

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“DESCRIPCIÓN DE LA EPIDEMIOLOGÍA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE UNA POBLACIÓN DE ADOLESCENTES (12-18 AÑOS) CON INFECCIÓN PERINATAL POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA, EN CONTROL EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS “DR. CARLOS SÁENZ HERRERA”, DURANTE EL PERIODO 2000-2018”

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría para optar por el grado académico de Especialista en Pediatría

Dra. Olga Natalia Retana Solano

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2019

DEDICATORIA

A mi familia. No encuentro las palabras suficientes para agradecerles por su paciencia y apoyo incondicional, por ser mi motor e inspiración para seguir siempre hacia adelante, sin perder la autenticidad. Y a mis niños de Casa Emanuel, en Guinea Bissau, por enseñarme el verdadero amor de Dios en cada paso. Ellos son ejemplo vivo del amor genuino que tanta falta hace en otras latitudes, y son la razón de ser del presente trabajo.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a Dios, por haberme puesto esta vocación en mi camino, por iluminar cada paso y sostenerme en cada vivencia.

A mi familia, por ser mi más grande bendición y ejemplo, sin ustedes nada de esto sería posible.

A mi novio, quien ha sido el mejor amigo y cómplice, no imagino un mejor compañero para compartir esta parte del camino.

A mis amigas, quienes, con su paciencia y apoyo, siempre estuvieron presentes recordándome que todo tiene su propósito y su tiempo, y que la distancia nunca es demasiada.

A mis tutores, a mis amigos y a mis compañeros, por todas las experiencias compartidas; todos me legaron una enseñanza para la vida y hoy logramos llegar a ser Pediatras.

A los pacientitos y sus familias, gracias por su confianza y por sus incomparables enseñanzas, porque una simple conversación o pequeño momento compartido, puede mostrarnos mucho más que cualquier libro de medicina, por aquellos que nos marcaron y nos hicieron mejores personas.

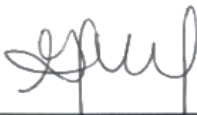
A todos, ¡gracias!

"Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado académico de Especialista en Pediatría."



Pediatra Inmunólogo, Dr. Óscar Porras Madrigal (PhD)

Profesor Guía



Pediatra Neumóloga, Dra. Gloriana Loría Chavarría

Lectora



Pediatra Endocrinólogo, Dr. Roberto Bogarín Solano

Coordinador Programa de Posgrado en Pediatría



Olga Natalia Retana Solano

Sustentante

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS	II
RESUMEN	V
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS	VII
LISTA DE ABREVIATURAS	X
INTRODUCCIÓN.....	11
JUSTIFICACIÓN	22
OBJETIVOS.....	24
OBJETIVO GENERAL	24
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
PACIENTES Y MÉTODOS.....	25
ASPECTOS ÉTICOS	28
FUENTES DE FINANCIAMIENTO	29
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES.....	51
RECOMENDACIONES.....	52
LIMITACIONES Y SESGOS	54
CUADROS	55
FIGURAS	65
BIBLIOGRAFÍA.....	70

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El VIH perinatal en Costa Rica, es una realidad desde hace tres décadas. Gracias a la terapia anti retroviral, los pacientes con infección adquirida vía vertical han alcanzado la adolescencia y la vida adulta. Ellos deben afrontar tanto su diagnóstico como los efectos adversos del uso crónico del tratamiento, y, aún más, los importantes cambios a nivel metabólico, social, psicológico, afectivo y del neurodesarrollo de esta etapa. Todo esto en un mundo donde se ha estudiado la población adulta y la infantil, pero poco se conoce del grupo adolescente. En Costa Rica, se desconocen las características de nuestra población adolescente con infección perinatal por VIH y de sus comorbilidades no infecciosas.

OBJETIVOS: Describir la población adolescente costarricense con infección perinatal por VIH, sus morbilidades no infecciosas, respuesta al tratamiento y efectos adversos sobre el perfil lipídico del TARV.

DISEÑO Y METODOLOGÍA: en un estudio descriptivo, retrospectivo, se incluyó a la población de adolescentes de edades entre 12 y 18 años con infección perinatal por VIH, evaluados en la Clínica de Infección por VIH Pediátrico (CVIH-HNN) del Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica del Hospital Nacional de Niños, “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (SIRP-HNN) en Costa Rica, en el periodo del 2000 al 2018. Se recolectó la información en una base de datos anonimizada por medio de la revisión de expedientes clínicos. **RESULTADOS:** la población estudiada según los criterios de inclusión y exclusión corresponde a 49 pacientes, de los cuales, el 65,3% son del sexo masculino. El 38.8% de los pacientes fueron diagnosticados en el primer año de vida, y el 44.9% entre los dos y cinco años. El conteo de linfocitos T CD4+ absolutos se mantuvo por encima de 500 células/microlitro en 65%-85% de cada población, con una carga viral que se mantuvo por debajo del rango cuantificable en un 70%, y no detectable en un 40% de los pacientes. Las

principales morbilidades no infecciosas asociadas fueron de índole social y neuropsiquiátrico. La principal alteración lipídica relacionada al tratamiento fue la elevación de triglicéridos y la hipercolesterolemia.

CONCLUSIONES: Más del 80% de los diagnósticos perinatales en Costa Rica se realiza en menores de 5 años. Las comorbilidades no infecciosas a nivel metabólico se caracterizan por dislipidemia en contexto de eutrofia, lo que sugiere probable relación de ser producida por efecto adverso de la TARV. Se denotó una importante representación de problemas sociales, especialmente el abandono, y de los trastornos neuropsiquiátricos. Los adolescentes costarricenses son favorecidos por el diagnóstico y tratamiento temprano en su menor resistencia y adecuado control de la infección. No obstante, también enfrentan los efectos adversos de mayor dislipidemia y riesgo cardiovascular asociado al uso crónico de TARV.

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

Cuadros

- Cuadro 1.** Tratamientos antirretrovirales de uso frecuente en pediatría y disponibles en Costa Rica. 51
- Cuadro 2.** Características generales de los pacientes adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por VIH atendidos en la Clínica de VIH del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del año 2000 al 2018. (N=49) 54
- Cuadro 3.** Edad al 31 de diciembre del 2018, de los pacientes adolescentes con infección perinatal por VIH atendidos en la Clínica de VIH del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del año 2000 al 2018. (N=49) 55
- Cuadro 4.** Conteo absoluto de linfocitos T CD4+ y carga viral de VIH a la edad de 1, 6, 12, 15 y 18 años en cada uno de los pacientes adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por VIH atendidos en la CVIH-HNN del año 2000 al 2018 (N=49). 56
- Cuadro 5.** Carga viral de VIH durante la adolescencia cuantificada a los 12, 15 y 18 años, de los pacientes adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por VIH atendidos en la CVIH-HNN del año 2000 al 2018. 58
- Cuadro 6.** Conteo absoluto de linfocitos T CD4+ según clasificación de la Organización Mundial de la Salud durante la adolescencia cuantificada a los 12, 15 y 18 años, de los pacientes adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por VIH atendidos en la CVIH-HNN del año 2000 al 2018. 58

Cuadro 7. Esquemas de tratamiento antirretroviral utilizados por los pacientes 59
al inicio del tratamiento, resistencias desarrolladas y tratamiento recibido al
traslado y actualmente.

Cuadro 8. Morbilidades no infecciosas de los pacientes adolescentes de 12 a 60
18 años con infección perinatal por VIH atendidos en la Clínica de VIH del
Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del año 2000 al 2018.
(N=49)

Figuras

- Figura 1.** Población del estudio. Indica los casos incluidos y excluidos, y la población de estudio. 60
- Figura 2.** Niveles de colesterol según la edad de los pacientes adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por virus de inmunodeficiencia humana atendidos en la Clínica de VIH del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del año 2000 al 2018. 61
- Figura 2.** Niveles de colesterol según la edad de los pacientes adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por virus de inmunodeficiencia humana atendidos en la Clínica de VIH del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del año 2000 al 2018. 62
- Figura 4.** Niveles de glicemia según la edad de los pacientes adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por virus de inmunodeficiencia humana atendidos en la Clínica de VIH del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del año 2000 al 2018. 63
- Figura 5.** Índice de masa corporal según la edad de los pacientes adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por virus de inmunodeficiencia humana atendidos en la Clínica de VIH del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del año 2000 al 2018. 64

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
ABC	Abacavir.
ADN	Ácido desoxirribonucleico.
ARN	Ácido ribonucleico.
ATV	Atazanavir.
AZT	Zidovudina.
CVIH-HNN	Clínica de infección por VIH pediátrico del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".
D4T	Estavudina.
ddl	Didanosina.
DRV	Darunavir.
DTG	Dolutegravir.
EFV	Efavirenz.
EVG	Elvitegravir.
HNN	Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".
IDV	Indinavir.
IMC	Índice de masa corporal.
IP	Inhibidor de proteasa.
ITIN	Inhibidor de transcriptasa reversa (inversa) nucleósido.
ITINN	Inhibidor de transcriptasa reversa (inversa) no nucleósido.
LPV	Lopinavir.
LPV/r	Lopinavir reforzado con ritonavir.
MVC	Maraviroc.
NFV	Nelfinavir.
NVP	Nevirapina.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
RAL	Raltegravir.
RPV	Rilpivirina.
RTV	Ritonavir.
Sida	Síndrome de inmunodeficiencia humana.

SIRP-HNN	Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.
SQV	Saquinavir.
TARV	Tratamiento antirretroviral.
TDF	Tenofovir.
TPV	Tipranavir.
T-20	Enfuvirtida.
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.
3TC	Lamivudina.



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Olga Natalia Retana Solano, con cédula de identidad 1-1379-0871, en mi condición de autor del TFG titulado _____

Descripción de la epidemiología y respuesta al tratamiento de una población de adolescentes (12-18 años) con infección perinatal por el virus de la inmunodeficiencia humana, en control en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", durante el periodo 2000-2018.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Olga Natalia Retana Solano

Número de Carné: A75275 Número de cédula: 1-1379-0871

Correo Electrónico: naty.retana.s@gmail.com, onretanas@gmail.com

Fecha: 14 / 01 / 2020 Número de teléfono: 8818-0505

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Óscar Porras Madrigal

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

INTRODUCCIÓN

Para el año 2018, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ya había causado la muerte de más de 35 millones de personas alrededor del mundo, y otras 37.9 millones de personas se encontraban infectadas. Los primeros casos de este mortal virus fueron reportados en los años ochenta. Una década después, se determinaron las principales vías de transmisión y en 1983, se identificó el VIH como agente causal. (1) Para el año de 1985, se habían reconocido dos virus, VIH-1 y VIH-2. Los orígenes del VIH se remontan al virus de inmunodeficiencia en simios, en el continente africano. El VIH-2 se identificó en poblaciones de África Occidental, en países como Guinea Bissau, Cabo Verde y Senegal; mientras que el VIH-1 —más patogénico y pandémico a nivel mundial— se expandió rápidamente desde África hacia el Caribe, Europa y América. (2)

El VIH se diseminó rápidamente, reconociéndose que podía transmitirse por varios medios: la vía sexual, sangre, secreciones, transfusiones de hemoderivados y de mujeres embarazadas infectadas que transmitían por la vía perinatal, a sus hijos. (1)

En Costa Rica, el primer caso autóctono se presentó en 1980 y fue diagnosticado en 1985. Se sospecha que los contagios en el país iniciaron desde la década de los años setenta, a través de transfusiones realizadas a pacientes hemofílicos con productos sanguíneos importados de Europa y Estados Unidos; y vía sexual, por medio de visitantes extranjeros o de ciudadanos costarricenses que viajaron al exterior. Posteriormente, se diagnosticaron a los hijos de las mujeres infectadas. (3, 4)

En la misma década de los ochenta, en la región entonces conocida como Zaire (hoy República Democrática del Congo), donde se sospecha inició la expansión del VIH, se

observó un riesgo del 21% de transmisión perinatal. La lactancia materna prolongada aumentaba el riesgo en un 14%, para un total de 30%-45% de riesgo de transmisión. (5)

Es decir, sin las medidas preventivas, entre un tercio y la mitad de la población infantil expuesta al VIH perinatal podía resultar infectada. (5) El VIH tiene una progresión más acelerada entre la población infantil, en comparación con los adultos, y está asociado a una mayor carga viral y una rápida depleción de linfocitos T CD4+. (6)

Este virus pertenece a la familia Retroviridae y al género Lentivirus, los cuales se caracterizan por ser citopáticos y formados por dos copias de ARN. Es un virus con tropismo por los linfocitos T CD4+, determinado por su envoltura de glucoproteínas, que consta de dos componentes, la subunidad de superficie gp120 y la subunidad transmembrana gp41. La primera es altamente variable y, además, representa una limitante para la creación de una vacuna eficaz contra este. La segunda, por su parte, es muy inmunógena, y se utiliza para la detección de anticuerpos contra el VIH-1, así como un punto de acción del tratamiento antirretroviral. Este tropismo hacia los linfocitos T CD4+, a su vez, disminuye la eficacia del sistema inmunitario. No obstante, hay linfocitos T CD4+ que son resistentes a la infección, y otras células CD4- que también son infectadas. Esto refleja que existen otros sitios de conexión celular como correceptores para glucoproteínas de la envoltura viral que permiten la fusión de membranas y la entrada del virus a la célula. (6)

El VIH presenta tropismo por la quimiocina CXCR-4, que actúa como inductora de la fusión y correceptora para la unión a los linfocitos, y por el CCR-5, el cual facilita la entrada del VIH a los macrófagos. La otra forma de infectar es por medio de la transferencia intercelular del VIH sin formación de partículas completas, siendo así un mecanismo más rápido de propagación del virus, que ocurre de célula a célula directamente. (6)

El virus entra a la célula a través de interacciones con los receptores y de cambios conformacionales proteicos. En el citoplasma, por medio de la enzima transcriptasa reversa, el ARN del virión es transcrito a ADN viral y llega a formar un ADN circular. Esta enzima es propensa a los errores y no cuenta con mecanismos correctores, por lo que genera un sinnúmero de mutaciones y amplía la variación genética de las cepas de VIH-1, incluso en un mismo paciente. Seguidamente, el ADN circular se integra al ADN celular con la ayuda de la enzima integrasa viral: se conforma el provirus. Este puede estar latente por períodos prolongados sin lograr ser erradicado.

