



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

FUNCIONAMIENTO NEUROCOGNITIVO GLOBAL Y ESPECÍFICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN VIH

Memoria para optar al Grado de Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona

Patricia Martos Nicio

Licenciada en Psicología

Directores:

Dra. Claudia Fortuny Guasch (Universitat de Barcelona)

Dr. Carlos Jacas Escarcelle (Universitat Autònoma de Barcelona)

Programa de Doctorado en Psiquiatría

Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal, UAB

Barcelona, 2013

Dra. Claudia Fortuny Guasch (Directora)

Médico Especialista, Adjunto de Pediatría del Hospital Sant Joan de Déu.

Profesor Agregado

Universitat de Barcelona

Dr. Carlos Jacas Escarcelle (Director)

Psicólogo Clínico, Adjunto del Servicio de Psiquiatría Hospital Universitari Vall d'Hebrón

Profesor Asociado de la Universitat Autònoma de Barcelona

Declaran y confirman que han supervisado la Tesis Doctoral titulada:

FUNCIONAMIENTO NEUROCOGNITIVO GLOBAL Y ESPECÍFICO

EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN VIH

Firma,

Dra. Claudia Fortuny Guasch

Dr. Carlos Jacas Escarcelle

Patricia Martos Nicio

Barcelona, 2013

A mis queridos padres Juan y Rufina

A mis queridas hermanas Esti y Ana

A mi querido Ethan

AGRADECIMIENTOS

Las primeras palabras de agradecimiento son para Claudia Fortuny y Ton Noguera. Muchas gracias por haberme dado la oportunidad de trabajar con vosotros y de poder llevar a cabo este trabajo tan bonito que durante varios años hemos ido construyendo. Cada día que he pasado a vuestro lado he aprendido muchas cosas, y también he disfrutado tanto personal como profesionalmente. Gracias por vuestro apoyo y confianza tanto en los buenos momentos como en los malos, es algo que siempre llevaré conmigo y nunca olvidaré.

A Carlos Jacas, muchas gracias por todo tu apoyo y paciencia, por tus recomendaciones y por ayudarme a entender y aprender más en el campo de la neuropsicología.

A Emília Sánchez, una de las piezas angulares de este trabajo. Gracias por tu ayuda, apoyo y tiempo dedicado, por haberme enseñado el camino de la estadística, por estar ahí en esas tardes agotadoras en las que me recibías con alegría y entusiasmo, y por compartir muchos momentos a lo largo de este tiempo. Espero seguir compartiendo muchos más.

A mi amiga y compañera Marta Simó. Quiero agradecerte sobre todo tu amistad, esa amistad que se ha ido construyendo desde el inicio de este trabajo y sigue creciendo como la familia tan bonita que tienes. Gracias por tu profesionalidad, capacidad de esfuerzo, empatía y dulzura que hacen de ti una gran pediatra.

A Marco Casartelli, por iniciarte en este proyecto, y poner un granito de arena en él. Gracias por tus consejos a la hora del café, y la calma y tranquilidad que me enseñaste.

A Antonio Mur y a Fina Lledó, por vuestra ayuda y colaboración imprescindible para que este trabajo siguiera adelante y fuera posible.

Al servicio de neurología y neuropsicología del Hospital Sant Joan de Déu, por haberme dado la oportunidad de trabajar con este equipo.

A Lorena Joga, amiga y compañera de profesión. Gracias por ayudarme con todo este proceso, sobre todo con esta distancia que a veces nos complica un poquito las cosas.

A mis amigas y compañeras del CDIAP, por haber aguantado todos estos años, por apoyarme tanto en los buenos como en los malos momentos, por vuestros ánimos, por vuestra alegría y, simplemente, por ser como sois.

A mis amigas que, aun repartidas por toda la geografía del mundo, me han apoyado y ayudado en todo momento a lo largo de todo este tiempo. Gracias chicas.

Por último, quiero dar las gracias a mi familia. En especial a mis padres, gracias por vuestro apoyo y amor incondicional, por estar ahí en todo momento, y, sobre todo, por ser los referentes de mi vida. Sin vosotros todo esto no hubiera sido posible. A mis hermanas que pese a la distancia estáis ahí siempre, gracias por vuestro cariño y apoyo durante todo este tiempo. Sois las mejores.

A Ethan, que ya hace tiempo eres parte de mi familia, gracias por estar a mi lado en cada momento, por tu positividad y alegría, porque sin tu ayuda este trabajo se me habría hecho mucho más complicado y, sobre todo, gracias por el amor y el cariño que me has demostrado tanto en los buenos como en los malos momentos.

Esta tesis ha sido realizada gracias a la Ayuda del Fondo Investigación para SIDA España (FIPSE). Referencia de la concesión: 36613/06, y que se llevó a cabo entre los años 2007-2010. Investigadora principal: Claudia Fortuny Guasch.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Neuropsicología infantil.....	1
1.2	La infección VIH en la edad pediátrica	6
1.3	Manifestaciones neurológicas y neurocognitivas en pacientes pediátricos con infección VIH.....	11
1.3.1	Encefalopatía asociada al VIH.....	12
1.3.1.1	Encefalopatía progresiva	13
1.3.1.2	Encefalopatía estática	15
1.3.2	Déficits neurocognitivos descritos en los pacientes pediátricos con infección por VIH.....	15
1.4	Repercusión del tratamiento antirretroviral combinado de gran actividad (TARGA) en la historia natural de la infección VIH	21
1.5	Efecto del consumo de drogas (opiáceos) durante la gestación en el desarrollo neurocognitivo del paciente con infección por VIH	23
1.6	Importancia de los factores socioeconómicos y los factores ambientales en el desarrollo neurocognitivo del paciente con infección por VIH.....	25
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	27
2.1	Hipótesis de trabajo.....	27
2.2	Objetivos.....	28
2.2.1	Objetivo principal	28
2.2.2	Objetivos secundarios	29

3	MÉTODOS	30
3.1	Participantes	30
3.2	Instrumentos	32
3.2.1	Variables clínicas y socioeconómicas	32
3.2.1.1	Variables relacionadas con la gestación y el nacimiento	33
3.2.1.2	Variables virológicas e inmunológicas.....	35
3.2.1.3	Variables neurológicas.....	37
3.2.1.4	Variables relacionadas con la enfermedad	38
3.2.1.5	Variables asociadas al tratamiento antirretroviral.....	38
3.2.1.6	Variables socioeconómicas, sociodemográficas y ambientales.....	39
3.2.2	Batería de exploración neuropsicológica	41
3.2.2.1	Funcionamiento cognitivo global	42
3.2.2.2	Funciones cognitivas específicas	43
3.2.2.3	Cuestionarios conductuales	52
3.3	Análisis estadístico.....	54
3.3.1	Estandarización de las puntuaciones	54
3.3.2	Análisis estadístico.....	56
4	RESULTADOS.....	58
4.1	Población de estudio	58
4.1.1	Características de los niños y adolescentes	58
4.1.2	Variables clínicas.....	59
4.1.2.1	Variables relacionadas con la gestación y el nacimiento	59
4.1.2.2	Variables virológicas e inmunológicas.....	61

4.1.2.3	Manifestaciones neurológicas.....	63
4.1.2.4	Variables asociadas al tratamiento antirretroviral.....	64
4.1.2.5	Variable socioeconómica.....	65
4.1.2.6	Variable de observación clínica.....	66
4.2	Descripción del funcionamiento cognitivo global y específico en niños y adolescentes con infección VIH.....	67
4.2.1	Funcionamiento cognitivo global en niños y adolescentes con infección VIH por transmisión vertical en el total de la muestra de estudio.....	67
4.2.2	Funcionamiento cognitivo específico en niños y adolescentes con infección VIH por transmisión vertical en el total de la muestra de estudio.....	71
4.2.3	Descripción de déficits cognitivos específicos en el grupo de pacientes según su funcionamiento cognitivo global.....	73
4.2.3.1	Descripción de las funciones cognitivas específicas en el grupo de pacientes con un CIT ≥ 80	73
4.2.3.2	Descripción de las funciones cognitivas específicas en el grupo de pacientes con un CIT < 80	76
4.2.3.3	Comparación de los resultados obtenidos en las funciones cognitivas específicas según el funcionamiento cognitivo global.....	78
4.2.4	Encefalopatía asociada al VIH.....	82
4.2.5	Descripción de problemas emocionales y conductuales.....	83
4.3	Descripción y comparación del funcionamiento neurocognitivo tanto global como específico entre los niños nacidos en la era pre-TARGA versus los niños nacidos en la era TARGA.....	86

