

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación
Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Frecuencia y forma de presentación de la neuropatía periférica en
pacientes pediátricos con infección por VIH-1

Tesis de posgrado para obtener el título de especialidad en

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta:

Dr. Arizbeth Hernández Cortes

Asesores clínicos:

Dr. Jesús Darío Rayo Mares

Dra. Ana Lydia Saucedo Zainos

Asesor metodológico:

Dr. José Guillermo Vázquez Rosales

México, Distrito Federal

Febrero 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN

Prevalencia y forma de presentación de la neuropatía periférica en pacientes pediátricos con infección por VIH-1. Hernández-Cortés A, Rayo-Mares D, Saucedo-Zainos A, Vázquez Rosales G. Servicio de Neurología, Neurofisiología e Infectología Pediátrica, Hospital de Pediatría del CMN SXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

Introducción: La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) afecta el sistema nervioso periférico hasta en un 36 % de los pacientes, sin embargo no siempre es evidente clínicamente sino por estudios neurofisiológicos o por autopsias. Existen diversos tipos de neuropatías: sensitiva distal simétrica, neuropatías tóxicas asociadas a antirretrovirales, mononeuritis múltiple, neuropatías autonómicas, polineuropatía desmielinizante inflamatorias, neuropatías asociadas a infecciones oportunistas y radiculopatías sensitivas.

Objetivos: Determinar mediante estudios de neurofisiología, la prevalencia de la neuropatía periférica en niños menores de 17 años con infección por VIH-1, describir las formas clínicas de presentación e identificar los factores clínicos y de laboratorio, relacionados su presencia.

Metodología: Estudio prospectivo transversal. Se realizó el estudio en pacientes pediátricos que viven con VIH, con valoración neurológica en búsqueda de neuropatía. El estudio de neuroconducción se realizó a nervios sensitivos: mediano, cubital, sural y peroneo superficial; motores: mediano, cubital, peroneo y tibial posterior y dentro de las pruebas especiales la onda F en abductor corto del pulgar, abductor del meñique, abductor del primer orjejo y pedio (mediano, cubital, tibial y peroneo). Tomando en cuenta los valores estandarizados, se clasificaron los diferentes tipos de neuropatías

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes, 17 masculinos, con una media de edad de 9.03+ 3.54 años. La prevalencia de neuropatía fue del 76.6%, la polineuropatía sensorio/motora de tipo axonal fue la más común (37%), sin embargo se encontró un 63.3 % de neuropatía subclínica. Solo 4 pacientes (17.3%) manifestaron síntomas de tipo sensitivo como dolor, parestesias, hiperalgesia, presentándose en la neuropatía sensorio motora axonal (2) y sensorial axonal (2). Los pacientes con neuropatía presentaron menor carga viral en forma significativa y un tiempo mayor de administración de fármacos sin embargo no diferente significativamente.

Conclusiones: La neuropatía periférica es un fenómeno frecuente en pacientes pediátricos infectados con VIH, siendo la mayor parte de tipo sensorio/motora axonal, sin embargo la mayor parte de ellas son asintomáticas. Es posible que exista relación entre la neuropatía y la efectividad y tiempo de tratamiento antirretroviral.

INDICE

1. Resumen.....	2
2. Indicé.....	3
3. Antecedentes.....	4
4. Justificación.....	9
5. Planteamiento del problema.....	10
6. Hipótesis.....	11
7. Objetivos.....	11
8. Pacientes, material y métodos.....	13
9. Análisis estadístico.....	19
10. Resultados.....	20
11. Discusión de los resultados.....	31
12. Conclusión.....	33
13. Bibliografía.....	34
14. Anexos (guión para el consentimiento).....	35

ANTECEDENTES

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha afectado hasta el momento a más de 40 millones de personas en el mundo. Constituye una de las primeras causas de muerte de origen infeccioso. Más del 95% de las infecciones en países en vías de desarrollo ocurre en personas entre los 15 y 25 años.¹ En México se tienen reportados 2934 casos de pacientes menores de 15 años con VIH en el periodo de 1983 hasta junio del 2008, esto representa el 2.4% del total de casos en este lapso de tiempo.²

El VIH es un retrovirus que produce una infección y una depleción importante de la población de linfocitos CD4+; sin embargo otro tipo de células como las células dendríticas presentan ciertas lectinas específicas, que las hace susceptibles a la infección por el virus.³

Las primeras descripciones del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se limitaron a sus manifestaciones sistémicas y posteriormente se evidenció que el cerebro y el sistema nervioso periférico eran afectados por el VIH. Más de la mitad de los pacientes con infección por VIH desarrolla complicaciones neurológicas ya sean primarias (por acción directa del virus) o secundaria (por la participación de infecciones oportunistas debidas al estado de inmunodepresión)^{4,5}

El tratamiento actual de la infección por VIH en niños consiste, cuando está indicado, en la administración de al menos 3 fármacos antivirales (terapia conocida como HAART – high active antiretroviral therapies), ya que se ha demostrado que esta terapéutica mejora la supervivencia de los pacientes, disminuye las infecciones oportunistas, mejora el estado cognitivo y la calidad de vida de los pacientes.⁶ En general, los fármacos antivirales utilizados en la terapia HAART tienen efectos adversos que a grandes rasgos se incluyen en 4 grupos: disfunción mitocondrial a nivel de varios órganos (entre ellos hígado y nervios periféricos), anomalías metabólicas (hiperglicemia, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, etc.), anomalías

hematológicas secundarias a la supresión de la médula ósea inducida por los fármacos antivirales y reacciones alérgicas principalmente dermatológicas.⁷

En relación al involucro del sistema nervioso en la infección por el VIH, éste puede ser tanto a nivel central o periférico. El sistema nervioso periférico se ve afectado hasta un 36 % de los pacientes infectados por VIH/SIDA y no siempre es evidente clínicamente sino que es demostrado por estudios neurofisiológicos o por medio de las autopsias,^{8, 9} encontrándose que hasta el 100 % de los pacientes presenta cambios histológicos sugestivos de neuropatía periférica.¹⁰ Pero estos datos son reportados en adultos no habiendo al momento estudios en niños.

Clínicamente los síntomas principales de la neuropatía son el dolor de tipo ardoroso en las plantas de los pies, el cual es más intenso por la noche o después de caminar, cuyo inicio es gradual y bilateral; también se ha observado que los pacientes presentan hiperalgesia y alteración en la sensibilidad al calor, frío y dolor. La debilidad muscular es rara y los reflejos osteotendinosos están disminuídos o ausentes.¹¹

La neuropatía asociada al VIH/SIDA es debida a la neuroinvasión del virus, la cual se desarrolla en varias fases: la primer fase es la infección del VIH sobre los linfocitos CD4+ en la sangre periférica, la segunda fase consiste en el paso de los linfocitos infectados a través de la barrera sangre-nervio, y la tercera es dada por el neurotropismo del virus invadiendo entonces las células nerviosas del sistema nervioso periférico, provocando así la neuropatía.¹²

Las neuropatías asociadas a la infección por VIH dependen de varios factores, como tiempo de evolución, control de la enfermedad, antivirales utilizados, infecciones oportunistas o el tratamiento de éstas últimas (por ejemplo el uso de isoniazida en caso de tuberculosis).¹³ Así entonces vamos a observar neuropatías de diversos tipos: sensitiva distal simétrica, neuropatías tóxicas asociadas a antirretrovirales, mononeuritis múltiple, neuropatías autonómicas, polineuropatías desmielinizantes inflamatorias, neuropatías asociadas a infecciones oportunistas y radiculopatías sensitivas.¹⁴

Las polineuropatías sensitivas son las más frecuentes en los pacientes adultos con infección por VIH. Estas incluyen la polineuropatía sensitiva distal simétrica y la neuropatía tóxica asociada a antiretrovirales, las cuales son clínicamente indistinguibles¹⁵.