Los linfocitos T CD4+ infectados, son el reservorio latente del VIH indefinidamente, incluso en pacientes que han respondido a la TARV. La integración del virus suele ser cercana a los sitios génicos activos, generando una alta producción viral en células activadas. El ADN viral también puede codificar la producción de ARN viral que permite la producción de proteínas virales para su ensamblaje. Para que ello suceda, se requiere de la enzima proteasa —específica del VIH— que escinde piezas funcionales de la poliproteína para formar la cápside y otras proteínas individuales funcionales. El ARN se incorpora a esta cápside nueva y, posteriormente, se da la liberación del virus para continuar la infección. El ciclo es similar para VIH-1 y VIH-2. (6)

La transmisión perinatal puede ocurrir intraútero, intraparto o, incluso, postparto a través de la lactancia materna. La transmisión intrauterina se ha visto al encontrar al virus por cultivo o por reacción de cadena de polimerasa en tejidos fetales desde la semana 10 de gestación. La teoría sugiere que la mayoría de los casos suceden al final del embarazo, al debilitarse la integridad de la placenta y al aumentar las microtransfusiones fetomaternas. (6)

A nivel intrauterino, el virus puede transmitirse por transporte celular transplacentario, en el que se da una infección progresiva del trofoblasto hasta que el virus alcanza la circulación fetal, o bien, por rupturas de la barrera placentaria, seguidas por microtransfusiones (7). El 20%-30% de los casos son intraútero, dado que tienen resultados positivos en la primera semana de vida. Los pacientes con detección precoz del virus se relacionan con una rápida progresión del cuadro clínico a síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (sida), aunque, en comparación con los niños infectados al nacer, esto no se ve reflejado en una mayor mortalidad. (6, 8)

Por otra parte, se estima que el 70%-80% de los lactantes se infectan durante el parto, puesto que no se detecta el virus en las primeras semanas de vida. Se sospecha que el mecanismo es a través de la exposición a sangre y secreciones cervicovaginales infectadas. (6) Otras formas de infección son vía ascendente al haber ruptura de membranas, también por deglución de líquido amniótico y por secreciones infectadas en el tracto digestivo del feto o neonato. (7, 8) Además, las contracciones uterinas, durante el parto y el alumbramiento, aumentan el riesgo de microtransfusiones tardías. (6)

En cuanto a la lactancia materna, en los países desarrollados es la menos común, pero en países en desarrollo puede representar hasta un 40%. El riesgo de transmisión se triplica cuando la infección materna sucede posterior al parto, con un 29%-53%, mientras que la madre con infección crónica previa al embarazo supone un riesgo del 9%-16% de transmisión por lactancia materna. (6)

Aunado a lo anterior, la genética viral tan diversa tiene un rol importante en la transmisión. Los niños infectados intraútero tienen un mayor predominio de VIH del subtipo C, por tanto, el recibir el protocolo perinatal no tendrá efecto sobre la transmisión intraútero, debido a que esta ya habrá sucedido. Las variantes más significativas de la transmisión perinatal

son la TARV antes del embarazo, el diagnóstico tardío de la madre y la consecuente alta carga viral. El principal factor protector independiente es la TARV temprana. (7,8)

Diversos estudios han analizado los principales factores que influyen en la transmisión perinatal, en los cuales también plantean la carga viral materna al momento del parto, la prematuridad con un riesgo aumentado en pacientes menores a las 34 semanas, así como el bajo recuento de linfocitos T CD4+ materno. Se dice que la probabilidad de transmisión se duplica para cada log10 de aumento de la carga viral al momento del parto; mientras que, en otros estudios indican que la ruptura de membranas mayor a 4 horas es trascendental, asimismo el conteo de linfocitos T CD4+ absoluto y la adherencia de la madre al tratamiento. (7, 8)

Una vez que se corrobora la infección perinatal, el esquema de tratamiento debe ser instaurado por un especialista en infección por VIH, ya que la terapia ha ido variando a través de los años. En el contexto pediátrico, el inicio de los fármacos se basa en la carga viral, la cual refleja la magnitud de replicación viral, así como el recuento de linfocitos T CD4+ y la clínica del niño. Es importante resaltar que el objetivo del tratamiento es suprimir el virus de manera prolongada; esto es, lograr que la enfermedad se transforme en un proceso crónico. (6)

La carga viral predice la velocidad de la progresión de la enfermedad, porque la replicación ininterrumpida del virus es lo que causa la noxa del sistema inmunitario hasta culminar en sida. Por otra parte, el recuento de linfocitos T CD4+ refleja el riesgo que corre el paciente de contraer infecciones oportunistas o complicaciones asociadas al VIH. (6)

Para lograr contrarrestar al virus, los esquemas de terapia se conforman de, como mínimo, tres fármacos que impliquen al menos dos mecanismos de acción distintos. El tratamiento combinado potente logra suprimir la replicación viral hasta que éste no sea detectable y,

con ello, se restringe la selección de mutaciones resistentes a los antirretrovirales. Cuando hay cepas resistentes, se limita la supresión y retrasa la progresión. La meta se consigue con mayor éxito cuando se inician combinaciones simultáneas, con medicamentos a los cuales el paciente no haya sido expuesto aún, o sin resistencia cruzada entre fármacos, y con la menor toxicidad posible. (6)

Los fármacos se clasifican, con base en los pasos de replicación del virus, y según su mecanismo de acción, en cuatro grupos. Se encuentran los que inhiben la entrada del virus al linfocito T CD4+, la inhibición de la enzima transcriptasa inversa —tanto para nucleósidos (ITIN) como de no nucleósidos (ITINN)—, los inhibidores de las enzimas proteasa y los inhibidores de la enzima integrasa. (6)

En el primer grupo, se cuenta con la efurvitida y maraviroc. La efurvitida se une a la glucoproteína transmembrana gp41viral, provocando cambios conformacionales que impiden la fusión e inoculación del virus en la célula. El maraviroc es un antagonista selectivo del correceptor CCR5, el cual es fundamental en la unión y fusión viral. (6)

Seguidamente, en el segundo grupo se encuentran los inhibidores de la enzima transcriptasa inversa. Los que son de nucleósidos (ITIN) tienen una estructura similar a la timidina y citosina del ADN. Con ello, generan un bloqueo a la incorporación de otros nucleósidos, frenando así la construcción del nuevo ADN. Entre los ITIN se encuentran los análogos de timidina: la estavudina y zidovudina (AZT), así como los análogos no timidínicos: didanosina y lamivudina. Los primeros se concentran en las células activadas o en división, las cuales producen más del 99% de los viriones, mientras que los segundos, actúan en las células en reposo, que representan 1% de la población, pero funcionan como reservorio viral. Alcanzar la supresión de la replicación en ambos grupos celulares es fundamental para el control vírico a largo plazo. (6)

En cuanto a los inhibidores de la enzima transcriptasa inversa de no nucleósidos (ITINN), actúan uniéndose a la enzima y limitan su movilidad, con lo que reducen su actividad. En este grupo se encuentran nevirapina, efavirenz, etravirina y rilpivirina. (6)

El tercer grupo corresponde a los inhibidores de la enzima proteasa (IP). Son fármacos que se unen al sitio donde se escinden los polipéptidos largos del virus en proteínas individuales funcionales del núcleo vírico, esenciales para la producción de nuevos viriones infecciosos. Este grupo de medicamentos tiene repercusión en gran parte del ciclo replicativo del VIH.

Por último, los inhibidores de la enzima integrasa actúan al detener la acción catalizadora de la incorporación del genoma viral al ADN del huésped. (6)

En el Cuadro 1 se detallan los principales fármacos utilizados en la población pediátrica de Costa Rica según su clasificación. (6)

Además de los mecanismos de acción, es importante tomar en cuenta cuáles medicamentos actúan a nivel de los sitios santuarios. Estos sitios están fuera del tejido linfóide, donde también pueden albergarse viriones que son fuente de enfermedad local o persistente. En ellos, no todos los fármacos logran penetrar y actuar, por lo que es importante tenerlos en cuenta para disminuir la posibilidad de generar resistencia ante una concentración farmacológica subóptima en estas localidades. Por el momento, se conoce que la zidovudina, la estavudina, la lamivudina, la nevirapina y el efavirenz, penetran adecuadamente en SNC. (6)

Como se mencionó, para lograr la supresión vírica máxima, se debe buscar la terapia combinada con diferentes sitios de acción y con distribución a todos los tejidos. La combinación triple con un ITIN análogo de timidina y un ITIN no análogo de timidina para suprimir la replicación viral en células activas y en reposo, asociado a un inhibidor de

proteasa (Kaletra®) o un ITINN (efavirenz) logra una supresión viral prolongada. Las combinaciones deben adaptarse al paciente, en casos en los que deban usarse antifímicos o interacción con otros medicamentos que el paciente requiera, dicha combinación deberá seleccionarse cuidadosamente. En general, las principales interacciones se dan con fármacos antihistamínicos no sedantes, psicotrópicos, vasoconstrictores, algunos antibióticos, analgésicos y los de acción a nivel cardiovascular y gastrointestinal. (6)

La adherencia es un factor primordial. Un cumplimiento menor al 90% puede ocasionar una supresión viral inadecuada. En algunos estudios, se ha reportado que la población pediátrica tiene una adherencia de tan solo el 50%. Esto no solo representa una mayor posibilidad de progresión de la enfermedad al sida, sino también el riesgo de desarrollar resistencia farmacológica. La adolescencia es una etapa en la que aumenta el riesgo de mala adherencia. Se ha observado la presencia de factores de riesgo como la negación del diagnóstico, un estilo de vida menos riguroso, la presencia de trastornos emocionales o conductuales, el deseo de ser parte de un grupo de pares, la depresión y ansiedad, así como el consumo de sustancias ilícitas y conductas de riesgo. (6)

Otro grupo expuesto al riesgo es el de los niños menores de 1 año, porque suelen tener una rápida progresión de la enfermedad. Además, en este grupo etario, las pruebas inmunológicas y virológicas poseen menor valor predictivo en comparación con niños de mayor edad. Para todos los pacientes con infección por VIH, es fundamental iniciar el tratamiento lo más rápido posible después del diagnóstico, sin importar su estado clínico, inmunológico o la carga viral que presente en ese momento. Se ha visto que el abordaje en los primeros tres meses repercute positivamente en la calidad del control de la infección. Al respecto, estudios recientes confirman que, si bien se alcanza un mejor control de la enfermedad, no hay cambios en cuanto a la mortalidad en pacientes mayores.

Independientemente de ello, sí se recomienda, sea cual sea la edad, iniciar el tratamiento de manera temprana; es decir, no reservarlo exclusivamente para los de menor edad. (6,9)

Las dosis iniciales, aplicadas a los infantes, suelen ser más altas (kg por peso) en comparación con recomendadas para los adultos; lo anterior, dada la menor absorción y mayor eliminación de los fármacos. Para los adolescentes, por su parte, la posología se rige según el estadio de Tanner. (6)

Los esquemas de tratamiento deben variarse cuando se documenta resistencia, toxicidad, interacciones cruzadas con otros medicamentos, mala adherencia, falla virológica u otras situaciones, tal es el caso de la teratogenicidad potencial de algunos antirretrovirales. Algunos pacientes, pese a que presentan fallo virológico con carga viral ascendente, mantienen un recuento elevado de linfocitos T CD4+, lo cual es conocido como respuesta discordante. De ahí que, cuando se decide hacer cambio de esquema, lo ideal sea variar todos los fármacos, o por lo menos dos de estos, según el genotipo o fenotipo de la mutación o los tratamientos previamente utilizados. (6)

La monitorización de la respuesta al tratamiento debe seguirse con un recuento absoluto de linfocitos T CD4+, carga viral, hemograma completo, perfil bioquímico, análisis de orina, análisis de lípidos antes de iniciar o modificar la terapia y durante el seguimiento. La primera valoración, posterior al inicio de la TARV, deberá agendarse de 1 a 2 semanas para valorar adherencia y toxicidad. Con un adecuado manejo, al cabo de 4 u 8 semanas de haber comenzado la terapéutica, la carga viral tendría que reflejar un descenso de al menos 5 veces la que el paciente tuviera al inicio. Al término de 12 a 16 semanas puede apreciarse el efecto máximo del tratamiento, aunque, en lactantes pequeños podría retrasarse hasta 24 semanas. (6)

Finalmente, en cuanto a la toxicidad, esta suele presentarse durante las primeras 8 a 12 semanas. Cuando no hay hallazgos sugestivos, debe continuar controlándose por periodos de 3 o 4 meses. Según las drogas utilizadas, los pacientes pueden presentar toxicidad hematológica, exantema por hipersensibilidad, lipodistrofia, redistribución grasa, hiperlipidemia, hiperglicemia, resistencia a la insulina, acidosis láctica, alteraciones electrocardiográficas, metabolismo óseo anómalo y toxicidad hepática. (6)

En el presente estudio se describe la población costarricense que ha adquirido el VIH por infección vía perinatal y que alcanzó la adolescencia. Según el reporte de la Organización Mundial de la Salud, en el año 2017, solamente un 66% de la población nacional infectada por VIH conocía su diagnóstico; por otra parte, del total de las mujeres embarazadas, el 71% contaba con TARV. En lo que respecta a la población pediátrica costarricense, el 92% de esta contaba con TARV. (10)

A partir de los primeros casos de infección vía vertical por VIH en Costa Rica, han transcurrido tres décadas. Gracias a la terapia anti retroviral, los pacientes han alcanzado a trascender de la infancia a la adolescencia y a la vida adulta. Ellos deben afrontar tanto su diagnóstico como los efectos adversos del uso crónico del tratamiento, y, aún más, los importantes cambios a nivel metabólico, social, psicológico, afectivo y del neurodesarrollo de esta etapa. (6, 32, 33)

Existen diversos estudios en población infantil y especialmente, en población adulta. Sin embargo, hay pocas investigaciones enfocadas estrictamente en la población adolescente. (14, 15, 18, 20) Por lo tanto, es insuficiente lo que se conoce sobre los efectos del cambio del metabolismo propio de la pubertad, con aumento de masa muscular en los pacientes masculinos, y de grasa en las femeninas, en relación con la farmacocinética y farmacodinámica de la TARV. Aunado a eso, es un grupo poblacional que se ve más

expuesto a interacciones farmacológicas con antidepresivos, anticonceptivos orales, uso de esteroides, alcohol, drogas ilícitas y abuso de sustancias, debido no solo al ser adolescente y sus cambios maduracionales, sino al diagnóstico de fondo que los acompaña. (6) Esto repercute también en su esfera psicológica, social y relación con sus pares, clásica de la adolescencia. De manera especial, en el ámbito afectivo y sexual (6, 32), ya que deben revelar un diagnóstico que no escogieron, pero con el cual nacieron. No sorprende que, por ende, también asocien con mayor frecuencia las afecciones psiquiátricas como ansiedad, depresión, abuso de sustancias, problemas de aprendizaje y déficit atencional, y que han sido víctimas de abandono y contextos sociales complicados. (32, 33)

Por todo esto, los adolescentes infectados vía perinatal por VIH, son escasamente estudiados globalmente, y Costa Rica, no es la excepción. Con esta investigación se busca describir la epidemiología, los efectos adversos del TARV crónico y las comorbilidades no infecciosas asociadas al grupo de pacientes de 12 a 18 años de nuestro país.