4.3.1	Descripción y comparación de las funciones cognitivas globales en los niños nacidos en la era pre-TARGA versus los niños nacidos en la era TARGA.....	86
4.3.2	Descripción y comparación de las funciones cognitivas específicas en los niños nacidos en la era pre-TARGA y los niños nacidos en la era TARGA.....	89
4.4	Descripción y comparación del funcionamiento neurocognitivo tanto global como específico entre los niños expuestos durante la gestación a drogas por vía parenteral versus los niños no expuestos a drogas por vía parenteral durante la gestación.....	94
4.4.1	Descripción y comparación del funcionamiento cognitivo global en los niños expuestos a drogas vía parenteral durante la gestación versus los niños no expuestos a drogas vía parenteral.....	94
4.4.2	Descripción y comparación del funcionamiento cognitivo específico en los niños expuestos a drogas vía parenteral durante la gestación y los niños no expuestos a drogas vía parenteral	97
4.5	Identificación de las variables clínicas y socioeconómicas que se asocian al funcionamiento cognitivo global y específico	103
4.5.1	Relación entre el funcionamiento cognitivo global y las variables clínicas asociadas a la infección VIH.....	103
4.5.2	Relación entre las funciones cognitivas específicas y las variables clínicas asociadas la infección VIH	108
4.5.2.1	Funciones mnésicas.....	108
4.5.2.2	Funciones lingüísticas.....	111
4.5.2.3	Funciones visoconstructivas.....	114

4.5.2.4	Funciones motrices.....	116
4.5.2.5	Funciones atencionales	120
4.5.2.6	Funciones ejecutivas.....	122
4.6	Asociación entre el funcionamiento neurocognitivo y las variables virológicas e inmunológicas y las variables asociadas al tratamiento antirretroviral.....	133
4.6.1	Asociación entre el funcionamiento cognitivo global y las variables virológicas e inmunológicas y las variables asociadas al TAR.....	133
4.6.2	Asociación entre el funcionamiento cognitivo específico y las variables virológicas e inmunológicas y las variables asociadas al TAR	134
4.6.2.1	Funciones mnésicas	134
4.6.2.2	Funciones lingüísticas	134
4.6.2.3	Funciones motrices.....	135
4.6.2.4	Atención.....	136
4.6.2.5	Funciones ejecutivas.....	136
5	DISCUSIÓN	138
6	CONCLUSIONES.....	163
7	BIBLIOGRAFÍA	166
8	ANEXOS.....	189

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas de los niños y adolescentes con infección VIH	59
Tabla 2. Descripción de las variables asociadas con la gestación y el nacimiento.....	60
Tabla 3. Descripción de las variables inmunológicas y virológicas.....	62
Tabla 4. Descripción de las medias, medianas, desviaciones estándar y rango de los CD4 Nadir y CD4 en el momento valoración	63
Tabla 5. Descripción de las variables asociadas al tratamiento antirretroviral	65
Tabla 6. Descripción de las medias, medianas, desviaciones estándar y rango de la edad de inicio del tratamiento antirretroviral y edad de inicio del tratamiento de gran actividad	65
Tabla 7. Descripción del CIT e índices de las escalas de Wechsler WISC-IV y WAIS-III	67
Tabla 8. Clasificación de los resultados del CIT de las escalas de inteligencia de Wechsler en el conjunto de la muestra de pacientes con infección VIH y la distribución normal teórica de la población general	68
Tabla 9. Descripción de las medias, desviación estándar y rangos de las puntuaciones de las funciones cognitivas específicas	71
Tabla 10. Frecuencias de las puntuaciones obtenidas en las pruebas cognitivas específicas en el grupo de pacientes con un $CIT \geq 80$	74
Tabla 11. Frecuencias de las puntuaciones obtenidas en las pruebas cognitivas específicas en el grupo de pacientes con un $CIT < 80$	76

Tabla 12. Descripción de las medias, desviaciones típicas, IC, y rangos del grupo CIT<80 y el grupo CIT≥80.....	79
Tabla 13. Descripción y comparación del funcionamiento cognitivo global entre el grupo de niños de la era pre-TARGA y el grupo de niños de la era TARGA.....	88
Tabla 14. Descripción y comparación del funcionamiento cognitivo específico entre el grupo de niños de la era pre-TARGA y el grupo de niños de la era TARGA	91
Tabla 15. Descripción y comparación del funcionamiento cognitivo global entre el grupo de niños expuestos a drogas vía parenteral durante la gestación y el grupo de niños no expuestos a drogas vía parenteral durante la gestación	96
Tabla 16. Descripción y comparación del funcionamiento cognitivo específico entre el grupo de niños expuestos a drogas vía parenteral durante la gestación y el grupo de niños no expuestos a drogas vía parenteral durante la gestación	99
Tabla 17. Asociación entre el CIT y los índices y las variables clínicas y ambientales.....	106
Tabla 18. Correlación entre el funcionamiento cognitivo global y las variables clínicas ..	107
Tabla 19. Asociación entre las funciones mnésicas y las variables clínicas y ambientales	109
Tabla 20. Correlación entre las funciones mnésicas y las variables clínicas	110
Tabla 21. Asociación entre las funciones lingüísticas y las variables clínicas y ambientales	112
Tabla 22. Correlación entre las funciones lingüísticas y las variables clínicas	113
Tabla 23. Asociación entre las funciones visoconstructivas y las variables clínicas y ambientales	115
Tabla 24. Correlación entre las funciones visoconstructivas y las variables clínicas	115
Tabla 25. Asociación entre las funciones motrices y las variables clínicas y ambientales	118

Tabla 26. Correlación entre las funciones motrices y las variables clínicas.....	119
Tabla 27. Asociación entre las funciones atencionales y las variables clínicas y ambientales	121
Tabla 28. Correlación entre las funciones atencionales y las variables clínicas.....	121
Tabla 29. Asociación entre las funciones ejecutivas y las variables clínicas y ambientales	125
Tabla 30. Correlación entre las funciones ejecutivas y las variables clínicas.....	126
Tabla 31. Resumen de las asociaciones estadísticamente significativas entre las variables neurocognitivas y las variables clínicas y ambientales.....	129
Tabla 32. Resumen de las correlaciones estadísticamente significativas entre las variables neurocognitivas y las variables clínicas	131

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Descripción de la situación socioeconómica en la muestra de estudio.....	66
Figura 2.	Histograma de la curva normal del CIT en la muestra de estudio	69
Figura 3.	Porcentajes del CIT según la clasificación diagnóstica del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales del DSM-IV	70
Figura 4.	Descripción de los resultados obtenidos del cuestionario conductual de Achenbach para padres	83
Figura 5.	Descripción de los resultados obtenidos del cuestionario conductual de Achenbach para profesores.....	84
Figura 6.	Descripción de los resultados obtenidos del cuestionario conductual de Achenbach para adolescentes.....	85

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AVD	Actividades de la Vida Diaria
BSID	Bayley Scales of Infant Development (Escala Bayley de desarrollo infantil)
CIT	Cociente de Inteligencia Total
CV	Comprensión de Vocabulario
DCM	Disfunción Cerebral Mínima
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales)
MT	Memoria de Trabajo
PBF	Pérdida de Bienestar Fetal
PPVT-III	Peabody Picture Vocabulary Test 3th edition (Peabody, Test de Vocabulario en imágenes, 3ª edición)
RCIU	Retraso del Crecimiento IntraUterino
RP	Razonamiento Perceptivo
SNC	Sistema Nervioso Central
SIDA	Síndrome de InmunoDeficiencia Adquirida
TAR	Tratamiento AntiRretroviral
TARGA	Tratamiento AntiRretroviral de Gran Actividad
TANV	Trastorno de Aprendizaje No Verbal
TDAH	Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad
TEA	Trastorno del Espectro Autista

TEL	Trastorno Específico del Lenguaje
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VP	Velocidad de Procesamiento
WAIS III	Wechsler Adult Intelligence Scale 3 rd Edition (Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos, 3a edición)
WISC-IV	Wechsler Intelligence Scale in Children 4th Edition (Escala de Inteligencia de Wechsler para niños, 4ª edición)

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Neuropsicología infantil

La neuropsicología infantil o neuropsicología del desarrollo, es una neurociencia conductual que estudia las relaciones entre la conducta y el cerebro en desarrollo, tanto en sujetos sanos como en quienes han sufrido algún tipo de daño cerebral (Kolb B, 1986; Rains GB, 2003).

La neuropsicología infantil se nutre de los conocimientos de otras especialidades, y emplea criterios específicos y diferenciados evitando equiparaciones con la neuropsicología del adulto (Berembaum SA, 1998).