La neuropatía autonómica aparece casi al mismo tiempo que la neuropatía sensitiva y generalmente se manifiesta con gastroparesia e hipotensión postural.⁴

En relación a la neuropatía distal simétrica producida directamente por la infección del VIH, se sabe actualmente que la neurovirulencia del virus está mediada por dos mecanismos: el primero es por la activación directa del huésped de ciertas moléculas inflamatorias que dañan al nervio en forma secundaria; y el segundo mecanismo es por daño directo del virus hacia el nervio mediante ciertas proteínas como la gp 120. Ambos procesos al final provocan apoptosis y necrosis.¹¹

El primer mecanismo de tipo inflamatorio es demostrado en base a estudios histológicos de nervios de pacientes con neuropatía periférica distal simétrica asociada al SIDA, donde se ha observado característicamente degeneración axonal de las fibras sensitivas e infiltrados inflamatorios perivasculares en el nervio, dados por linfocitos o macrófagos activados, teniéndose como resultado fibras nerviosas desmielinizadas. En el 50% de los casos también se observan infiltrados inflamatorios a nivel medular y disminución de las células ganglionares de las astas posteriores. Así también, se han observado datos de denervación epidérmica en biopsias de piel, siendo las fibras de diámetro pequeño las afectadas.^{16, 17, 18}

El segundo mecanismo de daño al nervio periférico se lleva a cabo en forma directa por el VIH mediante la proteína gp 120 de su envoltura, la cual causa la degeneración axonal y neurotoxicidad características de la neuropatía por SIDA por dos mecanismos independientes: el primero es por un mecanismo de apoptosis que produce degeneración axonal; y el segundo es por daño directo hacia el axón a través de la activación de la vía de la caspasa mitocondrial.⁸

Se ha observado por diversos estudios que existe una asociación directa entre los niveles de RNA del VIH en sangre y la severidad de la neuropatía periférica. Estos datos sólo han sido estudiados en pacientes mayores de 13 años.¹⁹

Así entonces, se ha visto que la polineuropatía sensitiva distal simétrica aparece con más frecuencia en pacientes con recuentos bajos de linfocitos CD4+ (30% de los pacientes con cifras de CD4+ menores a 200 células por microlitro presentan polineuropatía).¹ En un estudio de cohorte en pacientes mayores de 13 años de edad con cifras de linfocitos CD4+ menores a 300/microlitro y con tratamiento antiretroviral de por lo menos 15 semanas; se observó que el 52% de los pacientes mostraba clínicamente datos de una polineuropatía sensitiva distal simétrica y un 10% la presentaba de forma asintomática lo cual fue corroborado con estudios de neurofisiología.²⁰ En otro estudio de cohorte en 1604 pacientes adultos; se observó que los pacientes con cifras de CD4+ menores a 500 / microlitro y más de 3 000 copias del RNA del VIH / ml presentaban con más frecuencia demencia o neuropatía a los 10 años de seguimiento. ²¹ Un estudio realizado en España que compara estudios neurofisiológicos entre un grupo seronegativo y otro seropositivo demostró que existían alteraciones a nivel de nervios motores peroneo y mediano cuando la cifra de linfocitos CD4+ era menor de 500 / microlitro; y sólo se encontró alteración de tipo sensitiva en nervio sural.²²

Por otra parte, el segundo tipo de neuropatía que con más frecuencia se presenta en pacientes infectados por el VIH es la neuropatía por antirretrovirales. Estos fármacos disminuyen el número de copias del virus y mantienen un número normal de linfocitos CD4+, aunque no previenen el desarrollo de polineuropatía sensitiva distal simétrica.²³

Pero paradójicamente, también el tratamiento antirretroviral es otro factor que participa en la neuropatía asociada al VIH. Y es que 10% de los pacientes que reciben tratamiento con estavudina o zalcitabina y el 1 al 2% de los que reciben didanosina presentan datos de afección nerviosa periférica. ^{24, 25}. También se ha comprobado que

estos dos medicamentos tienen un efecto sinergista o aditivo para el desarrollo de la polineuropatía asociada al SIDA.²⁶

El mecanismo fisiopatológico mediante la cual los antiretrovirales promueven el desarrollo de neuropatía en los pacientes con SIDA aún es desconocido. Recientemente en estudios en animales se ha observado que la didanosina promueve el desarrollo de la neuropatía mediante el daño a la mitocondria de la neurona, provocando con esto una disminución en la producción del factor neurotrópico producido en el cerebro por las células de Schwann en modelos felinos. No hay estudios realizados en humanos que corroboren estos hallazgos.²⁴ Otros estudios mencionan que los antirretrovirales también disminuyen los niveles de acetil-carnitina, sustancia importante para la función y metabolismo de los nervios, y con ello el desarrollo de neurotoxicidad.²⁷

Actualmente, el estudio de la neuropatía en niños con infección por VIH ha sido poco evaluada por lo que su frecuencia es desconocida en esta edad. Existe un estudio realizado en Río de Janeiro en 39 pacientes entre los 5 y 14 años de edad con infección por VIH, observándose que el 34% de los pacientes tenían sintomatología de neuropatía periférica, pero sólo fue un estudio en base a clínica no con estudios de neurofisiología.

28

En México existen estudios en pacientes pediátricos pero que sólo evalúan las manifestaciones a nivel del sistema nervioso central no a nivel periférico, por lo que éste estudio sería de los primeros en el país en intentar dar una visión de la prevalencia de la neuropatía periférica asociada a la infección por el VIH en niños.²⁹

JUSTIFICACION

En México el 2% de las personas que viven con VIH/SIDA son menores de 15 años, la mayoría de ellos infectados por vía perinatal, por lo que han tenido la infección por VIH-1 durante varios años. Para limitar el daño inmunológico y controlar la replicación viral, la mayor parte de ellos han recibido tratamiento con medicamentos antirretrovirales que pueden producir alteraciones en el sistema nervioso periférico.

Hasta el momento es desconocido en la población pediátrica el grado de lesión a nivel de sistema nerviosos periférico, el cual es producido por dos causas principalmente y que son indistinguibles: la infección viral *per se* y por el tratamiento antiretroviral.

En el Hospital de Pediatría del CMN SXXI, se atienden pacientes pediátricos infectados por VIH-1, los cuales tienen en promedio 8 años de seguimiento y por lo menos un esquema de tratamiento antirretroviral. No existe ningún estudio que cuantifique la frecuencia y el tipo de afección neurológica a nivel del sistema nervioso periférico.

En México existen estudios en pacientes pediátricos pero que sólo evalúan las manifestaciones a nivel del sistema nervioso central no a nivel periférico. Por lo anterior este estudio sería el primero en tratar de definir la prevalencia de la neuropatía en pacientes pediátricos con infección por VIH-1 y su forma de presentación en estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, los casos de VIH/SIDA han ido aumentando a nivel mundial y, junto con esto, los casos de VIH-1 en la población pediátrica. De éstos últimos, la forma perinatal sigue siendo la forma más frecuente de la adquisición del virus.

Este aumento de casos de pacientes pediátricos con VIH-1, también se acompaña, entre otras cosas, del desarrollo de infecciones oportunistas, alteraciones en el desarrollo psicomotor y alteraciones a nivel de sistema nervioso central y periférico. De estos dos el más estudiado es el primero, conociéndose ahora que la infección por VIH-1 provoca alteraciones cognitivas en los pacientes pediátricos.

A nivel de sistema nervioso periférico, se sabe que más del 30 % de los pacientes adultos con infección por VIH-1 desarrollan neuropatía periférica de acuerdo con estudios de neurofisiología. Lo anterior ha sido poco estudiado en la población pediátrica y no existen estudios que determinen la prevalencia de neuropatía periférica mediante estudios de neuroconducción, ni su relación con los niveles de linfocitos CD 4+ o la carga viral.