JUSTIFICACIÓN

En Costa Rica, han transcurrido casi 30 años desde que este virus comenzó a ser transmitido vía perinatal. Los primeros pacientes, hoy, ya forman parte de la población de adultos jóvenes y adolescentes. Ellos han tenido que trascender a las etapas propias de la vida, incluida la adolescencia, conviviendo con su diagnóstico y con sus morbilidades. No solo aquellas afecciones relacionadas con su inmunodeficiencia, sino también con los efectos adversos del uso crónico de la TARV y otras comorbilidades no infecciosas asociadas a su condición. (11,12,13)

Los adolescentes con infección perinatal por VIH deben lidiar con un diagnóstico que no escogieron, pero con el cual nacieron. No sorprende que, por ende, también asocien con mayor frecuencia las afecciones psiquiátricas como ansiedad, depresión, abuso de sustancias, problemas de aprendizaje y déficit atencional, y que han sido víctimas de abandono y contextos sociales complicados. Esto, a su vez, los predispone a una mayor exposición a interacciones con fármacos como los antidepresivos y anticonceptivos orales, así como el alcohol, las drogas ilícitas y el abuso de sustancias, sumado a los cambios del metabolismo propios de la pubertad.

Esta población es escasamente estudiada globalmente, y Costa Rica, no es la excepción. A nivel latinoamericano, hay investigaciones de Perú (14), Chile (15), Brasil (16) y El Salvador (17), así como de otros continentes como África (12, 18), Asia (19) y Europa (20). Sin embargo, la mayoría de estas publicaciones, incluyen a la población adolescente como parte de estudios que también analizan a pacientes de edad pediátrica o adulta, pero no se consideran de manera exclusiva.

Con esta investigación, se busca describir la epidemiología, los efectos adversos del TARV crónico y las comorbilidades no infecciosas asociadas al grupo de pacientes de 12 a 18 años de nuestro país.

El propósito del presente estudio estriba no solo en promover y adquirir una mayor conciencia, sino también, y, sobre todo, en propiciar una atención integral y oportuna a sus necesidades. Al conocer las características de la población costarricense —y gracias al continuo avance de las investigaciones—, es posible ofrecerles intervenciones interdisciplinarias y nuevos tratamientos simplificados que se ajusten a la realidad de la que constituye ya, *per se*, una edad crucial y compleja: la adolescente.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Describir la epidemiología, respuesta al tratamiento y comorbilidades no infecciosas de una población de adolescentes de 12 a 18 años, con infección perinatal por el virus de la inmunodeficiencia humana, en control en la Clínica de VIH Pediátrico del Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera", durante el periodo del 2000 al 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características epidemiológicas de la población de adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por VIH en Costa Rica, del 2000 al 2018.
2. Identificar las morbilidades no infecciosas asociadas a su infección por VIH.
3. Describir las secuencias de combinaciones de tratamiento antirretroviral (TARV) recibidas.
4. Registrar las alteraciones en el perfil de lípidos, glicemia e índice de masa corporal, producidas por el uso de TARV.
5. Describir la respuesta a la TARV utilizando las variables estándar de seguimiento (carga viral y valor absoluto de linfocitos T CD4+).

PACIENTES Y MÉTODOS

El presente es un estudio descriptivo, retrospectivo, que incluyó a la población de adolescentes con edades entre 12 y 18 años con infección perinatal por VIH, evaluados en la Clínica de Infección por VIH Pediátrico (CVIH-HNN) del Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica del Hospital Nacional de Niños, “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (SIRP-HNN) en Costa Rica, en un periodo comprendido del 2000 al 2018.

Criterios de inclusión:

1. Rango de edad: 12-18 años, edad cumplida durante el periodo de estudio (01/01/2000 a 31/12/2018).
2. Género: sin distinción.
3. Etnia: sin distinción.
4. Pacientes con diagnóstico de infección perinatal por VIH, de acuerdo con los criterios de Organización Mundial de la Salud.
5. Tener registrados al menos 2 resultados de Carga Viral para VIH con más de 20 copias/mL, tomadas antes de los 12 años.
6. Haber nacido de una madre con diagnóstico de infección por VIH.
7. Haber tenido control en la CVIH-HNN.
8. Historia de tratamiento con antirretrovirales (TARV)

Criterios de exclusión:

1. Expediente clínico con menos del 80% de la información necesaria para trabajar las variables propuestas.
2. Tener menos de 2 años de seguimiento en la CVIH-HNN.
3. Pacientes con infección perinatal nacidos fuera de Costa Rica.

Variables analizadas:

En una base de datos anonimizada se registró, para las edades cronológicas de 1, 6, 12, 15 y 18 años, la información contenida en el expediente clínico de cada paciente, para las siguientes variables:

1. Género, como masculino y femenino.
2. Demografía, como provincia, cantón y distrito de residencia.
3. Linfocitos CD3+ CD4+, conteo absoluto por citometría de flujo.
4. Carga viral VIH, número de copias/mL en plasma por PCR-VIH-ARN.
5. Edad al diagnóstico, utilizando la fecha de nacimiento y de diagnóstico registradas.
6. Colesterol, nivel en suero en mg/dL.
7. Triglicéridos, nivel en suero en mg/dL.
8. Glicemia, nivel en suero en mg/dL.
9. Peso, en kilogramos.
10. Talla, en centímetros.
11. Índice de masa corporal, utilizando el peso en kg y la talla en cm, aplicando la fórmula [peso entre talla al cuadrado].
12. TARV, medicamentos antirretrovirales utilizados.
13. Morbilidad, eventos no infecciosos registrados.
14. Hospital de adultos, casos referidos a los 18 años a las clínicas de infección por VIH en hospitales de adultos.

Tamaño muestral

Se identificaron, en la base de datos del proyecto CEC-HNN-009-2017: “Análisis de la población infantil nacida de madres infectadas por VIH en Costa Rica, del 2000 al 2018”, setenta y seis casos con edad cronológica entre 12 y 18 años, registrados durante el

periodo comprendido del 2000 al 2018. A estos se le aplicaron los criterios de inclusión. Posteriormente, a la totalidad de los que cumplieron con los criterios de inclusión, se le aplicaron los criterios de exclusión y se obtuvo la población de estudio.

Análisis de Datos

Se recolectó la información en una base de datos anonimizada en el programa Excel de Microsoft Office. Se realizó un análisis descriptivo de las frecuencias, rangos, medias y proporciones de las variables estudiadas.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del HNN mediante el código CEC-HNN-009-2017. Corresponde a “Análisis de la población infantil nacida de madres infectadas por VIH en Costa Rica, del 2000 al 2018”. Se respetaron todos los principios bioéticos estipulados en el informe de Belmont, como dictan las Buenas Prácticas Clínicas, se cumple lo que dicta la Ley 9234, “Reguladora de la investigación biomédica”, y su reglamento en Costa Rica.

Principio de autonomía. El estudio de investigación es una revisión retrospectiva de los datos de los pacientes, obtenidos de los expedientes clínicos. No hay contacto entre el investigador y los participantes, por lo tanto, no se solicitó consentimiento.

Principio de justicia. No hay exclusión discriminatoria de participantes, se incluirán hombres y mujeres, de todas las etnias. La escogencia de la población participante se lleva a cabo mediante los criterios de inclusión, los cuales, a su vez, responden al propósito del cumplimiento de los objetivos, de esta manera se asegura el respeto por el principio de justicia.

Principio de beneficencia. Esta investigación no presupone un beneficio directo para el paciente. Sin embargo, existe el beneficio del conocimiento científico para la sociedad. El conocimiento derivado sobre los adolescentes con infección por VIH posibilitará la introducción de prácticas de manejo que mejorarán sustancialmente la calidad de vida, sobrevida y tratamiento de este grupo de pacientes.

Principio de no maleficencia. Este es un estudio de bajo riesgo y sin efecto nocivo para el sujeto participante. Se garantiza la confidencialidad de los datos y el uso de estos con estricto apego a la ética profesional. En el balance riesgo / beneficio, se deriva beneficio.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación no tuvo financiamiento externo y no indujo a la Caja Costarricense del Seguro Social a gastos adicionales. Los gastos necesarios para impresión y evaluación de los resultados fueron cubiertos por los investigadores.

RESULTADOS

Se identificó una población de 76 pacientes adolescentes con infección por VIH, con edades entre los 12 y 18 años, durante el período comprendido entre los años 2000 y 2018, nacidos en Costa Rica. Del total de casos identificados en la base de datos del proyecto “Análisis de la población infantil nacida de madres infectadas por VIH en Costa Rica, del 2000 al 2018”, 86,8% (n=66) cumplieron con los criterios de inclusión. Se excluyeron 25,8% (n=17) pacientes, por lo que, en total, se trabajó con una población de estudio de 49 casos. Los casos excluidos corresponden a situaciones en las que no se recuperó al menos el 80% de la información para las variables del estudio (Figura 1).

El grupo de estudio fue de 49 casos, el 65,3% (n=32) correspondió al sexo masculino; 34,7% (n=17), al femenino. El 30,6% (n=15) de los pacientes reside en la provincia de San José. Las provincias en las que se ubica el menor número de pacientes son Cartago y Heredia.

La distribución por grupos de edad se realizó calculando la edad en años a la fecha en que finalizó el estudio, el 31 de diciembre del 2018, como se detalla en el Cuadro 2. Sin embargo, los datos recolectados corresponden a la edad cronológica de cada paciente y no a la edad actual. Por lo tanto, la cantidad de pacientes para cada edad estudiada (1, 6, 12, 15 y 18 años), varía según los datos disponibles. Esto se debe a que algunos pacientes no fueron diagnosticados antes de los 12 años, y otros, aún no han cumplido 15 y 18 años. Así, para cada edad analizada, se tiene que para el primer año, se cuenta con la información del 40,8% de los pacientes (n=20), a los 6 años, del 87,8% (n=43), a los 12 años se recogieron los datos del 97,9% de la muestra (n=48), para la edad de 15 años se recolectaron 75,5% (n=37), y finalmente, 36,7% (n=18) del grupo ha alcanzado los 18 años de edad. Estos últimos son los pacientes que fueron trasladado al hospital de adultos.

En el Cuadro 2 se muestra la distribución por edades de los pacientes en el momento de su diagnóstico. El 53,1% (n=26), fueron diagnosticados en los primeros dos años de vida. Entre ellos, el 38,8% (n=19) fueron diagnosticados durante el primer año de vida, siendo que 18 fueron en el intervalo de 0 a 6 meses de edad. Por otra parte, el 34,7% (n=17), entre los 2 y 5 años. Los casos restantes, 12,2% (n=6), se diagnosticaron después de los 5 años.

Según lo observado en el Cuadro 3, el 44,9% (n=22) de los pacientes ha sido trasladado al hospital de adultos donde continúan su control. Algunos de ellos completaron su traslado justo antes de cumplir los 18 años, por lo que no se cuenta con la información de 4 de ellos. Así, como se muestra en el Cuadro 5, se tiene una población de 18/22 de 18 años. De los 18 pacientes, 38,9% (n=7) tenían carga viral indetectable y una misma proporción tenían carga viral menor al valor detectado por el método de laboratorio. Así, solo un 22,2% (n=4/18) continuaban con carga viral de VIH detectable. Para los 12 y 15 años, la mayor parte de la población estudiada 39,6% (n=19/48) y 43,3% (n=16/37) respectivamente, estaban no detectables, y solo la minoría sí fueron detectables.

En el Cuadro 6, se visualiza el conteo absoluto de linfocitos T CD4+, el cual para los 12, 15 y 18 años, siempre predominó el grupo de pacientes con un conteo superior a 500 células por microlitro, siendo respectivamente, 89,4% (n=42), 85,7% (n=30) y 66,7% (n=12). En contrariedad, un conteo menor a 200 células por microlitro solo se encontró en 2 pacientes a los 12 años, 1 paciente a los 15 años y 1 paciente a los 18 años.

Con respecto al uso crónico de la TARV, se conocen los efectos adversos asociados a nivel del metabolismo. En nuestra población, se analizó el nivel de colesterol, triglicéridos, glicemia e IMC.

En primer lugar, los niveles de colesterol se definen como normal si es menor a 170mg/dL. En la Figura 2 se observa el nivel de colesterol para la población de cada edad estudiada. Para los 6 años, ya el 58.5% (n=24/41) presentaba una colesterolemia elevada. Al inicio de la adolescencia, a los 12 años, 70.2% (n=33) asociaban elevación de colesterol y esto se vio también para el grupo de 15 y 18 años, en que más de la mitad de la población estudiada se encontraba con nivel elevado por encima de 170mg/dL.

El siguiente parámetro evaluado son los lípidos a través de los triglicéridos, el cual se visualiza en la Figura 3. Estos son los más afectados dentro del perfil lipídico por el uso crónico de antirretrovirales cuando ha habido una adecuada adherencia a largo plazo. En pediatría, los triglicéridos se valoran según la edad y el sexo del paciente. Los valores de triglicéridos se organizaron para cada grupo de edad, según el sexo y su nivel en normal o alto. Posteriormente, se unificaron los grupos de edad de ambos sexos y se cuantificaron los valores que se clasificaron en la categoría respectiva de normal y alto.

Así, las valoraciones de 1 y 6 años, el rango es igual para niños y niñas, siendo lo normal entre 27-125mg/dL. Durante la adolescencia (12, 15 y 18 años), los pacientes masculinos deben mantenerse en un rango de 24-145mg/dL, y las pacientes femeninas de 37-140mg/dL.

Como se observa en la Figura 3, en todos los grupos de edad excepto los 12 años, al menos el 50% de los pacientes de cada población tenía niveles elevados de triglicéridos para su edad y sexo.

En la Figura 4, se evalúa la glicemia. Los rangos normales utilizados para glicemia en ayuno fueron de 60-100mg/dL para los niños; en tanto que, para los adolescentes de 18 años, el valor esperado fue de 70-105mg/dL. Particularmente, la mayoría de los pacientes en todos los grupos se encontraba en niveles de riesgo, por encima del 85%.

Finalmente, todas estas alteraciones metabólicas, asociadas a la transición de infancia a adolescencia, así como a los efectos adversos relacionados con el uso crónico de TARV pueden verse reflejados según el IMC. Esto se estima en los pacientes de 2 a 20 años, según el sexo y de acuerdo con los lineamientos del CDC, valorando el IMC según el percentil correspondiente a cada paciente. De esta manera, según lo reflejado en la Figura 5, todos los grupos de edad fueron predominantemente eutróficos. En las poblaciones de 6, 12 y 15 años, el 90% de la población de cada grupo fue eutrófica.

En cuanto a los tratamientos utilizados, el esquema fue cambiando según las nuevas actualizaciones con respecto al tratamiento y a la disponibilidad de los medicamentos en el país. Como se detalla en el Cuadro 7, el 61,2% (n=30) de los pacientes recibió una terapia triple inicial, que constaba de Lamivudina, Zidovudina y Nelfinavir. Sin embargo, con el fin de mejorar la adherencia o por falla virológico, este último fármaco se cambió por Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) u otros, siendo que actualmente, ningún paciente de los que continúan en la CVIH-HNN ni de los trasladados, utilizaba Nelfinavir al concluir el estudio. El segundo esquema más utilizado es, precisamente, Zidovudina, Lamivudina y Kaletra® en 20,4% (n=10).

De los pacientes investigados, el 30,6% (n=15) presentó resistencia o fallo virológico a alguno de los fármacos.

Siguiendo con los objetivos del estudio, se analizaron las comorbilidades no infecciosas que competen a los adolescentes con VIH en las esferas del ámbito psicosocial y del desarrollo.