La característica específica de la neuropsicología infantil es el estudio del cerebro en desarrollo, y dado que durante la infancia se producen cambios evolutivos de gran importancia en el sistema nervioso, tratará de estudiar sus correlatos conductuales, y cómo dichos cambios interactúan de un modo más complejo con las alteraciones bioquímicas o ambientales (Aylward G, 1997).

La característica diferencial de la neuropsicología infantil es que tanto la dinámica evolutiva del cerebro en desarrollo como las consecuencias de las lesiones cerebrales producidas durante la infancia son cualitativamente distintas a las del cerebro adulto. Hay que tener en cuenta, que el metabolismo cerebral en la infancia es mucho más intenso y activo que el del adulto, ya que éste tiene más consolidada tanto su estructura cerebral como sus conexiones. El efecto que pueda tener el daño cerebral sobre los procesos

cognitivos del niño dependerá del momento en que éste se haya producido. Este daño o disfunción cerebral en la infancia, generalmente, dificulta la adquisición de nuevas habilidades cognitivas y comportamentales, debido a que la funcionalidad cerebral no está suficientemente consolidada. Por el contrario, en el adulto el daño cerebral, con mayor frecuencia, dificulta la adquisición de nuevos aprendizajes, lo cual produce un deterioro en las capacidades adquiridas con anterioridad (Portellano JA, 2007).

Otra diferencia de la neuropsicología del adulto con respecto a la neuropsicología infantil, es la perspectiva neurobiológica (estudio de la conducta del niño desde el cerebro) de ésta última, la cual considera que, asociada a aspectos psicológicos, sociales y ambientales, siempre subyace una representación cerebral en la base de todo comportamiento. Esta perspectiva en el estudio de la conducta infantil tiene una importancia excepcional, porque las modificaciones cerebrales generadas en el contexto del cambio evolutivo y la maduración durante la infancia, son las más intensas de todo el ciclo vital.

La importancia creciente de la neuropsicología infantil viene derivada de varios factores, entre los que destacan:

- La progresiva escolarización de niños en edad preescolar, que incrementa el número de casos de disfunción cerebral, anteriormente inadvertidos hasta el inicio de la escolaridad obligatoria.
- La mejora de las condiciones asistenciales, las cuales posibilitan la supervivencia de niños que antes fallecían al nacer o al poco tiempo de vida.
- La aparición de nuevas poblaciones pediátricas (inexistentes hace varios años), como los niños prematuros extremos, con infecciones congénitas que afectan al

sistema nervioso central (citomegalovirus, toxoplasmosis) o con infección por VIH y SIDA.

- La creciente preocupación socioeducativa por los trastornos de aprendizaje, como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), la dislexia, el trastorno de aprendizaje no verbal (TANV), trastornos específicos del lenguaje (TEL); así como otros trastornos de base neurobiológica como el trastorno del espectro autista (TEA), entre otros.

Actualmente, todas estas dificultades, disfunciones o trastornos han supuesto una fuente importante para la investigación neuropsicológica, y ello ha determinado un crecimiento importante de la neuropsicología infantil en nuestra sociedad en los últimos años.

Según algunos autores, existen patologías cerebrales que pueden afectar al niño con menor o mayor gravedad, y en función de ello recibirán el nombre de disfunción cerebral mínima o lesión cerebral, respectivamente (Portellano JA, 2001).

Disfunción y lesión cerebral

El término “disfunción cerebral mínima” (DCM) hace referencia a niños de inteligencia normal, pero con ciertas dificultades de aprendizaje o conducta asociadas a alteraciones en la función del sistema nervioso central. Éstas se manifiestan por la combinación de trastornos perceptivos, de procesamiento de la información, lingüísticos, mnésicos, atencionales y motrices.

La DCM puede ser consecuencia de trastornos genéticos, irregularidades bioquímicas, daño cerebral perinatal u ocurrido durante las etapas críticas de la maduración nerviosa y otras enfermedades. Las manifestaciones pueden permanecer durante todo el ciclo vital, aunque su expresividad es más evidente en la edad escolar, pues determina una amplia variedad de dificultades en el aprendizaje.

Las consecuencias del daño cerebral en la infancia pueden agruparse en discapacidades mayores y menores (Portellano JA, 2001).

Las discapacidades mayores son alteraciones cognitivas más graves y con peor pronóstico; son resultado de una alteración anatómica y funcional importante del SNC producida durante el periodo prenatal, perinatal o en los primeros meses de vida. En estos casos, existe un notable incremento de los signos neurológicos mayores, manifestaciones explícitas de una agresión significativa del sistema nervioso. Entre los más característicos se encuentran los trastornos sensoriales, el retraso mental, las alteraciones psicomotoras graves, etc. Este tipo de discapacidades no sólo se define por su mayor gravedad, sino por su aparición aguda, consecuencia del daño cerebral. En este grupo se encuadrarían patologías como la parálisis cerebral infantil, las encefalopatías y las epilepsias graves.

Las discapacidades menores se producen por un daño cerebral prenatal, perinatal o postnatal de menor gravedad; se manifiestan por un incremento de los signos neurológicos menores. Son trastornos funcionales que muchas veces no ofrecen alteraciones significativas en las pruebas de neuroimagen anatómica. En este grupo se encuadrarían las patologías como las dificultades de aprendizaje, déficit atencional e

hiperactividad, trastornos leves o moderados del lenguaje y de la psicomotricidad, entre otros.

A diferencia de las discapacidades mayores, este tipo de alteraciones puede presentar un “periodo silencioso” en el que los déficits neuropsicológicos son poco significativos u observables. Puesto que el diagnóstico de los signos neurológicos menores no siempre puede hacerse mediante la observación clínica, debe recurrirse a la exploración o evaluación neuropsicológica por medio de diferentes pruebas psicométricas.

1.2 La infección VIH en la edad pediátrica

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1, VIH), constituye uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial, que afecta tanto a países ricos como a aquellos de recursos limitados.

El VIH puede transmitirse por tres vías:

- Transmisión parenteral: pacientes que recibieron sangre o hemoderivados contaminados por el virus VIH, antes del control de las donaciones, o que proceden de otros lugares donde no existe cribado de las mismas; o consumo de drogas por vía parenteral (utilización de material contaminado).
- Transmisión sexual: actualmente constituye la vía por la que se infectan la mayoría de los pacientes. De hecho la infección VIH está considerada dentro de las infecciones de transmisión sexual (ITS). En el caso de pacientes pediátricos puede tratarse tanto de niños sometidos a abusos o adolescentes que adquieren la enfermedad tras contactos sexuales sin protección.
- Transmisión vertical: es la que se produce por la transmisión del VIH de la madre al hijo. Más del 95% de los menores de 13 años infectados son hijos de madres asimismo infectadas. La transmisión vertical de la infección puede ocurrir durante el embarazo (transmisión prenatal), durante el parto (transmisión perinatal) o a través de la lactancia materna, si ésta no está contraindicada (transmisión post-natal).

En la actualidad, la mayor parte de niños con infección VIH se han infectado por transmisión vertical, el 95% de los casos de SIDA del registro nacional son hijos de madres

con infección VIH. La proporción restante adquirió la infección por transfusiones de sangre o derivados sanguíneos contaminados (hemofílicos). Estos últimos niños presentan una enfermedad VIH parecida a la del adulto; sin embargo, según la edad en que se infectaron, el período de incubación o libre de sintomatología es más corto y la progresión a SIDA más rápida.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA (AIDS en inglés), constituye la forma más grave de enfermedad secundaria a la infección VIH y fue descrito por primera vez en 1981 en el adulto. El primer caso de SIDA pediátrico (SIDAP) mundial fue conocido en 1982; y el primero en España fue en el año 1984 según el registro nacional de casos de SIDA (Ministerio Sanidad y Consumo, 2012). A partir de entonces, se notificaron casos pediátricos que presentaban un cuadro de encefalopatía asociada al SIDA (Belman AL, 1985). A su vez, varios autores describieron compromiso neurológico y neurocognitivo en niños con infección por VIH (Epstein LG, 1984).

Los niños infectados por el VIH vía transmisión vertical acostumbran a tener un período de latencia clínica más corto que el de los adultos y unos niveles de viremia mayor. La carga viral cae lentamente a lo largo del tiempo y alcanza, aproximadamente a los 5 años de vida, los valores que se observan en los adultos. Estos hechos pueden explicar la progresión más rápida de la enfermedad en los niños, relacionada con el grado de desarrollo del sistema inmunológico en esa etapa de la vida. La infección por VIH vía intrauterina impide el desarrollo normal de las células T y causa una disfunción inmunológica mayor que la que se observa en el adulto. El momento de la infección y la cepa del virus también pueden contribuir a la patogénesis viral y a la progresión de la enfermedad (Palumbo PE, 1995; Mirza A, 2012).