Por lo anterior es que nos hemos planteado las siguientes preguntas:

- 1.- ¿Cuál es la prevalencia de la neuropatía periférica en niños infectados por VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral en el Hospital de Pediatría?
- 2.- ¿Cuáles son las principales manifestaciones de la neuropatía periférica en niños infectados por VIH-1 que reciben tratamiento antiretroviral?
- 3.- ¿Cuáles con los factores relacionados con la presencia de neuropatía periférica en niños infectados por VIH-1?

HIPOTESIS

- a) La prevalencia de neuropatía periférica en niños con infección por VIH-1 será de aproximadamente 35 %.
- b) Las principales manifestaciones clínicas de neuropatía periférica en niños infectados por VIH-1 serán sensitivas.
- c) La carga viral y el estado de inmunodeficiencia en el último año, son factores asociados con la presencia de neuropatía periférica en niños infectados por VIH-1

OBJETIVOS

- a) Determinar mediante estudios de neurofisiología, la prevalencia de la neuropatía periférica en niños menores de 17 años con infección por VIH-1 en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI.
- b) Describir las formas clínicas de presentación de la neuropatía periférica en pacientes pediátricos con infección por VIH-1.
- c) Identificar los factores clínicos y de laboratorio, relacionados con la presencia de neuropatía periférica en niños infectados por VIH-1

MATERIAL Y METODOS:

TIPO DE ESTUDIO: Se realizó estudio prospectivo, transversal, comparativo.

DISEÑO. Estudio de una cohorte.

Previa autorización por el Comité de Investigación Nacional y con el número de registro 2010-785-010. Se procedió a estudiar los pacientes con infección por VIH-1, que acuden a la consulta externa para pacientes que viven con VIH-1 del Hospital de Pediatría CMN SXXI en el periodo de marzo a diciembre del 2010. En forma aleatoria, se seleccionaron 30 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, a los cuales se les pidió participar en el estudio, informándoles sus características, objetivos y posibles resultados. Se solicitó escuchar documento de información aprobado por el Comité de Investigación, y en caso de participación se pasó a la segunda etapa que consistió en la revisión clínica y captura de datos del expediente clínico, llenándose la hoja de captura exprofeso.

Previa valoración por el servicio de neurología en busca de datos clínicos ya sea sensitivo o motor, se realizó estudio de electroneurografía evaluando la integridad de la neuroconducción sensorial y motora así como respuesta “F” en forma bilateral para los nervios mediano, cubital, peroneo superficial, sural, tibial y peroneo, utilizando electromiógrafo Nicolet Viking IV P de 8 canales, electrodos de superficie de 2.5 cm, electrodo de tierra.

Para la obtención de neuroconducción sensorial el aparato se calibro a una sensibilidad de 20 uV, con una velocidad de barrido de 2 mseg, con filtro alto de 10000 Hz, filtro bajo de 10 Hz, con frecuencia de tasa 0.1mseg, a una Intensidad de estímulo submáximo (10 a 25 mA).

Para la obtención de neuroconducción Motora se calibró el aparato con una sensibilidad de 5000 mV, velocidad de barrido de 10 mseg, filtro alto de 10 000 Hz, Filtro bajo de 10 Hz, con una frecuencia de tasa 0.1 mseg, con una intensidad de estímulo supramáximo (30 a 50 mA)

Para la onda F captada en abductor del meñique, abductor corto del pulgar, abductor del primer orjejo y pedio en forma bilateral, se calibró el aparato con una sensibilidad de 200 a 500 uV, y para la onda M de 5000mV, velocidad de barrido de 10 mseg, para extremidades inferiores y de 5 mseg para extremidades superiores, filtro alto de 5000 Hz, Filtro bajo de 2 Hz, con una frecuencia de tasa 0.7 mseg, duración de estímulo de 0.1 a una intensidad de estímulo supramáximo (30 a 50 mA) con 10 estímulos.

Los estudios de neuroconducción sensorial fueron registrados en el nervio mediano, cubital, a 14 cm , de la articulación metacarpo falángica del tercer dedo, y del quinto dedo respectivamente, para el nervio sural y peroneo superficial a 14 cm del maléolo lateral y trago del tobillo respectivamente.

La neuroconducción motora fue registrada en el nervio mediano (estimulado a 8 cm del punto motor del abductor corto del pulgar, realizando un estímulo distal a nivel de la muñeca y estímulo proximal a nivel del codo), nervio cubital estimulando a 8 cm del punto motor del abductor del meñique con estímulo distal y proximal a nivel de la muñeca y codo respectivamente, nervio peroneo a 8 cm del punto motor del pedio con estímulo distal y proximal a nivel del tobillo y rodilla respectivamente, nervio tibial posterior estimulado a 8 cm del punto motor del abductor del primer orjejo estimulando a nivel distal 3 cm posterior del maléolo medial y a nivel proximal en el hueco poplíteo. Tomando la velocidad de neuroconducción sensorial y motora midiendo la distancia entre los segmentos antes mencionados. La onda “F” se registró en los puntos motores antes mencionados con estímulo anódico.

Se midieron los siguientes parámetros: latencia motora distal y proximal en mm/segundo, amplitud (pico a pico) en mV, latencia sensorial distal en ms. Para la onda “F” se mido latencia absoluta, % de evocación y amplitud.

CRITERIOS ESTABLECIDOS ESTANDARES:

VALORES DE REFERENCIA VELOCIDAD DE NEUROCONDUCCION MOTORA			
	LATENCIA MOTORA DISTAL	AMPLITUD	VELOCIDAD DE NEUROCONDUCCION MOTORA
EXT. SUPERIORES	≤ 4 mseg	5 a 25 mV	≥ 50 m/seg
EXT. INFERIORES	≤ 5.5 mseg	5 a 25 mV	≥ 40 m/seg
DIFERENCIA INTERLADO	≤ 1 mseg	50%	≤ 8 m/seg

VALORES DE REFERENCIA VELOCIDAD DE NEUROCONDUCCION MOTORA			
	LATENCIA MOTORA DISTAL	AMPLITUD	VELOCIDAD DE NEUROCONDUCCION MOTORA
EXT. SUPERIORES	≤ 4 mseg	5 a 25 mV	≥ 50 m/seg
EXT. INFERIORES	≤ 5.5 mseg	5 a 25 mV	≥ 40 m/seg
DIFERENCIA INTERLADO	≤ 1 mseg	50%	≤ 8 m/seg

VALORES DE REFERENCIA PARA LA ONDA F			
	LATENCIA	AMPLITUD	RESPUESTA DE EVOCACION
EXT. SUPERIORES	≤ 25 mseg	5% EN RELACIÓN A LA ONDA M	100%
EXT. INFERIORES	≤ 50 mseg	5% EN RELACIÓN A LA ONDA M	100%
DIFERENCIA INTERLADO	≤ 1.0 mseg		50%

Se determinó polineuropatía sensorio/motora de tipo axonal, aquellos hallazgos electrofisiológicos que se encontraron con disminución de la amplitud $<15 \mu\text{V}$ para los nervios sensoriales y $< 5\text{mV}$ para nervios motores, respuestas “F” con disminución de la amplitud menor del 5% en relación de la onda “M” o bien disminución de la respuesta de evocación mayor del 30% o ausencia de los componentes bioeléctricos para la respuesta “F”. Con latencias distales y velocidad de neuroconducción sensorial y motora dentro de los límites normales (polineuropatía a la alteración de las 4 extremidades o por lo menos 3 o disfunción de 8 nervios o por lo menos 6 de forma simétrica).