Dado que no se encontró una terminología o clasificación uniforme entre las morbilidades no infecciosas de los casos analizados, se dividieron las mismas en tres áreas generales. A saber: social, neuropsiquiátrico y metabólico.

De los 49 pacientes, en 36,7% (n=18) de los casos, no se anota si presentan alguna morbilidad o si son sujetos totalmente sanos. Sin embargo, los datos sugieren un evidente subregistro de la información. Un claro ejemplo es el hecho de que, habiéndose documentado que hasta el 70% de los pacientes registrados con 12 años (n=33/47) presentan niveles altos de colesterol, y al menos el 50% de los pacientes de todos los grupos de edad asocian triglicéridos elevados, solamente el 16,3% (n=8/49) se registró la dislipidemia como una comorbilidad.

De esta forma, la problemática social fue la más frecuentemente hallada en nuestros pacientes, en 46,9% (n=23). Seguidamente las alteraciones neuropsiquiátricas, en 26,5% (n=13), donde se incluye afecciones del neurodesarrollo, comportamiento, neurológico y afectivo, debido al importante traslape entre diagnósticos con trastorno de déficit atencional con hiperactividad (TDAH), con problemas de aprendizaje, o retraso con problemas del lenguaje, entre otros, pues como se mencionó, se registran con terminología variada.

En el primer grupo, de morbilidades sociales, se incluyen la deprivación económica, el contexto social no favorable por factores como violencia intrafamiliar (VIF) y abuso sexual, y diversos tipos de negligencia como la mala adherencia al tratamiento, la desnutrición, y el abandono. Se debe resaltar que el abandono como morbilidad, pese a ser la más frecuente de todas, no se registró en ninguno de los casos como parte de los problemas de seguimiento de los pacientes. Los datos se obtuvieron de las notas de evolución del departamento de Trabajo Social.

De esta manera, se registró que 32,6% (n=16/49) de los pacientes, han vivido el abandono. De ellos, el 56,3% (n=9/16) fueron reubicados con algún familiar, 25% (n=4/16) fueron adoptados, el 12,5% (n=2/16) habitan en un albergue y un paciente vive en el PANI.

En el contexto social, el mal apego al tratamiento se documentó en 39.1% (n=9) de los pacientes, seguido de VIF, abuso sexual y desnutrición.

Por último, en las alteraciones metabólicas, solo se documentó en 20,4% (n=10) pacientes, como dislipidemia y en segundo lugar lipodistrofia.

DISCUSIÓN

En general, existen pocos estudios enfocados en la población adolescente infectada con VIH por vía perinatal. Muchos estudios incluyen a la población infantil o adulta, y solo una pequeña minoría analiza propiamente la población adolescente con infección perinatal. Por otra parte, en cuanto a los efectos adversos relacionados a la TARV, predominan los relacionados a alteraciones metabólicas, empero suelen orientarse a la población adulta.

En Centroamérica, existe un estudio sobre los efectos adversos como la dislipidemia relacionada al uso de TARV en niños y adolescentes. Sonogo y colaboradores (2016) estudiaron una población de 173 niños y adolescentes con infección por VIH, sin diferenciar su vía de transmisión, de 5 a 18 años, durante un año de seguimiento. Si bien esta población no cumple con las mismas características de nuestra población, con un mayor rango de edad y de vías de transmisión, es el único estudio con población centroamericana como la nuestra, y presentan una mayor proporción del sexo masculino al igual que en Costa Rica. (17) En otras latitudes, como en África, Taha et al., en el 2005, encontraron una transmisión perinatal significativa mayor en mujeres con un 12.6% en comparación con el sexo masculino con 6.3%. Lo anterior está asociado a una mayor mortalidad masculina *in utero*, por lo que favorece el nacimiento de más mujeres. (21) En el 2004, el Estudio Colaborativo Europeo, realizó un metaanálisis que incluyó 9 estudios para evaluar la transmisión del VIH postnatal y su representación en la infección vertical. En 8 de los 9 estudios, se encontró una población expuesta al VIH perinatal predominantemente masculina. La infección perinatal comprobada con VIH positivo en las primeras cuatro semanas de vida fue mayor en el sexo femenino. (22)

Coutsoudis y su grupo presumen que, para una misma exposición a lactancia materna con VIH, los niños son más propensos a adquirir la infección que las niñas. Esto podría reflejar que las niñas sean más vulnerables a la infección temprana *in utero* o intraparto, dejando así una representación menor de la población femenina con infección tardía por lactancia materna en comparación con el sexo masculino. Sin embargo, luego establecen que la diferencia entre ambos sexos no es estadísticamente significativa en cuanto a la infección temprana. (22)

Por lo tanto, la posible susceptibilidad relacionada al sexo en la transmisión perinatal es poco estudiada y controversial. Llama la atención que, tanto en los estudios incluidos en el metaanálisis como en la publicación salvadoreña, hay un predominio del sexo masculino con respecto al femenino, al igual que en Costa Rica. (17)

En Costa Rica, gran parte de la población habita en la capital, San José, por lo que no es de sorprender que sea precisamente la provincia con mayor número de pacientes, seguida por Limón y Puntarenas.

De manera particular, se debe reconocer que alrededor del 40% de la población valorada, fue diagnosticada durante el primer año de vida, y casi el 50% entre los 2 y los 5 años. Esto es notoriamente superior en comparación con un estudio similar, dirigido por Barlett, Truong y otros colaboradores en Asia, durante el periodo comprendido del 2001 al 2016. Este abarcó regiones de Camboya, India, Indonesia, Malasia, Tailandia y Vietnam. La población en estudio estuvo conformada por adolescentes de 10 a 19 años con infección perinatal por VIH, con una muestra de 3448 pacientes. De ellos, la edad media de diagnóstico fue de 5.5 años, mientras que la nuestra es de 2.5 años, con una mediana de 1.8 años. De igual manera, el inicio del TARV fue de 1.7 años posterior al diagnóstico, a

diferencia de la costarricense, que se inició a los 7.5 meses del diagnóstico, con una media de 4 meses. (19)

Es de gran importancia rescatar los esfuerzos que se han hecho para la prevención de la transmisión vertical y con ellos disminuir no solo la infección vertical, sino la captación temprana de los pacientes para el inicio de su terapia. El inicio temprano del tratamiento es fundamental, porque el inicio temprano tiene importantes repercusiones en la mortalidad, el neurodesarrollo y el estado inmunológico, tanto en relación con el VIH como con el funcionamiento y desarrollo del sistema inmune en los niños. Según las guías actualizadas de TARV en pediatría del “Panel de Terapia Antirretroviral y manejo médico de niños que viven con el VIH”, así como los expertos de la “Red Pediátrica Europea para el Tratamiento de VIH”, en niños menores de 1 año, el beneficio del inicio temprano de la TARV ha sido claramente demostrada. (9)

En el estudio CHER, en el que compararon tres cohortes de niños con infección perinatal: un grupo con inicio temprano, otro con inicio diferido, y un tercer grupo con terapia interrumpida y posteriormente reiniciada, en todos los casos con lopinavir/ritonavir, zidovudina y lamivudina. Los niños con terapia temprana y sin interrupción tuvieron mejores resultados y menores complicaciones. Esto también se demostró a través del estudio de Shiao et al., en el que se contrastaron dos cohortes de niños con VIH en Sudáfrica. Los niños que empezaron a tomar tratamiento en los primeros 6 meses de vida alcanzaron mejor la supresión viral sostenida, en comparación con los niños que iniciaron entre los 6 y 24 meses. (9)

Además, el iniciar la terapia en el primer año de vida tiene relación directa con menores tamaños de reservorios virales. En niños mayores, se realizó el estudio observacional por Schomaker y colaboradores en el 2017, en el que se analizó una población de 20.000 niños

y adolescentes de 1 a 16 años, de 19 cohortes en Europa, África Occidental y del Sur. El inicio inmediato de terapia se asoció a menor mortalidad y mejor crecimiento en niños menores de 10 años, en comparación con los niños que iniciaron la terapia hasta tener el recuento de CD4+ inferior a 350 células/mm³. En niños mayores de 10 años, no se observó este efecto en Sudáfrica. (9)

La terapia de inicio temprano, definida como la que comienza en las primeras dos semanas posteriores al diagnóstico, puede controlar potencialmente la replicación viral antes de que evolucione a mutaciones más complejas. El alto conteo de linfocitos T CD4+ inicial se ha relacionado con menores mutaciones de resistencia y menor fallo virológico en los adultos, previene la progresión clínica y preserva el funcionamiento del sistema inmune. (9)

De esta manera, Costa Rica se encuentra bien posicionada, tanto en lo que se refiere al diagnóstico como al inicio temprano de la TARV. No obstante, se debe tener el compromiso de una captación y tratamiento aún más temprano, para poder darle al paciente los beneficios de una terapia iniciada en el primer año de vida, y aún más, en los primeros seis meses.

En el presente estudio, la edad de inicio de adolescencia se estimó en 12 años y la edad de transición al hospital de adultos correspondió a los 18 años. Los valores se reflejan en proporción con respecto a los pacientes de los cuales se tenían datos disponibles para cada edad. De esta manera, como se observa en los Cuadros 5 y 6, más del 89% de la población de cada grupo de edad presentó una supresión virológica favorable durante la adolescencia, donde menos del 30% presentó carga viral de VIH cuantificable en cada grupo de edad. Asimismo, el 89.4% de los pacientes registrados al inicio de la adolescencia tenían un conteo superior a 500 células/microlitro, lo cual sucedió de manera similar en el grupo de 15 años. En la edad de 18 años, se tienen datos de 18 pacientes, ya que el 55.1%

de los pacientes continúan en control en la CVIH-HNN, y no han cumplido la mayoría de edad. Por otra parte, alrededor del 5% tuvo conteos inferiores a 200 células/microlitro. Esto es de gran importancia por los beneficios mencionados de una mejor supresión viral, menor desarrollo de resistencia y de complicaciones. Aunque, claro está, también implica un mayor riesgo producto de los efectos adversos de los medicamentos, como se discutirá más adelante.

En el estudio multi cohorte realizado en Asia mencionado previamente, se estimó el inicio de la adolescencia a los 10 años y la transición a los 19 años. De ellos, a la entrada a la adolescencia, un 62% tenía una cifra mayor a 500 células/mm³, y a la edad de transición, el 55%. De igual forma, al inicio de la adolescencia reportan 15.8% con valores menores a 200 células/mm³, y con reducción a 8.5% al momento de la transición. (19) Costa Rica se destaca por el inicio temprano de la TARV y sus beneficios en este aspecto.

En cuanto a la carga viral, nuestros valores de detección son distintos a los utilizados por el estudio multicohorte, por lo que los resultados no son comparables. En este caso, cabe recordar que, durante los años estudiados, el método de laboratorio pasó de detectar “menor a 50 copias”, a “menor a 20 copias” en los últimos años. Esto supone un sesgo al comparar los grupos etarios, ya que el método de cuantificación fue distinto dentro de cada grupo según el año en que alcanzaron la edad cronológica estudiada. De igual forma, es destacable que poco menos del 80% del grupo de 18 años pasó al hospital de adultos con carga viral no cuantificable o detectable. (19)

El estudio asiático también demuestra que la terapia anti retroviral iniciada antes de los 5 años, mejora el pronóstico virológico e inmunológico de los pacientes en la adolescencia y en la transición adulta, aunque puedan requerir tratamientos de segunda línea posteriormente. Esto refuerza el hecho de promover la terapia tan temprana como sea

posible, e instar a la adherencia óptima para no requerir cambios de tratamiento a edades tempranas, ya que luego los necesitarán cuando sean adultos. (19) Como se observa en el Cuadro 7, si bien la minoría de pacientes ha desarrollado resistencia, el 61,2% de los pacientes que comenzaron con Nelfinavir dentro de su esquema inicial, ya ninguno se encuentra en tratamiento con dicho fármaco. Por lo tanto, nuestro estudio concuerda con la literatura de que a mayor tiempo de exposición a TARV crónica, hay mayor posibilidad de estar utilizando una segunda o hasta tercera línea de tratamiento.

Entre las intervenciones integrales que se han comprobado efectivas en diversos estudios, y que deberían implementarse en nuestro país, se encuentra la educación intensiva junto con un entrenamiento en la preparación y administración de los medicamentos, citas de seguimiento y hasta tecnología como aplicaciones o mensajes de celular. Estas últimas son altamente recomendables para asegurar la adherencia adecuada en la población adolescente. (24) Para corroborar la adherencia, ésta se evalúa con la carga viral, las anotaciones de dosis olvidadas en el transcurso de una semana y el recuento corroborado con farmacia. (15, 16)

En cuanto al perfil de lípidos, esto ha sido ampliamente reportado en el mundo, principalmente en estudios de pacientes adultos y en niños, pero pocos estudios se enfocan en el paciente adolescente. (9,14, 25) En Costa Rica, un estudio publicado del 2001 por Monge-Rojas, analizó una población de 322 adolescentes de 13 a 18 años, distribuidos en zona urbana y rural, sin infección por VIH conocida. En ese momento se documentó que el 20% presentaba niveles de colesterol total limítrofes con predominio femenino y en zona urbana. Los triglicéridos también se reportaron o elevados (en el 55% de los jóvenes, con predominio igualmente femenino, pero sin diferenciación por área de habitación. (23)

De los estudios encontrados, el más comparable con nuestra población, es la investigación de Sonogo, Sagrado y colaboradores, del 2016, a la cual se hizo referencia previamente. En nuestro caso, para la población adolescente, se utilizó un valor límite para colesterol de 170mg/ dL. En la investigación salvadoreña, el corte fue 200mg/dL. Para los triglicéridos, el rango normal para los pacientes masculinos es de 24-145mg/dL, y las mujeres de 37-140mg/dL. En cambio, para Sonogo y Sagrado, el límite fue mayor o igual a 130mg/dL. Esto quiere decir que hay un sobrediagnóstico de hipertrigliceridemia con respecto al obtenido en la población costarricense, dado que utilizan un valor límite menor al nuestro. (17)

Así, a los 12 años, el 71% de nuestros pacientes presentaba un nivel por encima del límite normal de colesterol. La mayor proporción se alcanzó a los 15 años con 30%, en comparación con lo reportado por nuestro vecino centroamericano, con 14.5% documentado. Es decir, el doble. (17)

Para los triglicéridos, tanto en el grupo femenino como masculino, para los valores utilizados en Costa Rica, durante la adolescencia, se mantuvieron en una proporción cercana al 50%, similar al 48% reportado en El Salvador. No obstante, dado que ellos utilizaron un rango menor, es de suponer que, si se utilizaran los rangos nuestros, su proporción sería menor. (17)