El VIH condiciona un grave trastorno de la inmunidad, que se manifiesta clínicamente por infecciones graves y/o recurrentes. La infección VIH y el SIDA, es más grave en los niños y tienen en la edad pediátrica particularidades propias de esta edad, puesto que la infección incide en una etapa de pleno crecimiento y diferenciación celular. A diferencia del adulto, la infección del virus VIH se produce en la etapa prenatal, perinatal o postnatal. Esta característica única, confiere un carácter de extrema vulnerabilidad debido a que tanto el sistema inmunológico, como el sistema nervioso central y otros sistemas en desarrollo como el endocrinológico, se hallan en formación y continuo desarrollo (Tellechea N, 2002).

En ausencia de tratamiento una cuarta parte de los niños cumplen criterios diagnósticos de SIDA antes de los 12 meses de vida, y la mitad antes de los 5 años, falleciendo un 50% antes de su segundo cumpleaños. El riesgo de desarrollar SIDA es más elevado en niños que en adultos, siendo especialmente alto durante el primer año de vida (20-30%); a partir de entonces, disminuye al 2-3 % anual. Las primeras manifestaciones clínicas suelen aparecer antes de los 4 meses e incluyen: linfadenopatías (en especial axilares e inguinales), candidiasis oral, hepatomegalia, esplenomegalia y dermatitis, a los que se asocia retraso del crecimiento con estancamiento ponderal y de talla. Algunos niños pueden presentar infecciones bacterianas graves (sepsis, neumonías, abscesos, meningitis), siendo especialmente frecuentes las infecciones de vías respiratorias altas y las diarreas durante el primer año de vida. Las infecciones oportunistas (neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, candidiasis esofágica) cuando se presentan, constituyen un criterio diagnóstico de SIDA. Entre las alteraciones de laboratorio más precoces se encuentran la elevación de los enzimas hepáticos, la leucopenia, la trombocitopenia, la anemia, la

hipergammaglobulinemia (en especial aumento de la Ig A) y la proteinuria. La presencia de adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia en pacientes sin otras infecciones congénitas obliga a descartar la infección VIH. No obstante son las manifestaciones neurológicas, las que determinan peor pronóstico para la enfermedad, puesto que aquellas que son resultado de la afectación del sistema motor son irreversibles, pese a la introducción de los nuevos tratamientos antirretrovirales.

Actualmente no existe un único mecanismo fisiopatológico que pueda explicar la disfunción neurológica y cognitiva asociada al VIH, además los hallazgos clínicos son el resultado de un daño difuso más que de un daño focal en el sistema nervioso central (Angelini L, 2000).

El VIH invade el cerebro tempranamente después de la infección sistémica, por ello es frecuente encontrar el virus en el líquido cefalorraquídeo en los pacientes infectados VIH asintomáticos (García F, 1999). Se ha sugerido que la penetración viral se realiza a través de los monocitos o macrófagos de la sangre periférica o por invasión directa, como virus libre, a través del plexo coroideo o de las células endoteliales (Epstein LG, 1993). Estudios neuropatológicos han localizado el VIH en monocitos, macrófagos, microglia y células gigantes multinucleadas que funcionan como receptáculo y lugar de replicación viral en el SNC. El VIH también puede infectar células del linaje glial (astrocitos y oligodendrocitos) (González-Scarano F, 2005). Las células infectadas, secretan una serie de citoquinas inflamatorias y factores neurotóxicos, los cuales causan daño neuronal y activan el proceso de apoptosis. Estos factores están involucrados en la génesis del cuadro de encefalopatía observada en los niños con infección por VIH (Benveniste EN, 1993; Poli G, 1992). Otros hallazgos son la atrofia cerebral, la calcificación de los ganglios de base y la

hiperintensidad de la sustancia blanca (Belman AL, 1985; DeCarli C, 1993; Solomons R, 2011).

A pesar de que han transcurrido más de 30 años desde la descripción del primer caso de SIDA pediátrico, existen escasas descripciones del neurodesarrollo de los niños con infección VIH/SIDA. Las infecciones oportunistas y los tumores del sistema nervioso central, son raros en la edad pediátrica, por lo que la causa de los déficits neuropsicológicos en los niños infectados por el VIH estaría más relacionada con los efectos directos e indirectos del virus (Brouwers P, 1996).

Actualmente, la implementación de la profilaxis de la transmisión vertical del VIH (identificación universal de las gestantes infectadas y la administración de tratamiento durante la gestación, parto y las primeras semanas de vida en el neonato, junto con la planificación del parto y la lactancia artificial) ha comportado una reducción de los nuevos casos de infección en niños en los países desarrollados, disminuyendo la tasa de transmisión del 15-40% de los primeros años a cifras inferiores alrededor del 1% (Rotta NT, 1997; Rotta NT, 1999; Sánchez-Ramón S, 2003).

Asimismo, la introducción de los nuevos fármacos antirretrovirales ha modificado la historia natural de esta enfermedad, reduciendo su morbilidad y aumentando la supervivencia de los pacientes (Selnes OA, 2002; Smith R, 2012). De hecho la infección VIH/SIDA ha dejado de ser una enfermedad mortal y constituye una nueva enfermedad crónica.

1.3 Manifestaciones neurológicas y neurocognitivas en pacientes pediátricos con infección VIH

La afectación del sistema nervioso central (SNC) es frecuente en niños y adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Ellis RJ, 2009).

Los niños y adolescentes con infección por VIH, tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones neurocognitivas debido al estado de inmadurez y continuo desarrollo del SNC propio de la edad. La gravedad de dicha alteración varía en un continuum que oscila desde una disfunción en áreas cognitivas específicas hasta un deterioro global de las funciones cognitivas.

El VIH llega al SNC a través de la barrera hematoencefálica cuyas características dificultan la entrada de muchos de los fármacos antirretrovirales, favoreciendo ello que el SNC constituya uno de los reservorios o santuarios de la infección.

Además del efecto directo e indirecto del virus sobre el SNC, existen otros factores clínicos y ambientales que pueden contribuir a la presencia de alteraciones neurocognitivas (Armstrong FD, 1993; Brouwers P, 1995; Knight WG, 2000). Así por ejemplo, deberíamos tener en cuenta el momento de la infección (prenatal, perinatal o post-natal), las manifestaciones clínicas de la enfermedad, edad de inicio de los primeros síntomas, edad del paciente en el momento de ser evaluado, grado de progresión de la enfermedad, historia del tratamiento antirretroviral y factores clínicos y psicosociales entre otros (Mintz M, 1996; Mitchell, 2001; Coscia JM, 2001). Además, el niño infectado está expuesto a alteraciones metabólicas y endocrinológicas resultantes de la patología

de base y a los posibles efectos colaterales de los diversos medicamentos que se han empleado a lo largo de su tratamiento (Tellechea N, 2002).

Los nuevos tratamientos combinados han cambiado la historia natural de la infección por el VIH. El tratamiento precoz de la infección, antes del inicio de la sintomatología resultará clave para evitar el deterioro neurológico de los pacientes infectados (Mintz M, 1999; Puthanakit T, 2013).

Existe una gran variabilidad de manifestaciones clínicas resultado del efecto del VIH en el SNC en los pacientes pediátricos infectados. En la literatura se han descrito principalmente las siguientes manifestaciones neurocognitivas: 1) encefalopatía asociada al VIH, 2) déficits neurocognitivos globales y específicos.

1.3.1 Encefalopatía asociada al VIH

Representa la forma más grave de afectación neurológica secundaria al VIH que interfiere de forma importante en el desarrollo cognitivo y motor del niño, y constituye uno de los criterios diagnósticos de SIDA.

En el año 1991 el Grupo de trabajo de la Academia Americana de Neurología AIDS Task Force, definió los criterios diagnósticos de la Encefalopatía progresiva asociada al VIH. De tal forma, los niños con infección VIH demostrada en los que se han excluido otras causas que puedan ser responsables de la clínica neurológica, se precisan 1 ó más de las siguientes condiciones y que éstas persistan al menos durante 2 meses para establecer el diagnóstico de Encefalopatía progresiva asociada al VIH (American Academy of Neurology AIDS Task Force, 1991):

1. Disminución del crecimiento cerebral, expresado como:
 - a. Retraso en el crecimiento del perímetro craneal (microcefalia adquirida) ó,
 - b. Atrofia cerebral expresada en los exámenes neuroradiológicos.
2. Pérdida o retraso en la adquisición de nuevas funciones cognitivas o motoras propias de la edad, basando su valoración en índices y escalas preestablecidas universalmente para cada edad.
3. Demostración clínica de déficit motor simétrico adquirido, expresada como dos o más de las siguientes manifestaciones: paresia, alteración del tono, hiperreflexia, ataxia o alteración de la marcha.

