnosis And Treatment Of Hiv-Infected Children In China Challenges And Opportunities J Acquir Immune Defic Syndr 2007;44:429-434
53. J.C. Slish, L.M. Catanzaro, Et Al. Update On The Pharmacokinetic Aspects Of Antiretroviral Agents: Implications In Therapeutic Drug Monitoring Current Pharmaceutical Design, 2006, 12, 1129-1145