Aun así, un 81% de los 49 pacientes costarricenses evaluados, presentó al menos un tipo de dislipidemia; mientras que, en El Salvador, esto se cumplió para un 60% de los 173 pacientes. Esto, aunado al antecedente del estudio realizado en adolescentes sanos, en el que ya se encontraba dislipidemia o riesgo de esta, es esperable y evidente que los adolescentes costarricenses, especialmente los que se ven sometidos a tratamiento con anti retrovirales, necesitan un urgente acompañamiento en cuanto a su nutrición, fomento

del ejercicio y de estilo de vida saludable. No se debe olvidar que esto, junto con su infección por VIH *per se*, supone un riesgo cardiovascular aumentado por encima de sus controles sanos, que, en Costa Rica, ya de base tienden a la dislipidemia. (26)

En cuanto al tercer parámetro, los niveles glicémicos fueron de riesgo para alrededor del 90% de la población de cada grupo de edad. Ya se ha conocido que la TARV también puede afectar la resistencia a la insulina, por lo que es un valor que, si bien no son valores glicémicos exorbitantes, tampoco son ignorables. En el estudio brasileño del 2011, dirigido por dos Reis y su grupo, en una población 119 pacientes de 6 a 19 años con infección perinatal, se encontró hipercolesterolemia en el 33.9%, hipertrigliceridemia en 35.6%, y una resistencia a la insulina, calculada por medio de HOMA (“Homeostasis Model Assessment”) en 16.7% de la población, con mayor proporción en niños (33.3%) en comparación con los adolescentes (12.5%). (26) En nuestro caso, solo se cuenta con glicemias, sin asociarse estudios de hemoglobina glicosilada, curva de glucosa ni HOMA. Sin duda alguna, el seguimiento meticuloso de los aspectos del perfil lipídico, debe demandar nuestra atención. (17)

Por otra parte, en comparación con el estudio previo de adolescentes en Costa Rica, es concordante la mayor prevalencia de hipertrigliceridemia en el sexo femenino. En las pacientes con VIH, la mayor proporción se encuentra en rango elevado desde la infancia, salvo a los doce años en que la mayor parte se ubica en rango normal. Esto es de suma importancia en nuestra población, ya que nuestras pacientes, no solo tienen mayor prevalencia de triglicéridos altos, sino que, además, se ven expuestas a la terapia antirretroviral y a los anticonceptivos como parte de la prevención de transmisión perinatal y de su salud femenina. El riesgo cardiovascular al que estas pacientes se ven sometidas no es despreciable, empero, dichosamente, es prevenible con el soporte e intervenciones adecuadas. (27, 28, 29, 30)

Lo anterior se relaciona directamente con lo que es la adherencia y los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos en la adolescencia. Como bien lo expresa la frase popular: un adolescente no es un niño grande ni tampoco un pequeño adulto. Rakhmania, Phelps y colaboradores, en su amplia publicación, explican que el uso de la terapia anti retroviral en dosis pediátricas (según área de superficie corporal) durante la adolescencia, tiene un elevado potencial de toxicidad, mientras que, las dosis bajas del adulto pueden representar un nivel subóptimo con el consecuente desarrollo de resistencia y falla virológica. (6)

La pubertad representa un rápido aumento de la velocidad de crecimiento junto con cambios de la composición corporal: aumento de masa muscular en los hombres y mayor componente graso en las mujeres. (6, 17, 23) Las mujeres suelen estar uno a dos años por delante de sus pares masculinos en la maduración puberal. Existen pocos estudios que aborden los cambios de la adolescencia y, por el momento, no existe un estudio que analice los cambios metabólicos de la pubertad; igualmente, la disposición de los anti retrovirales en los adolescentes, así como el fallo virológico o resistencia, son poco documentados. (6)

Como se mencionó al inicio, los adolescentes tienen una mayor exposición a antidepresivos, anticonceptivos hormonales, esteroides, alcohol, uso de sustancias ilícitas y comportamientos de riesgo. Existen escasos estudios sobre el procesamiento de los fármacos en la adolescencia, en los cambios de su disposición y en cómo la pubertad afecta el metabolismo. Asimismo, pocos estudios han valorado la interacción de la TARV y las drogas psicotrópicas o abuso de sustancias, o la interacción entre los IP, los ITINN y los anticonceptivos orales. (6)

En ese mismo contexto, aunque se conoce el riesgo acumulado metabólico y cardiovascular del uso crónico de TARV en adultos, poco se ha valorado en los

adolescentes. En ellos, ya hay un antecedente en relación con la TARV, como lo es la lipodistrofia, dislipidemia, resistencia a la insulina, hiperlactatemia, insuficiencia renal y, osteopenia. Por el momento, en nuestro estudio hemos descrito la dislipidemia, aunque no se encontrara descrita como tal en los expedientes. Además, un probable subregistro de lipodistrofia con solo dos casos reportados, un riesgo probable de resistencia a la insulina ya que el 90% de cada grupo presenta glicemias alteradas, pero falta mayor abordaje. (6)

Por otra parte, su efecto en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, renal y ósea en la etapa adulta y su manejo temprano, son poco conocidos. Algunos estudios de imagen, realizados en adolescentes y adultos jóvenes con exposición crónica a TARV, ya han documentado cambios anormales en las arterias coronarias, especialmente en aquellos expuestos a TDF y 3TC. (6, 13)

Con respecto al IMC, los diversos estudios encontrados consideran distintas variables. En algunos, se valora el peso/edad y talla/edad, mientras que otros se basan en el IMC y talla/edad, entre otros. Como se aclaró previamente, nuestra población destaca por ser predominantemente eutrófica. Esto debe llamar poderosamente la atención. Siendo que la dislipidemia se ha observado presente en el 70% de la población, resultaría esperable observar una población con mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad. Esto podría sugerir que la dislipidemia de nuestros pacientes se encuentra relacionado más al factor farmacológico que al dietético y de estilos de vida. No obstante, estas dos últimas intervenciones son urgentes en nuestra población. Entre las publicaciones encontradas, el estudio latinoamericano que más se asemeja a nuestra población, es el de Hillesheim et al., realizado en Brasil en el 2013. (16)

Esta investigación documentó que la mayoría de los jóvenes se encontraban en un adecuado peso y talla para la edad, con alta ingesta energética y proteica. Por otra parte,

también documentaron una ingesta inadecuada de colesterol, grasa, fibra, calcio y vitamina C. De particular interés para este análisis, se observó que la ingesta energética correlacionaba de manera positiva con la carga viral e inversamente proporcional con el conteo de linfocitos T CD4+ absoluto. En otros estudios en que se compara una población de niños y adolescentes con VIH con y sin TARV, se ha visto una diferencia de hasta cuatro veces menor talla para la edad, menor IMC y con pesos adecuados. Por ende, a pesar de presentar peso e IMC dentro del rango de normalidad, se debe mantener un seguimiento cercano al aspecto nutricional. Según las guías de la OMS, se recomienda un aporte energético en 10% de lo normal en niño asintomático y de 50% a 100% en niños con pérdida de peso. (16)

Tal como se ha mencionado reiteradamente, los efectos adversos, en especial a nivel metabólico y nutricional relacionados con la TARV, dependen del tipo de medicamento, como se muestra en el Cuadro 1. Así, los más reconocidos son, en primer lugar, con inhibidores de proteasa: Darunavir (DRV), Nelfinavir (NFV), Lopinavir/Ritonavir (LPV/r, Kaletra); y, en segundo lugar, los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósido: Zidovudina (AZT), Tenofovir (TDF), Lamivudina (3TC), Abacavir (ABC), Estavudina (d4T) y Didanosina (ddl). En los primeros, a nivel del metabolismo, predomina la afectación en triglicéridos, colesterol y la resistencia a la insulina; y en los segundos, los triglicéridos, la hiperlactatemia, la esteatosis hepática y la lipodistrofia. (6, 8, 9)

En Costa Rica, el primer medicamento disponible fue la Zidovudina desde 1995, como tratamiento de prevención de la transmisión vertical. Luego, en 1997, se sumó la Lamivudina e Indinavir. Al año siguiente, se adjuntó Nelfinavir; posteriormente, en 1999, Estavudina y Didanosina. El Efavirenz estuvo disponible a partir del año 2000, seguido de Ritonavir con Lopinavir en el 2003. En los siguientes años, progresivamente, se dispuso de Abacavir, Saquinavir, Darunavir, y en casos especiales, con Raltegravir y Tenofovir desde

el 2008 y 2009, respectivamente. Los medicamentos más recientemente introducidos fueron a partir del 2017, con tabletas combinadas, el Stribild. (14)

Como se observa en el Cuadro 7, el esquema de tratamiento fue evolucionando según los fármacos disponibles. El esquema inicial de tratamiento del 62.5% de los pacientes fue AZT, 3TC y NFV, y una vez que se dispuso de Kaletra, este fue el que predominó. Contrario a otros estudios donde se documenta una alta proporción de resistencia hacia el final de la adolescencia, tras 10 a 15 años de tratamiento, en nuestro caso, 61.2% de la población no había desarrollado resistencia, ya sea al momento de la transición al hospital de adultos o para el cierre del estudio en el 2018. (19)

En los pacientes transferidos al hospital de adultos, del total de 22 jóvenes, uno no contaba con los datos respectivos. Sin embargo, de los 21 restantes, nueve pacientes (40.9%) habían cambiado el primer esquema de tratamiento: dos (9%) se encontraban en su segundo esquema por resistencia, y siete adolescentes (31.8%) en tercer esquema o más. Únicamente dos pacientes (9%) se mantenían con el esquema de primera línea, y otros diez pacientes (45.5%), se encontraban en su segundo esquema, pero no debido al desarrollo de resistencia, sino por mejorar la adherencia, administración o disponibilidad del fármaco en el país. Es decir, en Costa Rica, de los pacientes trasladados, la mayor parte de pacientes cambió de esquema por adherencia o disponibilidad, y una proporción ligeramente menor, por resistencia.

Es importante tener presente que tras 10 a 15 años de exposición a TARV, aumenta el riesgo de resistencia. En Europa, donde se encuentra la población con mayor experiencia con adolescentes en TARV por infección perinatal, un 52% ha presentado resistencia dual y un 12% ha resultado con patrón de resistencia triple. El dichoso aumento de TARV en zonas de recursos limitados, tiene el potencial de eventualmente aumentar el número de

adolescentes con uso previo de TARV, lo cual conducirá a un aumento global de adolescentes con infección perinatal con patrones de resistencia que, de no tener las medidas adecuadas, podrán ser transmitidos vía vertical u horizontal. (6)

A manera comparativa, en el estudio de Barlett et al., el 51.7% de los pacientes continuaba en el primer esquema de tratamiento a los 19 años y 47.4% en otras líneas de tratamiento. No obstante, esta cuantiosa diferencia con respecto a los datos costarricenses no es del todo concluyente. Esto porque en Costa Rica, se observó que el diagnóstico e inicio de tratamiento de nuestra población, se realizó en el 87.7% (43 de 49 pacientes) a una edad menor de 5 años. De los pacientes transferidos, el 100% tenía al menos 10 años de recibir TARV. Contrario a lo observado en el estudio multi cohorte asiático, en el que solamente un 5.6% de sus pacientes había iniciado la TARV antes de los 5 años, y un 44.9% de 5 a 9 años. Por lo tanto, el aumento relativo de resistencia en nuestro estudio con respecto al estudio del oriente no refleja una mayor resistencia verdadera, sino un mayor tiempo de exposición a la TARV en nuestra población, debido al diagnóstico y tratamiento tempranos. (19)

En Costa Rica, desde la introducción del protocolo de prevención de transmisión perinatal en 1995, el parto se programa por cesárea y la lactancia materna se encuentra contraindicada, por lo que, si el diagnóstico materno es conocido previo al parto y se maneja según protocolo, se evitan estas vías de transmisión. En cuanto a la transmisión intraútero, esta se intenta disminuir al iniciar la TARV a la madre embarazada, aunque su efectividad dependerá de la rápida negativización de la carga viral y del tiempo de exposición fetal, según el momento de la infección materna. (6)

Además, se realiza el tamizaje por VIH a toda mujer embarazada en el primer y tercer trimestre, aquellas positivas se manejan según protocolo y los hijos de madres con VIH,

son referidos a la CVIH-HNN. Esto favorece la captación temprana, aunque aún se debe mejorar en las técnicas para favorecer a los niños con una terapia iniciada antes de los 6 meses de edad. (9, 31)

Finalmente, entre las comorbilidades no infecciosas, el aspecto social, neurocognitivo y emocional, es igual o más frecuente que la dislipidemia. En nuestro estudio, 28% de los jóvenes se vieron envueltos en un contexto social poco favorecedor para lidiar con su enfermedad y para propiciar el apego al tratamiento. Esto mismo se observó en el estudio salvadoreño de Sonogo, en el que también, 11.6% de su población se encontraba institucionalizada y un 86.5% vivía en extrema pobreza. (17, 32, 33)

En Costa Rica, el 12% de la población requirió atención conjunta en neurología y en neurodesarrollo. Esto se debe ser un aspecto para incluir en el abordaje y tamizaje general de los adolescentes, pues se ha visto que, en la infección por VIH perinatal, hay posibilidad de encefalopatía por VIH y complicaciones neurocognitivas, entre más se retrase el inicio del tratamiento anti retroviral. Además, se ha comprobado una mayor prevalencia de desórdenes del aprendizaje, del comportamiento y de la salud mental como ya se mencionan. Que, si bien han sido reportados en el resto del mundo, por la variabilidad de nuestros datos, no son comparables. (6, 13, 34, 35)

Sin duda alguna, el VIH es una problemática que nos compete a todos y, como pediatras, debemos estar preparados. Nos compete tanto el diagnóstico, el tratamiento temprano, la captación de niños y adolescentes, y sin lugar a duda, abogar por el cumplimiento de la prevención perinatal.

Ser pediatras nos otorga el privilegio de poder ofrecer un acompañamiento integral a nuestros pacientes, desde sus etapas tempranas, hasta la adolescencia y su transición a la vida adulta. Estamos en la posibilidad de generar un impacto positivo en los pacientes y

en sus familias, que prevenga las complicaciones evitables a nivel infeccioso, metabólico, psicológico y social.

CONCLUSIONES

En Costa Rica, más del 80% de los diagnósticos perinatales se realiza en menores de 5 años, en su gran mayoría alrededor del primer año de vida.

La población infantil se ha visto beneficiada por un inicio temprano de TARV, lo que disminuye las complicaciones infecciosas asociadas al VIH. Sin embargo, sí se observa un mayor grado de dislipidemia en comparación con otros estudios. Esto aunado a que la población adolescente sana de nuestro país presenta riesgo de dislipidemia, principalmente en mujeres.

La mayor presencia de comorbilidades no infecciosas en comparación con otros estudios, así como los trastornos de lípidos y el desarrollo de resistencia en un 81% y 30-50% respectivamente en la población costarricense, se encuentra en relación con el mayor tiempo de exposición a la TARV, debido al inicio temprano de la misma.

Las principales morbilidades no infecciosas asociadas a los adolescentes de Costa Rica con infección perinatal por VIH fueron de índole social, siendo la más frecuente de ellas, el abandono, seguido de trastornos neuropsiquiátricos y metabólicos. Anecdóticamente, se realiza tamizaje para la dislipidemia sin una intervención subsecuente, y se identifica la carencia de un tamizaje y abordaje oportuno de las principales comorbilidades no infecciosas de nuestros pacientes: las sociales y las neuropsiquiátricas.