Según el curso que presente se distinguen dos formas de Encefalopatía asociada al VIH: Encefalopatía progresiva y Encefalopatía estática (Msellati P, 1993; Lobato et al, 1995; Czornyj LA, 2006).

A su vez la Encefalopatía progresiva, puede cursar de forma subaguda o rápida y de forma más lenta o en meseta.

1.3.1.1 Encefalopatía progresiva

1.3.1.1.1 Encefalopatía progresiva de curso subagudo

Es sin duda la forma más grave de afectación neurológica. Afecta más frecuentemente a lactantes pequeños, menores de 30 meses, y se caracteriza por un deterioro y/o pérdida de las adquisiciones cognitivas, motoras, y del área del lenguaje. A menudo, se acompaña de una pérdida de interés por el ambiente o aumento de la hiperactividad y labilidad emocional (irritabilidad). En los niños más pequeños suele evidenciarse un cambio del ritmo del sueño, llanto agudo e irritabilidad marcada. En las primeras fases pueden

presentar hipotonía, siendo no obstante característica la hipertonia que evoluciona en las formas más graves a la tetraparesia espástica acompañada o no de signos pseudobulbares. En la exploración clínica suele evidenciarse una disminución del crecimiento cerebral, confirmando un perímetro craneal menor al que corresponde por la edad y talla, lo cual condicionará una microcefalia, y en los exámenes neuroradiológicos se objetiva: atrofia cerebral, aumento de tamaño de los ventrículos laterales, y en algunos casos, calcificación de los ganglios basales. La presencia de signos extrapiramidales con pérdida y regresión de las adquisiciones motoras son más frecuentes en los niños de edad inferior a 5 años, mientras que los signos de disfunción cerebelar son más característicos por encima de esta edad. La evolución de la clínica hace que algunos de los niños presenten una facies característica, amímica, en máscara, con movimientos espontáneos ocasionales. La instauración del cuadro suele ser rápida en 1-2 meses o episódica intercalando periodos de relativa estabilidad.

1.3.1.1.2 Encefalopatía progresiva de curso en meseta, sin regresión

Es la forma más frecuente de encefalopatía; una vez instaurada, los niños pierden capacidad para adquirir nuevas habilidades cognitivas y/o motoras, no obstante no se asiste a una regresión o pérdida de las previamente alcanzadas. Los déficits motores son frecuentes en esta fase y varían en función del desarrollo cognitivo. A medida que la enfermedad VIH avanza suelen presentar un empeoramiento. Los niños con esta forma de encefalopatía muestran una disminución del cociente intelectual, respecto al previo, y una disminución del perímetro craneal con el tiempo, lo que evidencia un estancamiento del crecimiento cerebral que, es más frecuente constatar con los exámenes neuroradiológicos.

1.3.1.2 Encefalopatía estática

Los niños de este grupo tienen un desarrollo psicomotor menor al esperado en niños infectados de la misma edad sin manifestaciones neurológicas. Sin embargo, aún cuando a un ritmo algo más lento, adquieren de forma paulatina las habilidades motrices y cognitiva, manteniéndose a un nivel inferior respecto a la escala de la normalidad. Esta forma de encefalopatía suele diagnosticarse más tarde siendo más importantes los déficits cognitivos que los motores. El nivel de retraso puede ser muy variable y presentar en la evolución fases de deterioro progresivo.

1.3.2 *Déficits neurocognitivos descritos en los pacientes pediátricos con infección por VIH*

Desde la identificación del primer caso pediátrico de la enfermedad VIH-SIDA, ha existido interés científico por conocer el impacto de la infección sobre el SNC, y más específicamente sobre las funciones cognitivas.

La mayoría de estudios realizados hasta el momento, han determinado una importante y frecuente presencia de déficits neurocognitivos en niños y adolescentes con infección por VIH por vía transmisión vertical (Wachsler-Felder JL, 2002; Le Doaré K, 2012). Sin embargo otros autores, por el contrario, no evidencian que los pacientes pediátricos infectados por el VIH presenten déficits cognitivos importantes y refieren un funcionamiento dentro o cerca de los rangos normales en los niños en edad escolar (Frank E, 1997; Fishkin P, 2000; Blanchette N, 2002). Otros, muestran diferentes grados de disfunción intelectual, y mayor

frecuencia de problemas escolares o fracaso escolar en comparación con la población general (Levenson RL, 1992; Papola P, 1994; Jeremy RJ, 2005).

El mayor volumen de investigaciones, se ha centrado en el estudio del desarrollo psicomotor en etapas tempranas en lactantes y en niños en edad preescolar; y del funcionamiento cognitivo global en edad escolar, medidos a través de test de inteligencia como el WPPSI, WISC o WAIS; escalas de desarrollo como las escalas BSID (escalas Bailey del desarrollo infantil), y escalas McCarthy, o escalas del desarrollo psicomotor como el test de Denver, entre otros (Sherr L, 2009).

Aun cuando los resultados varían en función de los estudios realizados; se ha encontrado un importante porcentaje de niños que presentan disminución de las funciones cognitivas globales de gravedad variable, así como retraso en el desarrollo psicomotor (Burns S, 2008).

Es sabido que en la enfermedad VIH, los factores familiares, ambientales y socioeconómicos pueden jugar un papel clave en el desarrollo de las funciones cognitivas tanto globales como específicas. Es por ello, que diversos estudios han comparado niños con infección por VIH con niños expuestos al virus (hijos de madres infectadas) pero no infectados, hermanos en muchos casos de los primeros, con el fin de eliminar el posible efecto ambiental. La mayoría de estudios concluyen que el funcionamiento cognitivo global en el grupo de niños infectados es inferior al del grupo de niños expuestos al virus y que presentan las mismas características ambientales y socioculturales (Havens J, 1993; Willen EJ, 2006). De tal forma, el grupo de Fundarò y col., compararon 8 niños infectados asintomáticos versus 8 niños expuestos pero no infectados pertenecientes a las mismas

familias y hallaron un nivel de funcionamiento cognitivo global disminuido en el grupo de niños infectados, descartando con ello el efecto ambiental (Fundarò C, 1998).

Los estudios sobre la repercusión del VIH sobre las funciones cognitivas específicas, son menores en comparación a los estudios que valoran el funcionamiento cognitivo global. Aun así, las funciones cognitivas específicas mayormente descritas susceptibles de afectación o deterioro han sido: las funciones lingüísticas, las funciones motoras y las funciones atencionales.

Respecto a las funciones lingüísticas, se ha hallado mayor frecuencia de afectación en el lenguaje expresivo que en el comprensivo (Wolters PL, 1997; Brackis-Cott E, 2009). También se ha descrito retraso en el habla y problemas de articulación (Tardieu M, 1995; Coplan J, 1998). El deterioro en las habilidades lingüísticas se ha asociado con la progresión de la enfermedad por VIH y con un mayor grado de inmunosupresión (Smith R, 2006; Rice ML, 2012).

En relación a la atención, hay autores que describen que los pacientes con infección VIH presentan con frecuencia problemas en las funciones atencionales (Havens J, 1994). La elevada prevalencia de déficits de atención en la población de niños con infección VIH, se desconoce si es atribuible al efecto del VIH o a otras condiciones que concurren en estos pacientes tales como situación sociofamiliar o la exposición a drogas intrauterinas (Millana-Cuevas LC, 2007). Algunos estudios, han evidenciado un aumento de la incidencia de problemas atencionales en niños infectados por VIH, pero también en el grupo control de niños no infectados, sugiriendo que existe otra etiología diferente al VIH. Tardieu y colaboradores, describieron aumento de la distractibilidad, excitabilidad e impulsividad, en los niños infectados al compararlos con una población de niños no

infectados por el VIH (Tardieu M, 1995). En general, sin embargo, son casi inexistentes las publicaciones que incluyen en su metodología pruebas psicométricas que valoren los diferentes componentes de la atención.