Se determinó polineuropatía motora de tipo axonal, aquellos hallazgos electrofisiológicos que se encontraron con disminución de la amplitud de los nervios motores $< 5\text{mV}$, respuestas “F” con disminución de la amplitud menor del 5% en relación de la onda “M” o bien disminución de la respuesta de evocación mayor del 30% o ausencia de los componentes bioeléctricos para la respuesta “F”. Con latencias distales, amplitud de los potenciales de acción sensorial compuestos y velocidad de neuroconducción sensorial y motora dentro de los límites normales

Polineuropatía sensorio/motora de tipo desmielinizante aquellos hallazgos electrofisiológicos que se encontraron con prolongación de las latencias sensoriales y motoras distales, con disminución de la velocidad de neuroconducción motora y sensorial, respuestas “F” con disminución de la amplitud menor del 5% en relación de la onda “M” o bien disminución de la respuesta de evocación mayor del 30% o ausencia de los componentes bioeléctricos para la respuesta “F”. Con amplitud sensorial y motora dentro de los límites normales.

Polineuropatía sensorial de tipo axonal, aquellos hallazgos electrofisiológicos que se encontraron con disminución de la amplitud $<15 \text{ uV}$ para los nervios sensoriales, respuestas “F” con disminución de la amplitud menor del 5% en relación de la onda “M” o bien disminución de la respuesta de evocación mayor del 30% o ausencia de los componentes bioeléctricos para la respuesta “F”. Con latencias distales, amplitud de los potenciales de acción muscular compuestos y velocidad de neuroconducción sensorial y motora dentro de los límites normales.

Polineuropatía sensorial de tipo desmielinizante aquellos hallazgos electrofisiológicos que se encontraron con prolongación de las latencias y disminución de la velocidad de neuroconducción sensoriales, respuestas “F” con disminución de la amplitud menor del 5% en relación de la onda “M” o bien disminución de la respuesta de evocación mayor del 30% o ausencia de los componentes bioeléctricos para la respuesta “F”. Con amplitud sensorial y motora dentro de los límites normales.

Se determinó mononeuropatía múltiple a la afección de uno o más nervios de cualquiera de las extremidades en forma asimétrica ya sea de tipo axonal o desmielinizante.

Al obtenerse los datos clínicos y de laboratorio se compararon la frecuencia de algunos fenómenos entre los niños con y sin alteraciones neurofisiológicas.

Criterios de selección:

▪ Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes menores de 17 años con diagnóstico de infección por VIH-1
- 2) Pacientes que lleven su control médico en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI
- 3) Pacientes que cuenten con determinaciones de linfocitos CD4+ en los últimos 6 meses
- 4) Pacientes que cuenten con determinación de carga viral en los últimos 6 meses

▪ Criterios de no inclusión:

- 1) Pacientes mayores de 17 años con diagnóstico de infección VIH
- 2) Pacientes que no acepten formar parte del estudio
- 3) Pacientes con padezcan otra enfermedad que sea causa conocida de neuropatía
- 4) Pacientes que presenten malformaciones anatómicas en extremidades de tipo hipoplasia

▪ Criterios de eliminación:

- 1) Pacientes que no cumplan con la valoración clínica y/o estudio de neurofisiología completo

Definición operacional de las variables:

VARIABLES UNIVERSALES	UNIDAD DE MEDICION	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL
Edad	Años	Cuantitativa discreta	Número de años de vida al momento del estudio
Sexo	Femenino Masculino	Cualitativa dicotómica	Género sexual del paciente
VARIABLES INDEPENDIENTES	UNIDAD DE MEDICION	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL
Tiempo de evolución	Años	Cuantitativa discreta	Número de años a partir de la infección por VIH
Estadio de la enfermedad	N, A, B, C	Cualitativa ordinal	Magnitud de expresión de la infección por el VIH según la CDC al momento de la valoración.
Cifra de Linfocitos CD4+	Porcentaje	Cuantitativa discreta	Nivel de linfocitos CD4+ medido en los últimos 6 meses previos a la valoración
Cifra de carga viral	Número de copias de RNA / microlitro	Cuantitativa discreta	Cantidad de número de copias del RNA del VIH medido por PCR determinada en los últimos 6 meses previos a la valoración
Tipo de tratamiento antiretroviral	Numeración	Cualitativa nominal	Fármacos utilizados en el último año.
Sensibilidad	Normal/anormal	Cualitativa dicotómica	Determinación clínica del grado de percepción de estímulos en cualquier extremidad.
Dolor	Presencia/ausencia	Cualitativa dicotómica	Sensación dolorosa referida por el paciente en cualquier extremidad.
Parestesias	Presencia/ausencia	Cualitativa dicotómica	Sensación de hormigueo referida por el paciente en cualquier extremidad.
Debilidad muscular	Presencia/ausencia	Cualitativa dicotómica	Disminución de la fuerza muscular determinada clínicamente en cualquier extremidad.
Reflejos osteotendinosos	Normal/anormal	Cualitativa dicotómica	Determinación clínica de la expresión de los reflejos osteotendinosos.
VARIABLES DEPENDIENTES	UNIDAD DE MEDICION	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL
Velocidad de conducción nerviosa	Metros/segundo	Cuantitativa discreta	Longitud recorrida por el estímulo eléctrico en una unidad de tiempo.
Velocidad de conducción nerviosa anormal en miembros superiores.	Presencia/ausencia	Cualitativa dicotómica	Velocidad menor a 50 metros/segundo.
Velocidad de conducción nerviosa anormal en miembros inferiores	Presencia o ausencia	Cualitativa dicotómica	Velocidad menor a 40 metros/segundo.
Reflejo F	Presencia o ausencia	Cualitativa dicotómica	Presencia de cualquier anomalía en la latencia, respuesta de evocación o amplitud en tres de cuatro nervios en extremidad superior e inferior y de tres de cuatro extremidades
Polineuropatía periférica	Presencia/ausencia	Cuantitativa dicotómica	Presencia de cualquier anomalía en las velocidades de conducción nerviosa de tres de cuatro nervios tanto en extremidad superior como inferior y de tres de cuatro extremidades

Análisis estadístico:

Se realizó una base de datos en el formato SPSS versión 15.0, y se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión de todas las variables cuantitativas con distribución normal. En base a la comparación de la velocidad de conducción de cada nervio y el estándar por grupo etario se determinó el porcentaje de pacientes con neuropatía periférica. Los grupos de niños con y sin neuropatía se compararon en cuanto a edad, tiempo de evolución, tiempo de tratamiento y carga viral con U de Mann Whitney y los porcentajes de neuropatía con un análisis de Chi cuadrada.

Aspectos éticos:

El presente estudio se realizó en base a lo estipulado por la Ley General de Salud en material de investigación, solicitando la aprobación para el ingreso por parte del paciente y/o su tutor, respetando su individualidad e integridad, y estableciendo su derecho a la información de resultados. Para la participación de los pacientes se solicitó autorización mediante consentimiento verbal. Se respetó la confidencialidad del paciente y de los resultados obtenidos.