Los tratamientos combinados en una tableta podrían ser beneficiosos para mejorar el apego al tratamiento y la calidad de vida de nuestros pacientes, sopesando el riesgo beneficio individualmente para cada uno de ellos.

RECOMENDACIONES

1. Continuar la promoción y vigilancia del cumplimiento del protocolo de prevención de la transmisión perinatal de VIH. Mantener la referencia temprana de los hijos de madre seropositivas para favorecer el diagnóstico y el temprano inicio de TARV.
2. Se recomienda indudablemente el seguimiento y abordaje temprano y rutinario de todos los pacientes de la CVIH-HNN con Nutrición, para la educación dietética desde tempranas edades, lograr intervenciones oportunas y aminorar el efecto adverso de la dislipidemia y el riesgo cardiovascular añadido a nuestros pacientes.
3. Se recomienda el uso del perfil lipídico, índice de HOMA y hemoglobina glicosilada para seguimiento de nuestros pacientes, y así permitir la detección y abordaje adecuado de las complicaciones metabólicas.
4. Asimismo, es primordial el seguimiento por Psicología y Psiquiatría de rutina y sin excepción, de todos los pacientes de la CVIH-HNN, para poder realizar un tamizaje adecuado y brindar el apoyo y las herramientas necesarias para brindar una mejor calidad de vida. Esto incluye el uso de escalas y herramientas de tamizaje para trastornos afectivos, del comportamiento, problemas de aprendizaje y del neurodesarrollo. Y, en casos necesarios, complementar el abordaje con Neurología, Neurodesarrollo y Pedagogía según sea necesario.
5. Se deben realizar estudios en que se valore la actividad física, el estado nutricional, el estado metabólico y el tipo de dieta, ya que en Costa Rica se ha demostrado una clara tendencia a la dislipidemia desde la adolescencia, incluso en sujetos sanos, y aún más, en aquellos con TARV.

6. Se requiere una mayor concientización en el personal de salud, educativo y en general, en cuanto a la realidad de esta enfermedad, para una sociedad menos discriminatoria, sin tanto estigma social que permita a los jóvenes llevar una vida más tranquila, sin tanto temor a que se conozca el diagnóstico y que ello favorezca el apego al tratamiento sin importar el contexto en el cual se encuentre.
7. Es necesaria la atención de los pacientes con estimulación temprana en los primeros años de vida, para captar tempranamente aquellos casos de riesgo, y para la prevención y manejo de las comorbilidades asociadas.
8. Valorar el uso de terapias combinadas para aquellos pacientes con una relación favorable de riesgo beneficio, en quienes podría facilitar un mejor apego al tratamiento.
9. En Costa Rica, donde el uso de teléfonos móvil y dispositivos de pantalla es ampliamente distribuido, es una gran oportunidad para el desarrollo de aplicaciones, sistemas de envíos de mensaje y grupos de conversación, que apoye a los jóvenes en el apego al tratamiento, y en la canalización de situaciones emocionales y sociales que puedan mejorar tanto la adherencia como su calidad de vida.

LIMITACIONES Y SEGOS

Es un estudio retrospectivo, a partir de expedientes clínicos, en los cuales diferentes observadores registraron los datos.

Los sesgos por los cuales se excluyeron pacientes de la selección fueron producidos principalmente por falta de disponibilidad de datos asociados principalmente a distorsión física, letra ilegible, exámenes de laboratorio no tomados o registrados en las edades estudiadas, expediente físico no disponible, control médico de ciertas edades no anotadas en el expediente. Se realizó una búsqueda exhaustiva de los datos en expediente físico, así como LabCore, MediSys, EDUS, WebLink, EPower y Registro Civil de Costa Rica, para abarcar la mayor cantidad de datos posible.

Los valores de laboratorio para clasificar dentro o fuera del rango de normalidad, difieren con los de otros estudios internacionales, por lo que representa un sesgo en la comparación.

CUADROS

Cuadro 1. Tratamientos antirretrovirales de uso frecuente en pediatría y disponibles en Costa Rica. (6)

Clasificación	Fármaco	Edad Mínima	Efectos Secundarios	Otros
Inhibidores de la fusión	Enfuvirtida	Mayores de 6 años.	Reacción local en sitio de aplicación, y con menor frecuencia asocian mayor incidencia de neumonía bacteriana, síntomas gastrointestinales, elevación de transaminasas.	Aplicación es vía subcutánea, los efectos adversos se incrementan con aplicación intramuscular.
	Maraviroc	Mayores de 16 años.	Fiebre, síntomas similares a IVRS, dolor abdominal. Com Menor frecuencia alteración colestásica y cardiovascular.	Descartar la presencia de CXCR4 y alta vigilancia por frecuente interacción farmacológica.
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósido	Abacavir (ABC)	Mayores de 3 meses.	Síntomas gastrointestinales, con menor frecuencia acidosis láctica con esteatosis hepática, hipertrigliceridemia, infarto al miocardio.	Descartar la presencia de HLAB-5701 y los síntomas de hipersensibilidad.
	Didanosina (ddl)	Mayores de 2 semanas de vida.	Síntomas gastrointestinales, con menor frecuencia pancreatitis, neuropatía periférica, alteración electrolíticos, acidosis láctica con esteatosis y despigmentación retiniana.	Evitar la ingesta con alimentos. Interacción con azoles, ganciclovir, quinolonas y algunos IP.
	Lamivudina (3TC)	Recién nacidos	Cefaleas, náuseas, con menor frecuencia neutropenia, neuropatía periférica, lipodistrofia, acidosis láctica con esteatosis hepática.	Uso con ZDV ayuda a evitar la resistencia. En caso de presentar hepatitis B se debe vigilar por exacerbación de hepatitis B al suspender la Lamivudina.
	Estavudina (d4T)	Recién nacidos	Cefalea, náuseas, hipertrigliceridemia y lipodistrofia, menos frecuente neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica con esteatosis hepática.	No combinar con ZDV por antagonismo virológico y su toxicidad aumenta en combinación con ddl.

Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósido	Tenofovir (TDF)	Mayores de 2 años.	Síntomas gastrointestinales, con menor frecuencia acidosis láctica con esteatosis hepática, toxicidad renal y ósea.	Interacción con ddl, atazanavir, lopinavir. Las comidas grasas aumentan la absorción. En pacientes con hepatitis B puede exacerbarse la infección al suspender el fármaco.
	Zidovudina (AZT, ZDV)	Profilaxis de 0 a 6 semana, prematuros y como tratamiento a partir de las 6 semanas.	Mielosupresión (anemia macrocítica, leucopenia), cefalea, síntomas gastrointestinales, con menor frecuencia lipodistrofia, toxicidad hepática y acidosis láctica con esteatosis hepática.	No debe combinarse con d4T ni doxorubicina, presenta interacción con rifampicina, cimetidina, fluconazol, ácido valproico, ganciclovir, IFN-a y ribavirina.
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos	Efavirenz (EFV)	Uso según indicación en menores de 3 años, uso aprobado en mayores de 2 años.	Exantema, alteración a nivel de SNC (concentración, alucinaciones, depresión, insomnio), con menor frecuencia alteración de transaminasas y teratogénico.	No administrar con alimentos grasos. Interacción con antihistamínicos, sedantes, Warfarina, etinilestradiol, otros antirretrovirales IP, fenobarbital, rifampicina y claritromicina.
Inhibidores de Proteasa	Darunavir (DRV)	Niños menores de 3 años consultar con experto. Uso aprobado para mayores de 3 años.	Síntomas gastrointestinales, fatiga, cefalea, con menor frecuencia exantema (Síndrome Stevens-Johnson), hipertrigliceridemia, hiperglicemia, lipodistrofia y elevación de transaminasas.	Debe administrarse con los alimentos. Su uso está contraindicado con ergotamínicos, benzodiazepinas
	Indinavir (IDV)	No aprobado en lactantes.	Síntomas gastrointestinales, hiperbilirrubinemia, cefalea, anomalías lipídicas, nefrolitiasis, sabor metálico, con menor frecuencia redistribución adiposa, hiperglicemia, diabetes mellitus, hepatitis y anemia hemolítica.	No mezclar con alimentos si se administra con RTV, ajustar dosis en disfunción hepática y asegurar adecuada hidratación. Tiene interacción con rifampicina, ketoconazol, ritonavir e IP.

	Lopinavir/ Ritonavir (Kaletra, LPV/r)	2 semanas de vida	Diarrea, cefalea, síntomas gastrointestinales, elevación lipídica, con menor frecuencia redistribución adiposa, hiperglicemia, diabetes mellitus, pancreatitis, hepatitis y prolongación del PR en EKG:	Puede tener múltiples interacciones con fármacos.
	Nelfinavir (NFV)	Mayores de 2 años.	Diarrea, dolor abdominal, astenia, elevación lipídica, exantema, con menor frecuencia hepatopatías, redistribución adiposa, hiperglicemia diabetes mellitus y elevación de transaminasas.	Administrar con las comidas sin ácidos. Interacciones con rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, ketoconazol, ritonavir, indinavir y otros IP. Dosis ajustadas según
Inhibidores de la integrasa	Daltegravir (DTG)	Niños menores de 12 años consultar con experto. Uso aprobado en mayores de 12 años.	Insomnio y cefalea.	Interacción con laxantes, sucralfato, hierro, calcio y otros.
	Raltegravir (RAL)	Mayores de 3 años.	Náusea, cefalea, mareos, diarrea, fatiga, con menor frecuencia dolor abdominal, prurito, miopatía, rabdomiólisis, depresión e hipersensibilidad.	Interacción con rifampicina, TPV.

Cuadro 2. Características generales de los pacientes adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por VIH atendidos en la Clínica de VIH del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del año 2000 al 2018. (N=49)

Característica	n (%)	Media, mediana, (rango)
Sexo		
Masculino	32 (65.3)	
Femenino	17 (34.7)	
Edad al diagnóstico (años)		2.5, 1.8 (0-13.7)
0-1 ^a	19 (38.8)	
1-2	7 (14.3)	
2-5	17 (34.7)	
5-10	3 (6.1)	
10-15	3 (6.1)	
Edad al inicio de TARV (años)		3.3, 2.3 (0.4-13.7)
0-1 ^b	11 (22.5)	
1-2	10 (20.4)	
2-5	19 (38.8)	
5-10	6 (12.2)	
10-15	3 (6.1)	
Inicio de la TARV desde el diagnóstico (meses)		7.5, 4.0 (0-91)
Provincia de nacimiento		
San José	15 (30.6)	
Limón	12 (24.5)	
Puntarenas	8 (16.3)	
Alajuela	5 (10.2)	
Guanacaste	4 (8.2)	
Heredia	3 (6.1)	
Cartago	2 (4.1)	

^a 1 caso con edad entre 6 y 12 meses el resto entre 0 y 6 meses

^b 4 casos con edad entre 6 y 12 meses, el resto entre 0 y 6 meses

Cuadro 3. Edad al 31 de diciembre del 2018, de los pacientes adolescentes con infección perinatal por VIH atendidos en la Clínica de VIH del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del año 2000 al 2018. (N=49)

Característica	n (%)
Grupo de edad (años)	
12-14	12 (24.5)
15-17	21 (42.9)
18-20	10 (20.4)
≥ 21	6 (12.2)
Centro de atención actual	
CVIH-HNN	27 (55.1)
Hospital de adultos	22 (44.9)

Cuadro 4. Conteo absoluto de linfocitos T CD4+ y carga viral de VIH a la edad de 1, 6, 12, 15 y 18 años en cada uno de los pacientes adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por VIH atendidos en la CVIH-HNN del año 2000 al 2018 (n=49).

Caso/ Edad (años)	Linfocitos T CD 4+ (células/ μ L)					Carga viral de VIH (copias/mL)				
	1	6	12	15	18	1	6	12	15	18
1	DD	1.107	1.136	1.050	878	DD	<50	<50	<40	<40
2	DD	246	612	167	344	DD	575	2.888	<40	29
3	3.135	886	1.008	877	1.059	ND	9070	<40	<40	<20
4	DD	DD	1056	831	649	DD	DD	43	112	171
5	DD	598	799	595	115	DD	22.800	51	826	ND
6	538	238	529	599	276	>1millón	8.398	<40	86	ND
7	DD	1.134	1.338	1.311	814	DD	3.193	<40	456	243
8	DD	242	911	668	601	DD	759.387	<40	3467	<20
9	DD	DD	DD	823	561	DD	DD	DD	409	ND
10	DD	964	1.242	1.256	981	DD	929	<40	404	ND
11	DD	968	810	506	585	DD	<50	<40	ND	ND
12	DD	1.489	1.466	867	1.015	DD	<50	<40	278	<20
13	DD	1.614	1.416	964	1.048	DD	266	<20	<20	<20
14	2.070	888	539	577	407	331.000	3.227	<20	ND	ND
15	1.468	902	520	374	442	16.800	<40	<20	238	ND
16	DD	744	1.021	987	540	DD	<40	<20	<20	290
17	1.944	416	731	669	525	97.000	525	680	ND	<20
18	DD	DD	125	312	245	DD	DD	514.141	ND	<20
19	145	404	670	503	NA	307.130	10.286	296	<20	NA
20	4451	1.651	1.332	996	NA	NA	<40	52	ND	NA
21	DD	445	1.510	NA	NA	DD	38.794	ND	ND	NA
22	DD	644	1.265	960	NA	DD	50.941	ND	ND	NA
23	DD	1.593	1.097	605	NA	DD	<40	ND	ND	NA
24	DD	1.025	761	542	NA	DD	<40	ND	ND	NA
25	1588	540	172	571	NA	9018	<40	151	ND	NA
26	DD	DD	661	459	NA	DD	DD	ND	ND	NA
27	1116	NA	NA	NA	NA	>1 millón	325	ND	<20	NA
28	DD	963	727	559	NA	DD	<40	ND	<20	NA

29	DD	408	580	563	NA	DD	17.801	<20	<20	NA
30	DD	1.647	1.292	1.040	NA	DD	<40	ND	<20	NA
31	17	756	473	434	NA	<50	<40	ND	88	NA
32	1.013	1.129	1.004	1.116	NA	41.214	<40	<20	ND	NA
33	1.088	NA	1.071	1.045	NA	105.114	<40	3.673	ND	NA
34	DD	1.371	951	699	NA	DD	<40	<20	ND	NA
35	2.202	1.190	602	606	NA	130.279	<40	350	277	NA
36	1.901	1.093	1.777	868	NA	19.105	<40	ND	ND	NA
37	DD	500	618	965	NA	DD	<40	ND	ND	NA
38	1.766	1.047	764	NA	NA	176.209	231	ND	NA	NA
39	DD	DD	289	NA	NA	DD	DD	12.745	NA	NA
40	1.315	646	673	NA	NA	155	<40	ND	NA	NA
41	241	1.475	774	NA	NA	2.203.299	<40	ND	NA	NA
42	560	1.404	707	NA	NA	38.353	<40	66	NA	NA
43	DD	850	867	NA	NA	DD	<20	ND	NA	NA
44	1.539	920	1118	NA	NA	<40	<40	ND	NA	NA
45	NA	779	813	NA	NA	128.206	<40	ND	NA	NA
46	1.632	1.355	915	NA	NA	152.349	<20	ND	NA	NA
47	DD	DD	577	NA	NA	DD	DD	ND	NA	NA
48	DD	775	389	NA	NA	DD	16607	136	NA	NA
49	DD	804	622	NA	NA	DD	67	<20	NA	NA

DD: diagnóstico desconocido de infección por VIH para esa edad, ND: no detectable, NA: no disponible.