Debido a la presencia generalizada de alteraciones en los núcleos de la base en los niños infectados, no es extraño encontrar disfunción motora en muchos de éstos (Millana Cuevas LC, 2007; Solomons R, 2011). Los niños menores de un año tienen mayor probabilidad de desarrollar disfunción motora que los niños en edad escolar (Englund JA, 1996). La motricidad gruesa, particularmente la agilidad y la velocidad al correr, tiende a estar más alterada que la motricidad fina, aun siendo esta última igualmente susceptible de alteración (Parks R, 1999). La velocidad de procesamiento, incluyendo la velocidad motora y cognitiva, es un buen indicador de la integridad cognitiva, de tal forma que cualquier tipo de disfunción en esta área puede interferir en el funcionamiento de las actividades de la vida diaria, convirtiéndose por tanto en un predictor de progresión de la enfermedad (Pearson DA, 2000; Burton DB, 2001). Respecto a la velocidad de procesamiento de la información hay varios estudios que han mostrado que tanto la velocidad como la exactitud en el procesamiento de la información se hallan comprometidos en el grupo de niños con infección por VIH (Koekkoek S, 2008).

Otros estudios han hallado déficits en las funciones mnésicas en el grupo de niños infectados por VIH (Loveland K, 2000). Algunos autores han encontrado mayor alteración en la memoria en aquellos niños con manifestaciones neurológicas y con mayor grado de inmunosupresión (Levenson R, 1992), por lo que la etiología parece estar más relacionada con el virus del VIH que con otros factores según estos autores. A su vez, se han descrito déficits tanto en memoria verbal como visual que seguirían un patrón subcortical por lo

que se vería afectada la capacidad de aprendizaje y el recuerdo, pero no el reconocimiento (Pérez LA, 1998).

Respecto a las habilidades perceptivas y visoconstructivas, algunos autores han descrito déficits en estas áreas cognitivas en los niños con infección por VIH (Fundarò C, 1998). Otros autores, en cambio, han encontrado disfunción en las funciones visoconstructivas solo en niños con criterios diagnósticos de SIDA (Bisiacchi P, 2000).

En cuanto a las funciones ejecutivas, son limitados los estudios que han incluido en su metodología evaluaciones que valoren el funcionamiento ejecutivo en los niños y adolescentes con infección por VIH. La función ejecutiva mayormente evaluada es la memoria de trabajo, describiéndose alteración en el grupo de pacientes con infección VIH. Otros autores han hallado déficits o alteración en flexibilidad cognitiva, planificación y resolución de problemas, y también en fluidez verbal (Bisiacchi P, 2000; Koekkoek S, 2008; Hoare J, 2012).

Respecto a los aspectos conductuales y emocionales, los trastornos de adaptación y conducta, son frecuentes en los pacientes pediátricos infectados y, muchos de ellos, son resultado de la propia enfermedad y su repercusión (Nozyce M, 2006; Nachman S, 2012). No olvidemos que la infección VIH está asociada a un importante estigma, y muchos niños deben enfrentarse al rechazo social y a la separación y/o pérdida de sus padres, junto con otros aspectos emocionales que repercuten en su vida diaria.

También, hemos de tener en cuenta que otros factores relacionados con el VIH pueden ser responsables de alteraciones neuropsicológicas. Entre los factores prenatales estarían el abuso de drogas de la madre durante la gestación, la malnutrición materna, otras coinfecciones en la madre, la prematuridad, la encefalopatía hipóxico isquémica, etc; y

como factores ambientales estarían el ambiente social, la educación, la propia enfermedad (absentismo escolar, hospitalizaciones), etc. Sin embargo, estudios prospectivos han determinado que comparando niños expuestos al VIH en iguales condiciones, los niños infectados tuvieron un menor rendimiento en los test de valoración cognitiva (Hinelman J, 1990; Brouwers P, 1993; Vázquez Justo E, 2002).

Todos estos hallazgos relacionados con la enfermedad por VIH en edad pediátrica, muestran la importancia de examinar en profundidad las funciones neurocognitivas no sólo globales sino también específicas. De hecho, las medidas globales pueden enmascarar sutiles patrones de deterioro en áreas cerebrales específicas.

Los avances en el tratamiento, y en especial el tratamiento antirretroviral combinado, ha determinado que el perfil cognitivo de estos niños haya ido variando y siga modificándose hasta el punto de que los estudios más recientes muestran resultados contradictorios en relación a los déficits neurocognitivos en este grupo de pacientes (Wachsler-Felder, 2002; Sherr L, 2009).

Hasta la actualidad, la mayoría de publicaciones sobre el desarrollo neuropsicológico de los pacientes infectados por VIH, basan sus resultados en escalas de desarrollo psicomotor o en test que miden el cociente de inteligencia total. Son escasos los estudios en los que se incluyen evaluaciones neuropsicológicas exhaustivas, en donde, además de medir las funciones cognitivas globales a partir del Cociente de Inteligencia General, midan funciones cognitivas específicas como son las funciones atencionales y ejecutivas, las funciones mnésicas, las funciones lingüísticas, las funciones motrices y las funciones visoconstructivas y visoperceptivas, además de la valoración de aspectos conductuales y emocionales.

1.4 Repercusión del tratamiento antirretroviral combinado de gran actividad (TARGA) en la historia natural de la infección VIH

Durante los primeros años de la epidemia, antes de la introducción del tratamiento con fármacos activos frente al VIH, la llegada del VIH al SNC podía determinar un importante daño del VIH en el cerebro del niño y resultar en graves alteraciones en su neurodesarrollo (Brouwers P, 1994).

A partir de 1996, la introducción de los nuevos fármacos antirretrovirales y la combinación de los mismos en el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH, mejoró el pronóstico y la supervivencia de éstos. El tratamiento antirretroviral combinado o TARGA (Tratamiento AntiRetroviral de Gran Actividad), definido como un régimen farmacológico de al menos 3 agentes antirretrovirales diferentes, permitió un control efectivo de la replicación del VIH y una significativa recuperación del sistema inmunológico. Es más, algunos de los antirretrovirales penetran a través de la barrera hematoencefálica llegando así al SNC. El tratamiento antirretroviral actual (TAR) disminuye la carga viral en plasma y en el líquido cefalorraquídeo, como consecuencia, algunas de las manifestaciones neurológicas pueden ser reversibles, siendo el riesgo y la gravedad del cuadro encefalopático asociado al VIH menor (McCoig C, 2002; Foster C; 2005 Smith R, 2006; Mitchell CD, 2006; Del Palacio M, 2012). En España, tras la introducción del TARGA, se ha reducido la incidencia de la encefalopatía asociada al VIH de un 9,3% a un 1,5% (Sánchez-Ramón S, 2003).

Sin embargo, los estudios que han evaluado el efecto de las terapias combinadas (TARGA) en el funcionamiento neuropsicológico de los niños infectados por VIH son limitados.

Existen diversos resultados que muestran una mejoría general del funcionamiento neurocognitivo en niños con enfermedad VIH sintomática, pero los resultados no son concluyentes (Puthanakit T, 2012; Lowick S, 2012). Hay estudios que han estudiado el efecto del TAR en el funcionamiento cognitivo global, mostrando mejorías en las puntuaciones del CIT (Tamula M, 2003). Otros estudios muestran mejora en las puntuaciones de pruebas cognitivas después del inicio del TARGA, pero a su vez, describen que un porcentaje importante de niños continúan mostrando déficits neurocognitivos (Shanbhag MC, 2005). En cambio, en un estudio llevado a cabo por Jeremy y col., no encontraron mejoría en el funcionamiento cognitivo global, ni en funciones cognitivas específicas como memoria a corto plazo y habilidades motoras finas, después de un año de tratamiento (Jeremy RJ, 2005). A su vez, otros autores han documentado que pese a la situación de estabilidad virológica e inmunológica que presentaban los pacientes tras recibir tratamiento combinado, éstos seguían mostrando déficits en funciones motrices, evidenciándose incluso un empeoramiento de éstas a lo largo del tiempo (Von Giesen HJ, 2003; Koekkoek S, 2006).

La introducción de los nuevos fármacos antirretrovirales, en la segunda mitad de la década de los 90, determinó un aumento de la supervivencia tanto de los niños como de los adultos infectados, así como una disminución de los nuevos casos de infección por transmisión vertical. El aumento de la esperanza de vida y de la supervivencia de los pacientes pediátricos con infección VIH, determina la necesidad e importancia de llevar a cabo una evaluación neurocognitiva fina, pues se han encontrado déficits sutiles en áreas cognitivas específicas del cerebro, en pacientes previamente considerados normales, que pueden comprometer la funcionalidad y el bienestar futuro de éstos.

1.5 Efecto del consumo de drogas (opiáceos) durante la gestación en el desarrollo neurocognitivo del paciente con infección por VIH

Algunas de las madres infectadas por el VIH han sido consumidoras de drogas intravenosas durante la gestación, por lo que el efecto teratógeno de las drogas sobre el feto puede resultar en afectación del SNC, y consecuentemente, en alteración de las funciones cognitivas (Novello AC, 1998).