Recursos humanos

Médicos neurólogo, neurofisiólogo y residente de neurología pediátrica

Recursos materiales:

Electromiógrafo Nicolet Viking IV P de 8 canales

Electrodos desechables de superficie

Expedientes clínicos

Recursos financieros

No se necesitarán ya que tanto personal médico y recursos materiales se encuentran en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

RESULTADOS

Se revisaron 30 pacientes, 17 fueron del sexo masculino, 13 pacientes del sexo femenino, con una media de edad de 9.03 ± 3.54 años, (2-14 años) Fig 1. El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 1 año (≤ 1 - 6 años). El estadio clínico al inicio de la enfermedad fue el siguiente: estadio N, 4 pacientes (13.3%); estadio A, 13 pacientes (44%); estadio B, 9 pacientes (30%); estadio C, 4 pacientes (13%). De los 30 pacientes al inicio del padecimiento, 9 (30%) no tenían evidencia de inmunodepresión, 9 (30%) presentaban inmunosupresión moderada y 12 (40%) tenían inmunosupresión severa. El promedio de tratamiento en el grupo fue de 8 ± 3.1 años, el esquema antiretroviral actual más frecuentemente utilizado fue zidovudina + lamivudina + lopinavir/ritonavir en 21 pacientes (70%), otros esquemas utilizados fueron zidovudina + didanosina + lopinavir/ritonavir en 5 pacientes (17%), zidovudina + lamivudina + ritonavir en 2 pacientes (7%), zidovudina + lamivudina + saquinavir/ritonavir en un paciente (3%), zidovudina + lamivudina + nevirapina un paciente (3%). Tabla 1

En el momento del estudio 23 (77%) pacientes se encontraban con carga viral (CV) por debajo de límite de detección (≤ 50 copias de RNA/mL), la mediana de CV en aquellos pacientes por encima de límite de detección fue 2120 copias de RNA/mL (92-670,000).

En nuestra población la prevalencia de neuropatía fue del 76.6%, en siete pacientes no se detectó ninguna patología. La polineuropatía sensorio/motora de tipo axonal fue la forma más común de afección nerviosa periférica (37%), Figura 2 sin embargo se encontró un 63.3 % de neuropatía subclínica. El promedio de edad en el grupo de paciente con neuropatía fue 9.1 años y el promedio de edad de pacientes sin neuropatía fue de 8 años.

Solo 4 pacientes (17.3%) manifestaron síntomas de tipo sensitivo como dolor, parestesias, hiperalgesia, los cuales tenían una edad entre 7 y 14 años, estos síntomas se presentaron en la neuropatía sensoriomotora axonal (2) y sensorial axonal (2) Quince pacientes con neuropatía tenían el esquema de tratamiento a base de zidovudina +

lamivudina + lopinavir/ritonavir. Cinco pacientes tenían el esquema a base de zidovudina + didanosina + lopinavir/ritonavir. Dos pacientes tenían esquema con zidovudina + lamivudina + ritonavir. Un paciente tenía esquema con zidovudina + lamivudina + ritonavir + saquinavir, en todos los pacientes con tratamiento actual a base de ddI presentaron neuropatía, 3 pacientes tenían el antecedente de administración de este fármaco y solo 1 se le había administrado estaduvina, que son dos medicamentos potencialmente neurotóxicos. Once pacientes con neuropatía fueron clasificados dentro de los estadios A, 5 en el estadio B, 3 en estadio C y en el estadio N 4 pacientes. Veinte pacientes con neuropatía tenían carga viral no detectable.

Figura 1

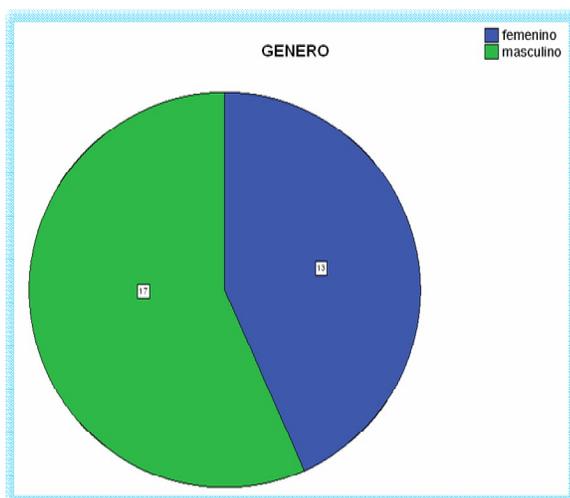


Tabla 1

CARACTERISTICAS GENERALES:
<p>Pacientes 30 Masculino: 17 Femenino: 13 Media 9.03 ± 3.54 Rango 2-14 años</p>
<p>Edad al diagnóstico: 1 año (≤ 1 año- 6 años).</p>
<p>Estadio clínico N: 4 (13.3%) A: 13 (44%) B: 9 (30%) C: 4 (13.3%)</p>
<p>Estadio Inmunológico: 1: 9 (30%) 2: 9 (30%) 3: 12 (40%)</p>
<p>Esquema de tratamiento:</p> <p>Zidovudina+lamivudina+lopinavir/ritonavir: 21 (70%).</p> <p>Zidovudina+didanosina+lopinavir/ritonavir: 5 (17%)</p> <p>Zidovudina+ lamivudina+ritonavir: 2 (7%).</p> <p>Zidovudina+lamivudina+saquinavir+ritonavir: 1 (3%).</p> <p>Zidovudina+lamivudina+nevirapina: 1 (3%).</p>

Las diferentes formas de presentación de las neuropatías por orden de frecuencia. Tabla 2

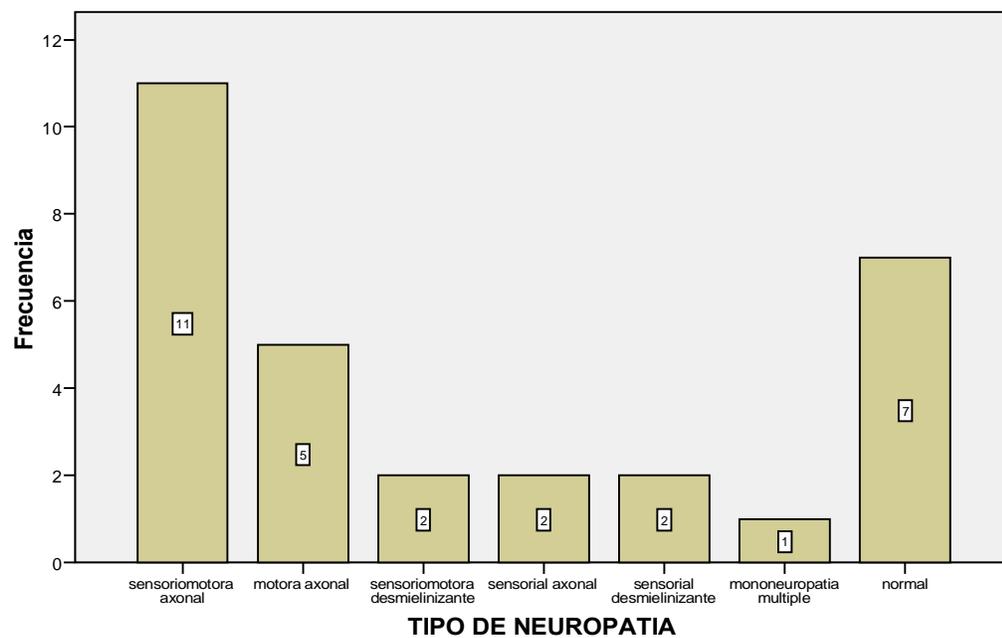
1. La Polineuropatía sensorio/motora axonal fue la más frecuentemente encontrada (11 pacientes 37%), con una edad promedio al momento del diagnóstico de 1 año y tiempo de evolución desde el diagnóstico por la infección de VIH fue muy similar a la cronológica (promedio 7.9 años) , de los cuales solo dos presentaron síntomas de tipo sensitivo (hiperalgesia y parestesia) con cifras de CD4+ \geq 25%: 9, 15-24%: 2, \leq 15%; 0, el tratamiento a base de AZT (11), 3TC (11) kaletra (9), ritonavir (2), saquinavir (1), encontrándose al inicio del tratamiento en estadio clínico A (8), B (2), N(1), Figura 3 estadio inmunológico: sin inmunosupresión 3 pacientes, con inmunosupresión moderada 4 y con inmunosupresión severa 4.
2. La polineuropatía motora axonal fue la segunda neuropatía más frecuente(5 pacientes 16.6%), con una edad promedio al momento del diagnóstico de 1 año y tiempo de evolución promedio de 8.4 años, ninguno de ellos presento síntomas, la cifra de CD4+ \geq 25% en los 5 pacientes, el tratamiento a base de AZT (5), 3TC (3), kaletra (4), ritonavir (1), estadio clínico A (2), B (2), N (1), Figura 3 estadio inmunológico: sin inmunosupresión 2, con inmunosupresión moderada 2, con inmunosupresión severa 1.
3. La polineuropatía sensorio motora desmielinizante (2 pacientes 6.6%), con una edad promedio al momento del diagnóstico de menos de un año, y tiempo de evolución desde diagnóstico de la infección por VIH similar a la cronológica, ninguno de ellos presento síntomas, la cifra de CD4 \geq 25% en un paciente y \leq 15% en el otro, el tratamiento a base de AZT, 3TC y kaletra en los dos pacientes, estadio clínico B (1), C(1),Figura 3 estadio inmunológico: sin inmunosupresión 1, con inmunosupresión severa 1.