Los valores <20, <40, <50 corresponden a niveles de detección de la carga viral para VIH, en diferentes épocas; todos significan que no se detectó un nivel de carga viral por arriba de la capacidad de detección del método.

Cuadro 5. Carga viral de VIH durante la adolescencia cuantificada a los 12, 15 y 18 años, de los pacientes adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por VIH atendidos en la CVIH-HNN del año 2000 al 2018.

Carga viral de VIH (copias/mL)	12 años (%) n=48	15 años (%) n=37	18 años (%) n=18
No detectable	19 (39.6)	16 (43.3)	7 (38.9)
Menor al valor detectado por el método	16 (33.3)	10 (27.0)	7 (38.9)
Detectable	13 (27.1)	11 (29.7)	4 (22.2)

Cuadro 6. Conteo absoluto de linfocitos T-CD4+ según clasificación de la Organización Mundial de la Salud durante la adolescencia cuantificada a los 12, 15 y 18 años, de los pacientes adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por VIH atendidos en la CVIH-HNN del año 2000 al 2018.

Linfocitos T CD4+ (células/μL)	12 años (%) n=47	15 años (%) n=35	18 años (%) n=18^a
>500	42 (89.4)	30 (85.7)	12 (66.7)
200-499	3 (6.4)	4 (11.4)	5 (27.8)
<200	2 (4.2)	1 (2.9)	1 (5.5)

^a La diferencia en número se debe a que no se incluyen en la columna pacientes que no han cumplido 18 años.

Cuadro 7. Esquemas de tratamiento antirretroviral utilizados por los pacientes al inicio del tratamiento, resistencias desarrolladas y tratamiento recibido al traslado y actualmente.

Esquema inicial de tratamiento	n (%)
AZT	2 (4.1)
AZT, 3TC, LPV/r	10 (20.4)
AZT, 3TC, EFV	5 (10.2)
AZT, 3TC, NFV	30 (61.2)
ABC, 3TC, LPV/r	1 (2.0)
AZT, DDI	1 (2.0)
Total	49
Resistencia o fallo virológico con el tratamiento	
SI	15 (30.6)
NO	30 (61.2)
NA	4 (8.2)
Total	49
Tratamiento actual*	
AZT, 3TC, LPV/r	20 (40.8)
AZT, 3TC, EFV	2 (4.1)
STRIBILD	2 (4.1)
NA	3 (6.1)
Total	27 (55.1)
Tratamiento al traslado de la CVIH-HNN	
AZT, 3TC, LPV/r	13 (26.5)
AZT, 3TC, EFV	1 (2.0)
ABC, EFV, LPV/r	2 (4.1)
ABC, DRV, RAL	1 (2.0)
ABC, 3TC, LPV/r	1 (2.0)
3TC, EFV, LPV/r	1 (2.0)
DRV, RTV, TDF, EFV	1 (2.0)
DRV, RTV, TDF, RAL, 3TC	1 (2.0)
NA	1 (2.0)
Total	22 (44.9)
Total	49

*Tratamiento actual significa el tratamiento de pacientes aún en control en la CVIH-HNN

Cuadro 8. Morbilidades no infecciosas de los pacientes adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por VIH atendidos en la Clínica de VIH del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del año 2000 al 2018. (N=49)

Morbilidad	n (%)
Social	23 (46.9)
Abandono	16 (69.6)
Mala adherencia al TARV	9 (39.1)
VIF / Abuso sexual	4 (17.4)
Desnutrición	4 (17.4)
Deprivación económica	2 (8.7)
Abandono	16 (32.6)
Reubicación familiar	9 (56.3)
Adopción	4 (25.0)
Albergue	2 (12.5)
PANI	1 (6.3)
Neuropsiquiátrico	13 (26.5)
TDAH	4 (30.8)
Problemas de aprendizaje	4 (30.8)
Depresión	3 (23.1)
Retraso	3 (23.1)
Problemas de lenguaje	2 (15.4)
Metabólico	10 (20.4)
Dislipidemia	8 (80.0)
Lipodistrofia	2 (20.0)
Sin morbilidad registrada	18 (36.7)

FIGURAS

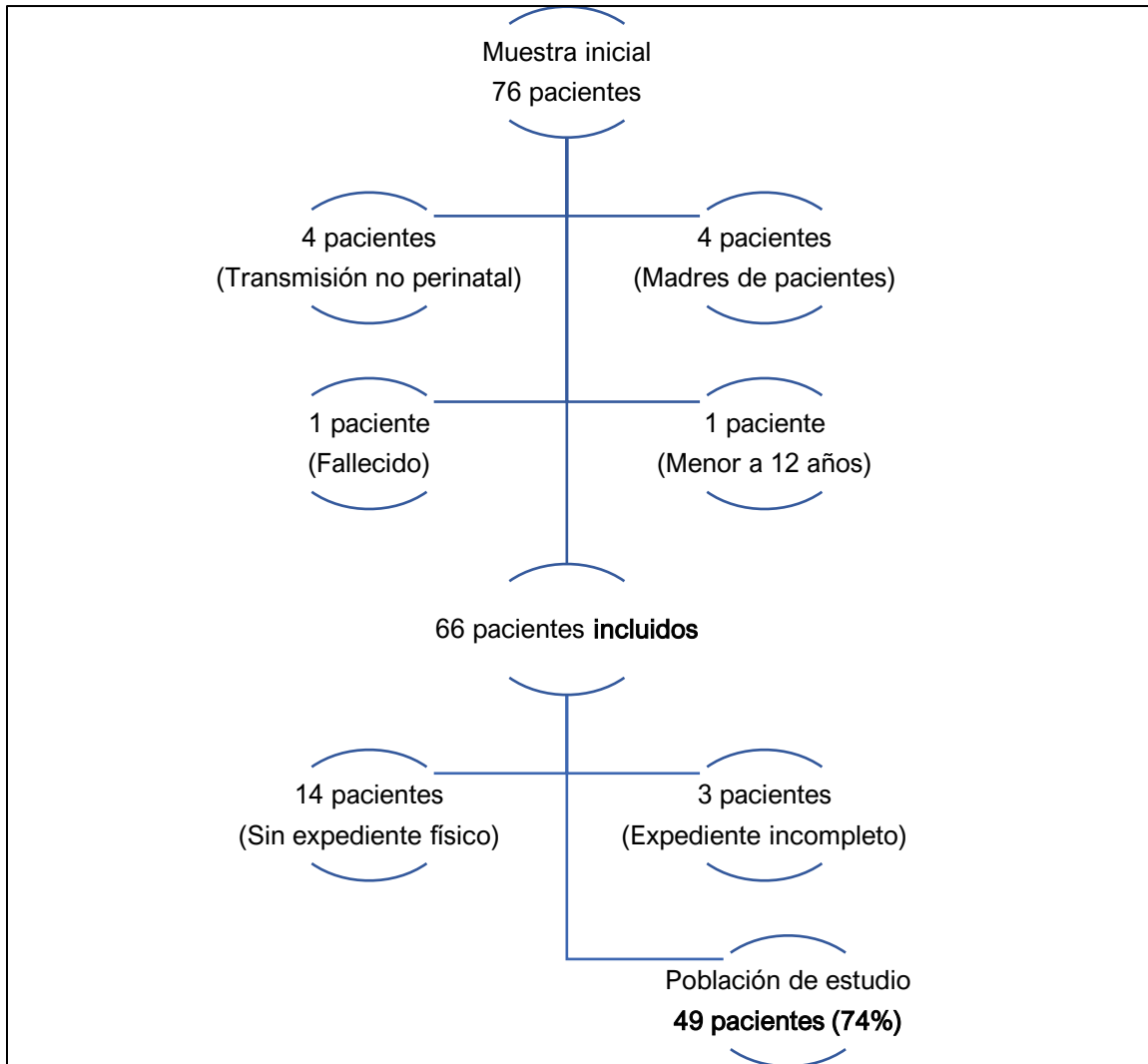


Figura 1. Población del estudio. Indica los casos incluidos y excluidos, y la población de estudio.

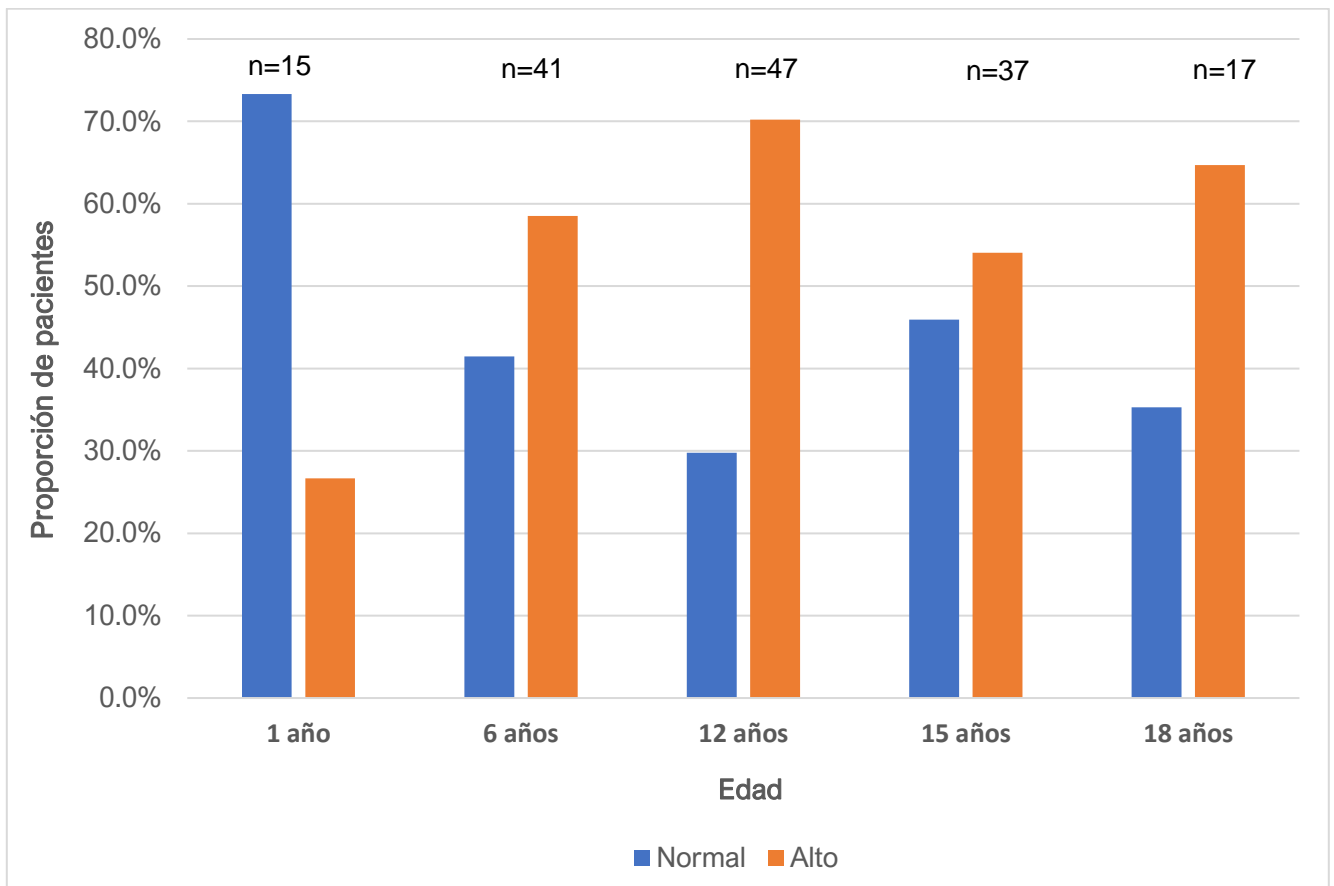


Figura 2. Niveles de colesterol según la edad de los pacientes adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por virus de inmunodeficiencia humana atendidos en la Clínica de VIH del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del año 2000 al 2018.

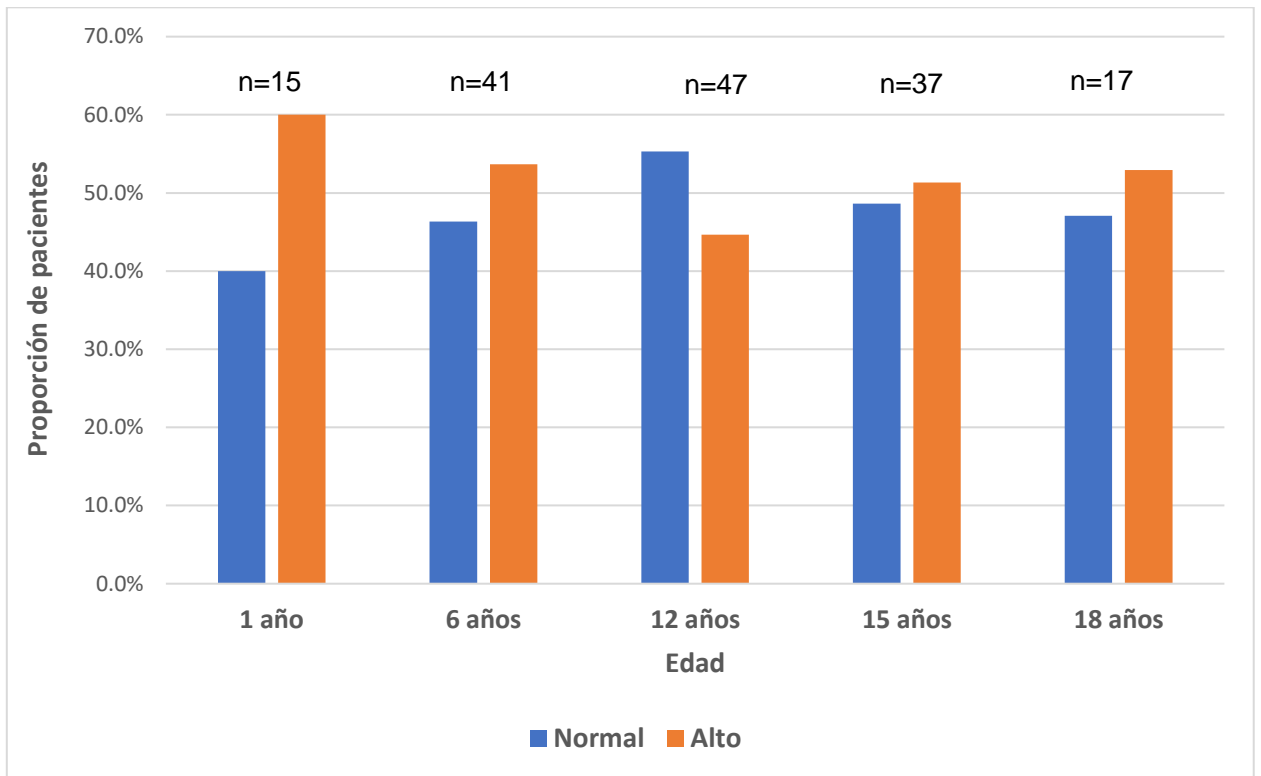


Figura 3. Niveles de triglicéridos según la edad de los pacientes adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por virus de inmunodeficiencia humana atendidos en la Clínica de VIH del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del año 2000 al 2018.