Es sabido que las drogas cruzan fácilmente la barrera placentaria hasta llegar al feto, además de estar presentes en la leche materna, con lo cual su transmisión puede afectar al desarrollo del niño tanto en la etapa prenatal como postnatal (Hoegerman G, 1990).

Por su parte, el uso de drogas durante el embarazo puede conllevar a la desnutrición en la madre y, consecuentemente, en el feto. También es conocido que las madres usuarias de drogas vía parenteral se ocupan en menor medida del cuidado del niño (Vavrinkova B, 2001). Todos estos factores pueden influir de forma directa o indirecta en el desarrollo cognitivo y emocional del niño expuesto a drogas durante la gestación.

Debido a los numerosos problemas metodológicos para estudiar a esta población, como a la falta de adherencia por parte de las madres a los programas de evaluación y a la dificultad en encontrar muestras de población exclusivamente consumidoras de un tipo de drogas, existe escasa literatura en relación al efecto a largo plazo de la exposición a drogas durante la gestación sobre las funciones neurocognitivas (Šlamberová R, 2012).

En un estudio con ratas expuestas durante la gestación a un tipo de opiáceo, la morfina; se observó daño en estructuras subcorticales como núcleo accumbens, amígdala, hipocampo, núcleo subtalámico y sustancia negra. A su vez, se observaron déficits

cognitivos en aprendizaje y memoria, además de problemas conductuales y de personalidad (Šlamberová R, 2001). En un estudio clínico de niños de madres que fueron consumidoras de heroína durante la gestación, se describieron déficits en el funcionamiento cognitivo global, en la atención mantenida y en el funcionamiento académico (Soepatmi S, 1994).

En consecuencia, la exposición del feto a drogas puede causar déficits en el funcionamiento neurocognitivo durante la infancia y adolescencia, que en los pacientes infectados por el VIH se añadirían a los déficits resultados del efecto directo e indirecto del virus del VIH sobre el SNC.

1.6 Importancia de los factores socioeconómicos y los factores ambientales en el desarrollo neurocognitivo del paciente con infección por VIH

Al igual que todos los niños, el paciente pediátrico e infectado por VIH, puede verse afectado por factores socioeconómicos y ambientales. Éstos, son especialmente frecuentes en ellos al estar afectados de una enfermedad crónica, al estar expuestos a ambientes con consumo de drogas, y al padecer la patología de los progenitores.

Los factores ambientales como el entorno familiar, pueden explicar parte de la variabilidad en el desarrollo cognitivo y conductual de los niños con infección por VIH (Coscia JM, 2001). Algunos niños infectados viven en ambientes de alto riesgo, lo cual incluye, la exposición a drogas prenatalmente, falta de estimulación, circunstancias familiares caóticas, pobreza, violencia/abuso, etc; lo cual puede fomentar aún más los déficits cognitivos, motores y de conducta adaptativa (Fundarò C, 1998; Burns S, 2008). Otro factor a tener en cuenta es el estrés familiar asociado a las manifestaciones físicas y psicológicas de la enfermedad, inclusive el fallecimiento de la madre y/o el padre. También afecta la ruptura de lazos afectivos y familiares que se producen con frecuencia en el entorno del niño con infección por VIH (Brown LK, 2000).

A su vez, varios autores han demostrado asociación entre una situación socioeconómica baja y alteración en las funciones cognitivas, específicamente, en el funcionamiento cognitivo global (Karmiloff-Smith A, 2012).

Todos estos estresores ambientales y socioeconómicos, hacen que estos niños y adolescentes tengan mayor riesgo y susceptibilidad de padecer déficits y retrasos en su desarrollo tanto cognitivo como emocional (Coscia JM, 2001; Knight WG, 2000).

Por otro lado, se ha demostrado que el aumento de la esperanza de vida de los pacientes pediátricos con una enfermedad crónica, como es actualmente la infección VIH, se asocia a un aumento de los problemas del desarrollo y de trastornos de aprendizaje (Sherr L, 2009). En la enfermedad VIH en edad pediátrica, es frecuente que los niños infectados muestren de forma precoz una disfunción cognitiva y motriz, a pesar de haber recibido tratamiento antirretroviral. Cabe destacar, no obstante, que la verdadera incidencia, rango y contenido de los problemas neurológicos y neurocognitivos asociados al VIH no está esclarecida en la actualidad (Turner JG, 1993; Mirza A, 2012). La información disponible actualmente, muestra un amplio rango de déficits dependiendo del país donde se lleve a cabo el estudio, de las herramientas o test utilizados, de los intervalos de edades que cubren, así como de los efectos del tratamiento y /o factores de resiliencia (Coscia JM, 1997; Sherr L, 2009). Es importante comentar que en los EE.UU., las tasas de problemas descritos en estos pacientes llegan a ser de hasta del 90%; en comparación con algunos estudios europeos en donde las tasas están más cerca del 20-30% (Msellati P, 1993; ECS, 1996; Sherr L, 2009).

En lo que respecta a nuestro país, existen escasos estudios que hayan descrito los perfiles cognitivos de la población de niños y adolescentes con infección VIH, y hayan incluido en su metodología exhaustivas baterías neuropsicológicas que valoren no sólo las funciones cognitivas globales, sino también las funciones cognitivas específicas.

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis de trabajo

Hipótesis 1

Basándonos en los antecedentes descritos anteriormente, sugerimos que los niños y adolescentes infectados por transmisión vertical por el VIH con enfermedad sintomática, inmunodeficiencia, y sin control de la replicación viral (carga viral plasmática detectable); tendrán mayor riesgo de obtener peor rendimiento en las pruebas de funcionamiento cognitivo global y en las funciones cognitivas específicas, específicamente en aquellas que valoran velocidad de procesamiento tanto cognitivo como motor; además de en funciones lingüísticas, y funciones ejecutivas.

Hipótesis 2

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral combinado (TARGA), el perfil cognitivo de los niños y adolescentes con infección VIH ha ido modificándose.

De tal forma, en nuestra segunda hipótesis de estudio, sugerimos que los niños nacidos a partir del año 1998 (era TARGA) y que pudieron beneficiarse desde el inicio del tratamiento combinado, obtendrán mejores resultados en el cociente de inteligencia total (CIT) y en funciones ejecutivas y funciones motrices, que los niños nacidos con anterioridad al año 1998 (pre-TARGA), los cuales no tuvieron acceso desde el inicio de la enfermedad a las terapias combinadas.

Hipótesis 3

En la década de los 80 y 90, en España se produjo un aumento de usuarios consumidores de drogas por vía parenteral, específicamente a opiáceos (heroína), lo cual determinó un aumento de las personas infectadas por el VIH.

En la muestra del presente estudio, hubo niños que además de estar infectados por el VIH, estuvieron expuestos a drogas vía parenteral durante la gestación. Por lo cual, en la tercera hipótesis de estudio, sugerimos que los niños con infección VIH que estuvieron expuestos al efecto de los opiáceos durante la gestación, obtendrán peores resultados en la capacidad de aprendizaje y las funciones mnésicas, en comparación al grupo de niños con infección VIH que no estuvieron expuestos a opiáceos durante la gestación.

2.2 Objetivos

Con el fin de obtener una comprensión global del funcionamiento cognitivo, conductual y emocional de los niños y adolescentes infectados por transmisión vertical por el VIH, en la era del tratamiento antirretroviral combinado, nos planteamos los siguientes objetivos de estudio:

2.2.1 Objetivo principal

Describir el funcionamiento cognitivo y conductual en una muestra de niños y adolescentes con infección VIH por transmisión vertical.

2.2.2 Objetivos secundarios

- Identificar las variables clínicas y socioeconómicas que se asocian al funcionamiento neurocognitivo tanto global como específico.
- Describir y comparar el funcionamiento neurocognitivo global y específico entre el grupo de niños y adolescentes nacidos en la era pre-TARGA y el grupo de niños y adolescentes nacidos en la era TARGA.
- Describir y comparar el funcionamiento neurocognitivo global y específico entre el grupo de niños y adolescentes expuestos durante la gestación a drogas vía parenteral y el grupo de niños y adolescentes no expuestos a las mismas.

3 MÉTODOS

3.1 Participantes

El presente estudio, de corte transversal, se llevó a cabo en la unidad de enfermedades infecciosas pediátricas del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona entre los años 2008 y 2010.