4. La polineuropatía sensorial axonal (2 pacientes 6.6%), con una edad promedio al momento del diagnóstico de 2.5 años y tiempo de evolución desde el diagnóstico de la infección por VIH promedio fue de 10 años, los dos pacientes presentaron síntomas de tipo sensitivo como dolor e hiperalgesia, la cifra de CD4+ en los dos $\geq 25\%$, tratamiento a base de AZT, ddi y kaletra en ambos pacientes, estadio clínico A (1), C (1), Figura 3 estadio inmunológico: con inmunosupresión moderada 1, inmunosupresión severa 1.

5. La polineuropatía sensorial desmielinizante (2 pacientes 6.6%), con una edad promedio de 3.5 años al momento del diagnóstico y tiempo de evolución desde el diagnóstico de la infección por VIH fue similar a la cronológica, ninguno de ellos presento síntomas, ambos presentaban cifras de CD4 $\geq 25\%$, con esquema de tratamiento con convivir, kaletra (1), AZT, 3TC, kaletra en otro paciente, estadio clínico N (2) Figura 3, estadio inmunológico: sin inmunosupresión 2.

6. La mononeuropatía múltiple (1 paciente 3.3%), con una edad de ≤ 1 año al momento del diagnóstico y tiempo de evolución similar, sin manifestación clínica, con cifra de CD4+ $\geq 25\%$, tratamiento a base de AZT, 3TC y kaletra, estadio clínico C e inmunológico: con inmunosupresión severa.

Figura 2

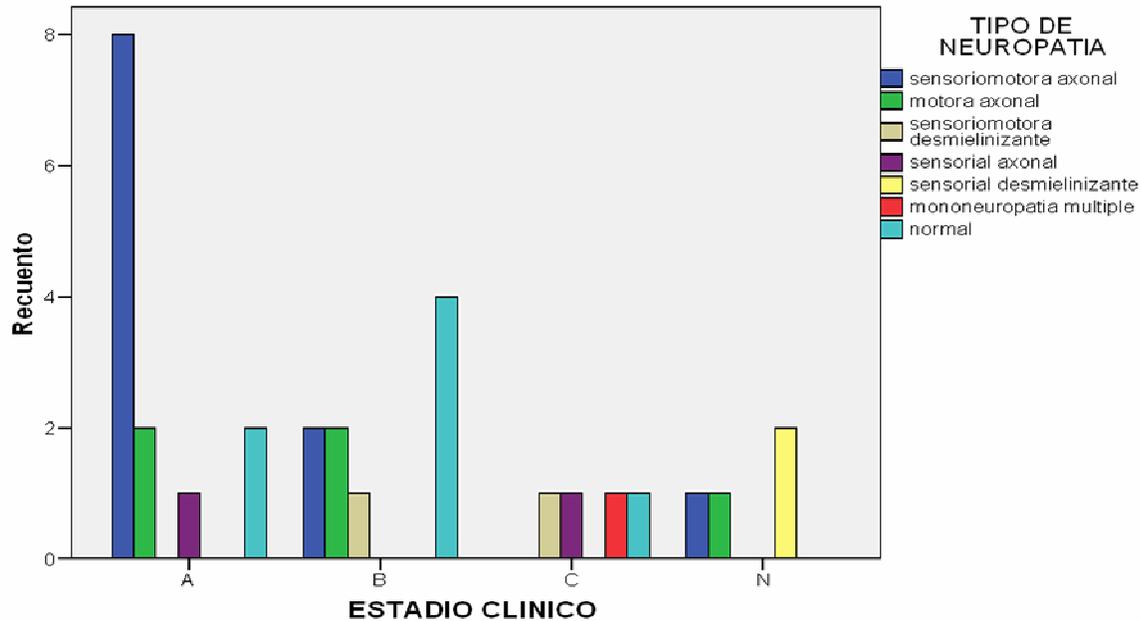


La Neuropatía periférica en relación con el estadio clínico e inmunológico de la infección por el VIH

Tabla 2

TIPO DE NEUROPATIA PERIFERICA	ESTADIO CLINICO	ESTADIO INMUNOLOGICO	CIFRA DE CD4 (%)
POLINEUROPATIA SENSORIO MOTORA AXONAL	A (8), B (2), N (1)	1 (3), 2 (4), 3 (4)	≥25% = 9 15-24% = 2 ≤15% = 0
POLINEUROPATIA MOTORA AXONAL	A (2), B (2), N (1)	1 (2), 2 (2), 3 (1)	≥25% = 5 15-24% = 0 ≤15% = 0
POLINEUROPATIA SENSORIO/MOTORA DESMIELINIZANTE	B (1), C (1)	1 (1), 3 (1)	≥25% = 1 15-24% = 0 ≤15% = 1
POLINEUROPATIA SENSORIAL AXONAL	A (1), C (1)	2 (1) 3 (1)	≥25% = 2 15-24% = 0 ≤15% = 0
POLINEUROPATIA SENSORIAL DESMIELINIZANTE	N (2)	1 (2)	≥25% = 2 15-24% = 0 ≤15% = 0
MONONEUROPATIA MULTIPLE	C (1)	3 (1)	≥25% = 1 15-24% = 0 ≤15% = 0

Figura 3



Cabe mencionar que se encontró una hiperexcitabilidad en las respuestas de la onda F en un 26.6% (8 pacientes) lo que sugieren fuertemente una desinhibición del sistema nervioso central, hacia la vía final común. Por lo que considero datos tempranos de involucro al sistema nervioso central. Obligándonos a iniciar protocolo de detección de diseminación hacia la neurona motora superior como seguimiento en estos niños.

COMPARACIÓN ENTRE LOS PACIENTES CON Y SIN NEUROPATIA.

Al comparar las diversas variables demográficas no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes con y sin neuropatía (edad, género, tiempo de evolución), tampoco para las variables subrogadas de la infección por VIH al inicio de la enfermedad (estadio clínico, estadio inmunológico). La mediana de CD4+ al

momento del estudio fue similar en ambos grupos y no existieron diferencias significativas tanto en número total de CD4+ como en porcentajes. La mediana de la carga viral en el momento del estudio fue menor en el grupo con neuropatía, existiendo diferencia significativa en el número de copias de RNA/mL entre ambos grupos. La frecuencia de pacientes con carga viral bajo límite de detección (<50 copias/mL) fue mayor en el grupo de pacientes con neuropatía, sin embargo no fue estadísticamente significativo. El tener carga viral bajo límite de detección fue un factor de riesgo para el desarrollo de neuropatía, sin embargo carece de significancia estadística (OR 5.0 IC 95% 0.53-53.95). Esto quizá esta en relación al tiempo de tratamiento que fue mayor a 6 años en 21 de los 23 pacientes con neuropatía (91%) contra 1 de 7 (85%) en los pacientes sin neuropatía, sin embargo solo uno de ellos había recibido tratamiento antirretroviral potencialmente neurotóxico.