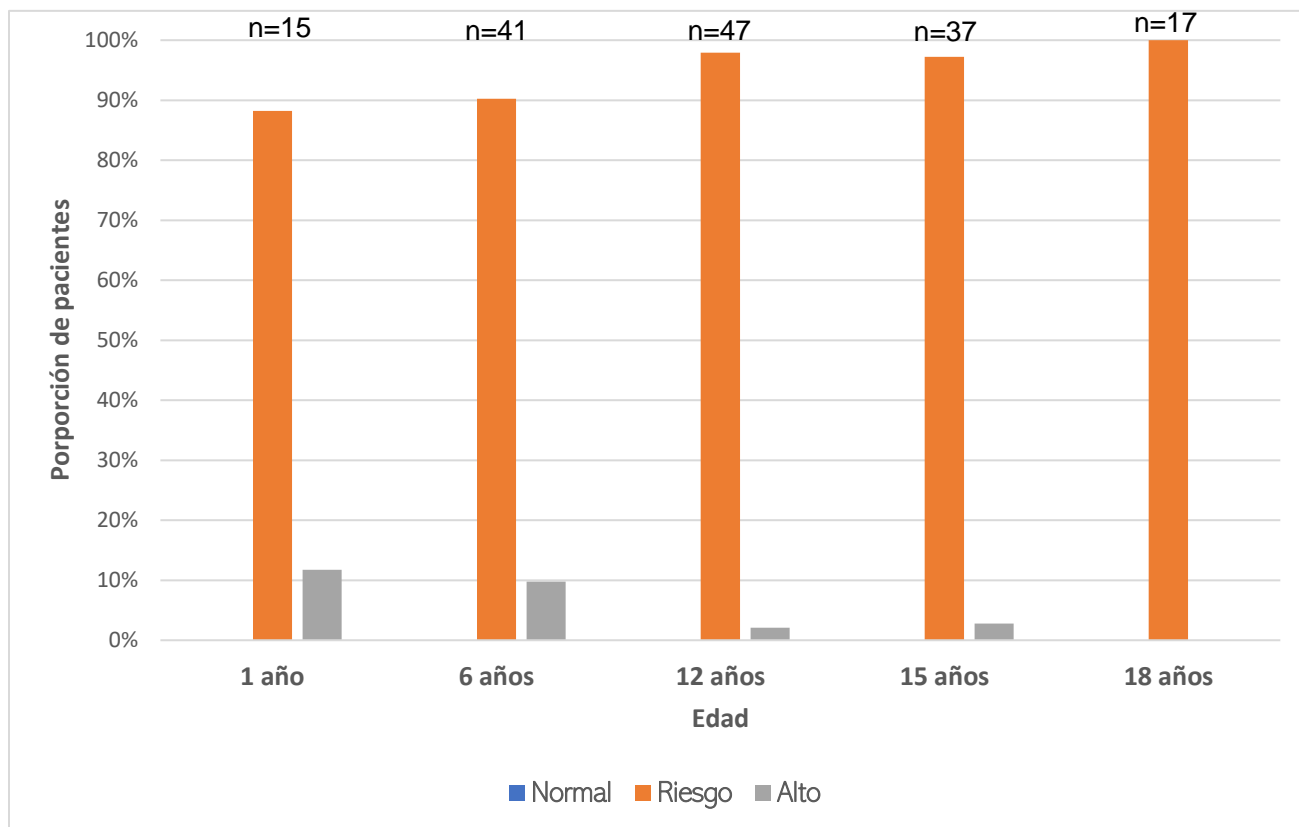


Figura 4. Niveles de glicemia según la edad de los pacientes adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por virus de inmunodeficiencia humana atendidos en la Clínica de VIH del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del año 2000 al 2018.

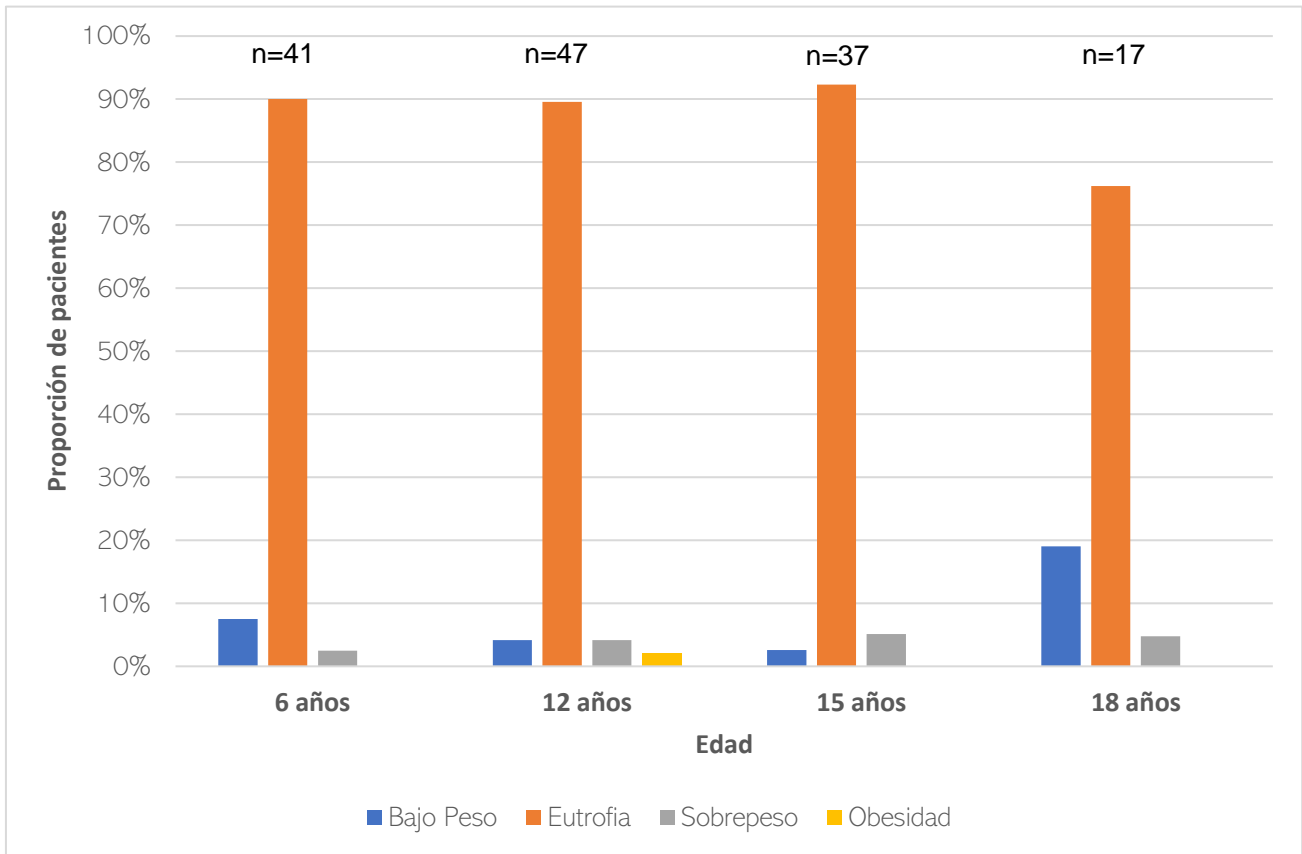


Figura 5. Índice de masa corporal según la edad de los pacientes adolescentes de 12 a 18 años con infección perinatal por virus de inmunodeficiencia humana atendidos en la Clínica de VIH del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del año 2000 al 2018.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoja Informativa — Día Mundial del Sida 2019 Estadísticas Mundiales sobre el VIH Internet de Unaid.org. 2019. Disponible en: <https://www.unaids.org>.
2. Boza Cordero R. Orígenes del VIH/SIDA. Rev CI EMed UCR Internet. 2016;6(4):48-60. Disponible en: <http://www.revistaclinicaahsjd.ucr.ac.cr>
3. Mata L, Herrera G. AIDS and HIV infection in Costa Rica — a country in transition. Immunol Cell Biol. 1988; 66:175-183.
4. Downe P. Constructing a complex of contagion: The perceptions of AIDS among working prostitutes in Costa Rica. Soc Sci Med. 1997;44(10):1575-1583.
5. De Cock K, Jaffe H, Curran J. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. AIDS. 2012;26(10):1205-1213.
6. Rakhamanina N, Phelps B. Pharmacotherapy of Pediatric HIV Infection. Pediatr Clin N Am 59 (2012) 1093–1115. 2012; 59:1093–1115.
7. da Rosa M, Lobato R, Gonçalves C, da Silva N, Barral M, de Martinez A et al. Evaluation of factors associated with vertical HIV-1 transmission. Jornal de Pediatria. 2015;91(6):523-528.
8. Tornatore M, Gonçalves C, Mendoza-Sassi R, Silveira J, D'ávila N, Maas C et al. HIV-1 vertical transmission in Rio Grande, Southern Brazil. International Journal of STD & AIDS. 2010;21(5):351-355.
9. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
10. Costa Rica HIV Country Profile: 2017. AIDS Monitoring (UNAIDS/WHO/UNICEF), “Spectrum estimates (UNAIDS/WHO) and WHO HIV Country Intelligence Tool, 2017”. Internet. 2019.

11. Silva B, Peixoto G, Luz S, Moraes S, Peres S. Adverse effects of chronic treatment with the Main subclasses of highly active antiretroviral therapy: a systematic review. *HIV Medicine*. 2019.
12. Lowenthal E, Bakeera-Kitaka S, Marukutira T, Chapman J, Goldrath K, Ferrand R. Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: a review of emerging challenges. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(7):627-639.
13. Vreeman R, McHenry M, Nyandiko W. The physical and psychological effects of HIV infection and its treatment on perinatally HIV-infected children. *Journal of the International AIDS Society*. 2015;18(7S6).
14. Rondan PL, Flores-Flores O, Doria NA, Valencia-Mesias G, Chávez-Pérez V, Soria J. Elevada frecuencia de dislipidemia en pacientes infectados por VIH en un hospital público peruano. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(2):239-44.
15. Wu E, Galaz M, Peña A, Villarroel J, Vizueta E. Infección por VIH/SIDA en niños y adolescentes: cohorte chilena 1987-2014. *Rev chil infectol*. 2016;33(1).
16. Hillesheim E, Lima L, Silva R, Trindade E. Dietary intake and nutritional status of HIV-1-infected children and adolescents in Florianopolis, Brazil. *International Journal of STD & AIDS*. 2013;25(6):439-447.
17. Sonego M, Sagrado M, Escobar G, Lazzarini M, Rivas E, Martín-Cañavate R et al. Dyslipidemia, Diet and Physical Exercise in Children on Treatment with Antiretroviral Medication in El Salvador. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016;35(10):1111-1116.
18. Williams PL, Storm D, Montepiedra G, et al. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics* 2006; 118: e1745–57.
19. Bartlett A, Truong K, Songtaweessin W, Chokephaibulkit K, Hansudewechakul R, Ly P et al. Characteristics, mortality and outcomes at transition for adolescents with perinatal HIV infection in Asia. *AIDS*. 2018;32(12):1689-1697.

20. Judd A, Collins I, Parrott F, Hill T, Jose S, Ford D et al. Growing up with perinatal HIV: changes in clinical outcomes before and after transfer to adult care in the UK. *Journal of the International AIDS Society*. 2017;20(3).
21. Taha T, Nour S, Kumwenda N, Broadhead R, Fiscus S, Kafulafula G et al. Gender Differences in Perinatal HIV Acquisition Among African Infants. *PEDIATRICS*. 2005;115(2): e167-e172.
22. Coutsooudis A, Davis F, Fawzi W, Gaillard P, Haverkamp G, Harris D et al. Late Postnatal Transmission of HIV-1 in Breast-Fed Children: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2004;189(12):2154-2166.
23. Monge-Rojas R. Serum lipids and lipoprotein levels in Costa Rican 13-18-year-old teenagers. *Arch Latinoam Nutr*. 2001;51(3):236-243.
24. Quintana Y, Gonzalez Martorell E, Fahy D, Safran C. A Systematic Review on Promoting Adherence to Antiretroviral Therapy in HIV-infected Patients Using Mobile Phone Technology. *Applied Clinical Informatics*. 2018;09(02):450-466.
25. Nachega JB, Hislop M, Nguyen H, et al. Antiretroviral therapy adherence, virologic and immunologic outcomes in adolescents compared with adults in southern Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 65–71
26. dos Reis LC, de Carvalho Rondó PH, de Sousa Marques HH, et al. Dyslipidemia and insulin resistance in vertically HIV-infected children and adolescents. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011; 105:197–203.
27. Botros D, Somarriba G, Neri D, et al. Interventions to address chronic disease and HIV: strategies to promote exercise and nutrition among HIV infected individuals. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012; 9:351–363.
28. Miller RF, Kaski JP, Hakim J, et al. Cardiac disease in adolescents with delayed diagnosis of vertically acquired HIV infection. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 576–82.
29. Miller TL, Somarriba G, Kinnamon DD, et al. The effect of a structured exercise program on nutrition and fitness outcomes in human immunodeficiency virus-infected children. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010; 26:313–319.

30. Carter RJ, Wiener J, Abrams EJ, et al. Dyslipidemia among perinatally HIV infected children enrolled in the PACTS-HOPE cohort, 1999–2004: a longitudinal analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 4:453–60.
31. Porras Oscar, León-Bratti María-Paz, Messino-Julio Alfredo, Solano-Chinchilla Antonio, Vargas-Mejia Carmen, Víquez-Ortiz Damaris. Recomendaciones para la prevención de la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica. *Acta méd. costarric*; 55 (2): 96-102.
32. Mellins CA, Malee KM. Understanding the mental health of youth living with perinatal HIV infection: lessons learned and current challenges. *J Int AIDS Soc* 2013; 16: 18593.
33. Mellins CA, Brackis-Cott E, Dolezal C, Abrams EJ. Psychiatric disorders in youth with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 432–437.
34. Puthanakit T, Ananworanich J, Vonthanak S, et al, and the PREDICT Study Group. Cognitive function and neurodevelopmental outcomes in HIV-infected children older than 1 year of age randomized to early versus deferred antiretroviral therapy: the PREDICT neurodevelopmental study. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 501–08.
35. Laughton B, Cornell M, Grove D, et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS* 2012; 26: 1685–90.