Tabla 3

TABLA COMPARATIVA DE PACIENTES SANOS Y CON NEUROPATIA			
PARAMETRO	SIN NEUROPATIA	CON NEUROPATIA	p
Total	7	23	
Edad (años) Md	8 (4-13)	9 (2-14)*	0.571
Tiempo de evolución Md	7 (4-12)	9 (2-14)*	0.138
CD4+ cel/mm³ Md	789 (298-1647)	742 (288-2133)*	0.573
CD4+ (%) Md	35 (14-43)	32 (12-53)*	0.492
Carga Viral (log de copias/mL) Md	1.96 (0-5.82)	0 (0-4.04)**	0.016
Carga viral (copias/mL) Md	1010 (0-670,000)	0 (0-11,000)**	0.019
Genero			
Masculino	2	15♥	0.190
Femenino	5	8	
Estadio clínico			
N	0	4	0.101
A	2	11☺	
B	4	5	
C	1	3	
Tratamiento antirretroviral actual			
Zidovudina+lamivudina+lopinavir+ritonavir	6	15	
Zidovudina+didanosina+lopinavir/ritonavir	0	5	
Zidovudina+lamivudina+ritonavir	0	2	
Zidovudina+lamivudina+saquinavir+ritonavir	0	1	
Zidovudina+lamivudina+nevirapina	1	0	
Tratamiento neurotóxico			
Si	1	3♥	0.677
No	6	20	
Tratamiento antirretroviral más de 6 años			
Si	6	21***	0.671
No	1	2	

* De acuerdo a la U Mann Whitney es una muestra no significativa.

** De acuerdo a la U Mann Whitney es una muestra significativa ($p \leq 0.05$)

*** De acuerdo a Chi cuadrada

Md: mediana.

♥ Prueba exacta de fisher.

☺ se compararon estadio clínico N+A Vs B+C .

● se compararon pacientes con inmunosupresión moderada y severa Vs sin inmunosupresión.

DISCUSION

La neuropatía periférica es en conjunto la complicación neurológica más frecuente de la infección por el VIH, aunque solo suelen ser diagnosticados los casos sintomáticos.

Como se ha mencionado, la transmisión en niños en el 95% de los casos es vertical, por lo que la duración, la vía y la intensidad de la exposición pueden ser factores importantes que marquen la velocidad con que se desarrollen los síntomas de la infección.

El feto o recién nacido infectado sufre una progresiva destrucción del timo, que es fundamental para el desarrollo de respuestas adecuadas. Además, otros componentes del sistema inmunitario son afectados tempranamente, por lo que el paciente pediátrico puede tener una inmunodeficiencia más profunda y más completa que el adulto, abarcando no únicamente inmunidad celular sino también inmunidad humoral, con un sistema neurológico periférico inmaduro (falta de mielinización del sistema nervioso periférico) con mayor predisposición del niño a presentar una alta prevalencia de neurotoxicidad (neuropatía periférica). Lo que explicaría la alta prevalencia 76.6% de neuropatía encontrada en nuestra muestra.

El mecanismo por el que se produce la polineuropatía es desconocido. No obstante, múltiples evidencias indican que el daño no es producido por infección directa del VIH en el nervio, sino a través de la acción tóxica de citoquinas y/o de ciertas proteínas del VIH como la gp-120, la cual es neurotóxica a concentraciones picomolares y provoca apoptosis neuronal. Sin embargo la polineuropatía causada por la infección VIH puede verse agravada por la coexistencia de ciertos procesos (antiretrovirales, desnutrición, vasculitis, isquemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática etc.) potencializando el daño al nervio condicionando una disfunción de tipo multifactorial

El síntoma predominante es dolor en la zona distal de los miembros inferiores, acompañado o no de parestesias. Las características del dolor en la polineuropatía distal

es bilateral y simétrico, aparece y empeora de forma gradual, es más intenso en la planta de los pies, se percibe como quemazón o entumecimiento doloroso, se desencadena por estímulos que normalmente resultan indoloros (alodinia), empeora con el reposo en cama, y no suele acompañarse de debilidad muscular .La exploración física muestra disminución o abolición de los reflejos en los tobillos y disminución de sensibilidad en la zona distal de los miembros inferiores.

En nuestra estudio se observó que a mayor tiempo de tratamiento (seis años), disminuyó la carga viral y aumentó la cifra de CD4+, pero paradójicamente incrementó la frecuencia de neuropatía. Es probable que el recibir medicamentos potencialmente neurotóxico como la didanosina incrementa la frecuencia de neuropatía periférica, sin embargo dada la elevada frecuencia de este fenómeno en pacientes que nunca han recibido nos hace pensar que cualquier medicamento antirretroviral es capaz de causar datos de neuropatía periférica afortunadamente en su mayor parte asintomática. Por otra parte a pesar de que una buena parte de los pacientes con neuropatía mostraba ausencia de viremia por VIH no es posible descartar una afección por el este virus perse dada la afección que el VIH produce a nivel de SNC. El estado de inmunodeficiencia inicial puede facilitar la infección por virus neurotrópicos como el virus herpes simple o varicela zoster que de alguna manera pueden causar alteraciones en la conducción nerviosa periférica.

Por lo contrario a menor tiempo de tratamiento (≤ 6 años) se observó un incremento en la carga viral con disminución en los CD4+ y una menor frecuencia de neuropatía.

LA DESNUTRICIÓN Y VIH

El estado nutricional juega un importante papel en la regulación de la resistencia del huésped a las infecciones. La malnutrición y la infección por VIH ejercen un efecto deletéreo y sinérgico sobre los linfocitos T4. Múltiples estudios llevados a cabo en pacientes VIH han asociado, de forma directa e independiente, la pérdida de peso y masa celular corporal con menor supervivencia, mayor incidencia de enfermedades

oportunistas y disminución de la calidad de vida. Con un daño secundario al vasa nervorum condicionando disminución del aporte vascular y nutricio al nervio.

La terapia de la polineuropatía es meramente sintomática, pues ni el tratamiento antirretroviral ni ningún otro hasta la fecha ha conseguido revertir el daño neural y regenerar las fibras nerviosas lesionadas. La mayoría de los múltiples remedios ensayados para aliviar el dolor de la polineuropatía (acupuntura, gel de lidocaína al 5%, mexiletina, amitriptilina, péptido T, etc.), han resultado poco eficaces o inoperantes. Sólo la lamotrigina, un fármaco anticonvulsivante, a dosis de 1-5 mg/k/día hasta un máximo de 200 mg/día, y el factor de crecimiento neural humano recombinante (FCNH-r), por vía subcutánea, a dosis de 0,1 y 0,3 µg/kg dos veces a la semana, han resultado eficaces en ensayos clínicos aleatorizados y controlados a doble-ciego con placebo. No obstante, y pese a que la lamotrigina es más eficaz en la neuropatía tóxica por los antirretrovirales, el FCNHr no ha sido comercializado. Los resultados de un pequeño estudio aleatorizado y abierto han sugerido que la gabapentina, otro anticonvulsivante, también puede ser eficaz. Una ventaja adicional de lamotrigina y gabapentina es que, al no ser metabolizados por la vía del Citocromo P450, no tienen interacciones con los antirretrovirales.

CONCLUSIONES:

1. La prevalencia de la neuropatía fue del 76.6% en nuestra población pediátrica diferencia de la encontrada en el adulto 36%.
2. El 23.3% de pacientes no mostraron neuropatía.
3. Las manifestaciones clínicas predominantes fueron sensitivas (17.3%).
4. La polineuropatía sensorio/motora de tipo axonal fue la complicación neurológica más frecuente encontrada en este estudio con un 37%.
5. El 86.7% de Neuropatía fue de tipo subclínico.
6. Se encontró el 26.6% (8 pacientes) de involucro al sistema nervioso central, por la presencia de hiperexcitabilidad en la respuesta de la onda "F".
7. La carga viral fue menor en los pacientes sin neuropatía y la ausencia de la misma se asoció en forma no significativa a la presencia de neuropatía.

PROPUESTAS

1. Se propone realizar estudio electroneurográfico por lo menos cada año con la finalidad de detectar precozmente complicación neurológica.
2. El ejercicio y el entrenamiento mejoran la respuesta inmunológica en niños con VIH, por lo que se propone un programa de ejercicio moderado de tipo aeróbico y anaeróbico cada tercer día por 30 minutos, con la finalidad de mejorar la calidad de vida.
3. Se propone la intervención nutricional desde la primera consulta.
4. Se propone manejo terapéutico sintomático (dolor), con lamotrigina y/o gabapentina, los cuales han sido utilizados en otros estudios con buena respuesta.

REFERENCIAS

- ¹ Fauci A. The AIDS epidemic considerations for the 21st century. *N Engl J Med* 1999;341(14):1046-1050
- ² <http://www.salud.gob.mx/conasida/estadis/2008/panoepide30jun2008.pdf>
- ³ He J, Chen Y, Farzan M, Choe H, Ohagen A, Gartner S, et al CCR3 and CCR5 are co-receptors for HIV-1 infection of microglia. *Nature* 1997; 385(6617): 645-649
- ⁴ García M, et al. Complicaciones neurológicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Neurología* 2007;22(5):312-319
- ⁵ Casanova-Sotolongo P, Casanova-Carrillo P, Casanova-Carrillo C. Enfermedades del sistema nervioso periférico y visual durante la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Neurol* 2003;37(5):481-85
- ⁶ <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGuidelines.pdf>
- ⁷ http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGL_SupIII.pdf
- ⁸ Gérard S. Infectious neuropathies. *Neurol Clin* 2007;25(1):115-137
- ⁹ Bauer L, Ceballos N, Shanley J, Wolfson L. Sensorimotor dysfunction in HIV/AIDS: Effects of antiretroviral treatment and comorbid psychiatric disorders. *AIDS* 2005;19(5):495-502
- ¹⁰ González-Duarte A, Robinson-Papp J, Simpson D. Diagnosis and management of HIV associated neuropathy. *Neurol Clin* 2008;26(3):821-832
- ¹¹ Pruitt A. Infections of the nervous system. *Neurologic Clinics* 1998;16(2):419-447
- ¹² Boissé L, Gill M, Power C. HIV infection of the central nervous system: clinical features and neuropathogenesis. *Neurol Clin* 2008;26(1):799-819
- ¹³ Verma A. Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2001;6(1):8-13
- ¹⁴ Pardo C, McArthur J, Griffin J. HIV neuropathy: Insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease. *J Peripher Nerv Syst* 2001;6(1):21-27
- ¹⁵ MacArthur C, Brew J, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005;4(9):543-555
- ¹⁶ Berger J, Simpson D. The pathogenesis of diffuse infiltrative lymphocytosis. An AIDS related peripheral neuropathy. *Neurology* 1998;50(4):855-857
- ¹⁷ Melli G, Sanjay K, Fischer A, Chen W, Hoke A. Spatially distinct and functionally independent mechanisms of axonal degeneration in a model of HIV associated sensory neuropathy. *Brain* 2006;129(5):1330-38
- ¹⁸ Tan S, Guilloff R. Hypothesis on the pathogenesis of vacuolar myelopathy, dementia, and peripheral neuropathy in AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(1):23-28
- ¹⁹ Simpson D, Haidich A, Schifitto G, Yiannoutsos C, Geraci A, McArthur J, et al. Severity of HIV-associated neuropathy is associated with plasma HIV-1 RNA levels. *AIDS* 2002;16(3):407-412
- ²⁰ Simpson D, Kitch D, Evans S, McArthur J. HIV neuropathy natural history cohort study: assesment measures and risk factors. *Neurology* 2006;66(11):1679-1686
- ²¹ Childs E, Lyles R, Selnes O, Chen B. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology* 1999;52(3):607-613
- ²² Aznar C. Parámetros neurofisiológicos y cifra de linfocitos CD4 en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Neurol* 1998;27(159):789-792
- ²³ Famularo G, Moretti S, Marcellini S, Trinchieri V, Tzantzoglou S, Santini G, et al. Acetyl carnitine deficiency in AIDS patients with neurotoxicity on treatment with antiretroviral nucleoside analogues. *AIDS* 1997;11(2):185-190
- ²⁴ Moylet E, Shearer W. HIV clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(1):3-16
- ²⁵ Zhu Y, Antony J, Martinez J, Glerum D, Brussee V, Hoke A, et al. Didanosine causes sensory neuropathy in an HIV/AIDS animal model: impaired mitochondrial and neurotrophic factor gene expression. *Brain* 2007;130(8):2011-2023
- ²⁶ Moore R, Wong W, Keruly J, McArthur J. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS* 2000;14 (3):273-278
- ²⁷ Schifitto G. Markers of immune activation and viral load in HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology* 2005;64(5):842-848
- ²⁸ Araujo A, Osvaldo J, Garcia O. Distal sensory polyneuropathy in a cohort of HIV-infected children over five years of age. *Pediatrics* 2000;106(3):e35
- ²⁹ Capistro-Gonzalez F, Barragan-Perez E, Pavia-Ruiz N, Villalobos Acosta P, Hernandez-Hernandez M, Huerta-Hurtado A, et al. Manifestaciones neurológicas en pacientes pediátricos y adolescentes mexicanos infectados con VIH/SIDA: experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008;65(1):6-12

ANEXO 1

Instituto Mexicano del Seguro Social Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

Trabajo: Prevalencia y forma de presentación de la neuropatía periférica en pacientes pediátricos con infección por VIH

Guión para obtener el consentimiento verbal para la realización de velocidades de conducción nerviosa

Buenos días, soy el Dr. _____ Le estamos haciendo una invitación para participar en un estudio de investigación. Se sabe que la infección por VIH y el tratamiento antiretroviral que se utiliza para su manejo pudieran, en algunos casos, causar cierto daño a los nervios en alguna parte del cuerpo.

Puede ser que este daño se manifieste como dolor o debilidad en brazos o piernas, pero en ocasiones puede pasar sin dar síntomas y solamente se puede detectar mediante estudios especiales.

La mayoría de los reportes de este problema son en pacientes adultos, pero en niños no se tiene información y este es el motivo de la realización de este estudio: conocer cuántos niños tienen los nervios afectados y si presentan síntomas.

Le solicitamos su autorización para realizarle a su hijo (a), un estudio que se llama velocidades de conducción nerviosa. Este estudio consiste en la aplicación de estímulos eléctricos de baja intensidad en diferentes lugares de los brazos y piernas; la aplicación se realiza colocando unos electrodos encima de la piel, por lo que es un estudio que no tiene riesgo, no vamos a realizar punciones a su hijo (a).

En pocas ocasiones el niño (a) puede sentir como un toque eléctrico muy leve que no provoca dolor.

Generalmente el estudio dura alrededor de 40 minutos. Si en cualquier momento el niño tiene incomodidad cuando se le esté haciendo el estudio, esto puede suspenderse. De igual manera, si usted o el niño deciden no participar en el estudio, esto no afectará la atención médica que recibe en esta unidad ni sus derechos como paciente.

Si se encuentra que el paciente tiene síntomas que se producen por el daño a los nervios, se le ofrecerá tratamiento para disminuirlos. En cualquier momento podemos aclarar sus dudas o preguntas con respecto al estudio.

Los resultados que se obtengan serán confidenciales, no se identificará a los pacientes en los informes o reportes. Es posible que al finalizar el estudio estos datos puedan ser de utilidad para otros pacientes que viven con VIH.