Se incluyeron niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 6 y los 20 años de edad, pertenecientes a una cohorte de seguimiento de la infección VIH en la edad pediátrica. Todos ellos adquirieron la infección por VIH vía transmisión vertical. Se excluyeron del estudio aquellos niños o adolescentes infectados por transfusión sanguínea o por vía sexual.

En total, participaron 71 niños y adolescentes, 31 del sexo masculino y 40 del sexo femenino. Los niños y adolescentes y sus familias o tutores, fueron informados sobre el tipo de valoración que se iba a llevar a cabo, y aceptaron, en todos los casos, a participar en ella firmando el debido consentimiento informado.

Se procedió, en cada caso individual, a pasar una batería de pruebas neuropsicológicas durante una visita concertada de aproximadamente 3 horas de duración, con descansos regulares de 20 minutos. En el caso de que se observara cansancio en algún paciente o que no se pudiera completar el protocolo en el mismo día, se determinó un segundo día contingente en el tiempo para la finalización de la valoración neuropsicológica.

La evaluación fue realizada por la misma neuropsicóloga, la cual desconocía los datos del estado clínico de los niños y adolescentes infectados.

Las variables médicas utilizadas para este estudio, fueron recogidas por el pediatra especialista en enfermedades infecciosas.

El modo de administración de las pruebas neuropsicológicas se realizó de una forma estandarizada en cuanto a la consigna verbal, y siguió un mismo orden fijo en cada paciente.

En todos los casos se administró, en la primera sesión, la prueba de inteligencia general WISC-IV para menores de 16 años y 11 meses y WAIS-III para mayores o igual de 17 años.

Después de un descanso de unos 20 minutos se continuó con una segunda sesión, en la que se pasó la prueba de memoria verbal seguida de varias pruebas manipulativas y/o atencionales con el propósito de no interferir con el material verbal de la prueba mnésica.

De nuevo, un segundo descanso de unos 20 minutos de duración y, a continuación, la tercera y última sesión del estudio, en la que primeramente se administró el test de memoria visual seguido de varias pruebas verbales y/o manipulativas, sin componente visual, para eliminar el efecto de interferencia.

El cuestionario conductual de Achenbach en su versión de padres; se entregó a los padres, familiares y/o tutores antes del comienzo de la valoración, explicándoles la forma de implementación de éste. Podían cumplimentarlo durante el periodo de valoración del niño o adolescente, o bien, llevárselo a casa y, posteriormente, entregarlo a la unidad de infecciones pediátricas. A su vez, también se les hizo entrega del cuestionario Achenbach en versión profesores junto con una carta conforme se pedía la participación del profesor/tutor en el estudio neuropsicológico, para que lo hicieran llegar al colegio. Una

vez rellenado por parte del profesor o tutor, se podía entregar en sobre cerrado a la familia. En ningún momento se desvelaban datos clínicos del paciente, solamente se requería la implementación de un cuestionario conductual para llevar a cabo el estudio neuropsicológico del paciente.

El cuestionario conductual para niños y adolescentes, se entregó a aquellos pacientes mayores de 11 años, y se les explicó el procedimiento de cumplimentación. Al ser un cuestionario que requería cierto tiempo en rellenarse, se les administró para que lo hicieran en casa, y posteriormente, devolverlo debidamente completado.

3.2 Instrumentos

Se construyó, previo a la evaluación neuropsicológica, un protocolo específico con una batería de pruebas acorde con las funciones cognitivas y aspectos conductuales que se querían valorar. Paralelamente un médico pediatra especialista en VIH recogía las variables médicas y sociales de cada uno de los niños y adolescentes del estudio.

3.2.1 Variables clínicas y socioeconómicas

Se realizó una recogida sistemática de los datos clínicos y sociales que se consideró oportuno para el estudio. Para ello, seleccionamos y registramos en la base de datos una serie de variables clínicas y socioeconómicas que se definen a continuación.

Como variables clínicas recogimos:

3.2.1.1 Variables relacionadas con la gestación y el nacimiento

- Edad gestacional

La edad gestacional determina el tiempo de duración del embarazo y se mide en semanas. Una gestación se considera madura o a término, cuando la edad gestacional es igual o superior a las 37 semanas.

- Prematuridad

Se considera criterio de prematuridad cuando la edad gestacional es inferior a las 37 semanas de gestación.

- Peso al nacimiento

Es una de las variables cuantitativas, indicadoras junto a la longitud y el perímetro craneal del crecimiento fetal intrauterino.

- Retraso de crecimiento intrauterino (RCIU)

Se considera RCIU, aquellos neonatos que tienen un peso inferior al percentil 3 al establecido en la población para su edad gestacional.

- Patología perinatal

Se definió patología perinatal a aquellas alteraciones o problemas médicos que afectan al recién nacido y acontecen durante el periodo perinatal, comprendido desde 4 semanas antes del parto hasta el día 28 de vida.

- Pérdida de bienestar fetal (PBF)

La PBF se estableció como todas aquellas condiciones susceptibles de alterar el crecimiento, equilibrio metabólico, conducta y/o estabilidad hemodinámica del feto o recién nacido. La pérdida de bienestar fetal puede afectar el sistema

nervioso central del feto/recién nacido que es mucho más sensible a cualquier tipo de noxa y determinar una alteración del desarrollo neuropsicológico.

- Síndrome de abstinencia

El síndrome de abstinencia es un cuadro clínico resultado de la disminución de los niveles en sangre de fármacos o drogas a los que el feto o recién nacido está expuesto por consumo de los mismos por la madre. El síndrome de abstinencia a opiáceos es frecuente en los recién nacidos hijos de madres consumidoras de heroína o en tratamiento sustitutivo con metadona.

- Exposición a drogas vía parenteral

Se consideró una exposición a drogas vía parenteral en aquel recién nacido hijo de madre con consumo de drogas ilícitas por vía parenteral, habitualmente heroína, cabiendo la posibilidad de otras drogas. Puede presentar clínica secundaria a la depravación, síndrome de abstinencia, o no. El consumo de drogas se ha correlacionado con el crecimiento fetal, y las infecciones de transmisión parenteral.

- Otros tóxicos

Se recogieron como otros tóxicos los más frecuentes que fueron: el alcohol, la marihuana, el tabaco, la cocaína, y las benzodiacepinas. La poli-toxicomanía en este grupo es frecuente.

3.2.1.2 Variables virológicas e inmunológicas

- Carga viral del VIH

La carga viral del VIH hace referencia a la cuantificación del ARN-VIH en plasma, siendo una medida de la replicación viral. Una carga viral no detectable, es aquella en la que la medida de ARN-VIH en plasma se encuentra por debajo del nivel de detección de la técnica utilizada, por lo general, este nivel es inferior a 50 copias de ARN-VIH/ml. La medida de la carga viral se expresa a menudo en el Log₁₀.

- Linfocitos CD4 Nadir y % CD4 Nadir

Los linfocitos CD4 son las células diana en la infección VIH, el VIH se replica en ellas y, resultado del efecto citopático directo es la caída en el número y recuento de las mismas. La disminución de los linfocitos CD4 condiciona una inmunosupresión que es en parte responsable de las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes infectados. En los pacientes de edad inferior a 6 años, el porcentaje de linfocitos CD4 determina de forma más fehaciente la situación inmunológica del paciente, en niños de 6 años o más, el número absoluto de CD4 es más útil para establecer la situación inmunológica. Los linfocitos CD4 nadir, representan el número más bajo, absoluto o porcentual, en la historia de la enfermedad VIH en el paciente, y se ha correlacionado con el pronóstico de la misma.

- Linfocitos CD4 en el momento de la valoración y % CD4 momento valoración

Los linfocitos CD4 en el momento de la valoración tanto en números absolutos como en porcentaje, determina la situación inmunológica del paciente en el momento de ser estudiado.

- Estadio clínico actual

El estadio clínico actual viene definido por la situación clínica del paciente (según la clasificación de los CDC de 1994) en el momento de ser evaluado como si fuera la primera valoración y, por lo tanto, no tiene en consideración el estado clínico real que viene definido por la situación clínica peor del paciente.

- Estadio clínico CDC, de 1994 (CDC, 1994)

El estadio clínico CDC, es una clasificación que tiene en cuenta tanto las manifestaciones clínicas como la situación inmunológica. Una vez el paciente es clasificado, se mantendrá en la categoría en la que cumpla criterios hasta que la enfermedad progrese. En caso de que mejore o desaparezca la clínica que ha definido la categoría clínica, el paciente seguirá manteniendo la misma clasificación. Es decir si un paciente en el momento del diagnóstico cumple criterios de SIDA y su categoría inmunológica es de inmunodepresión grave (categoría C3), éste será su estadio aún cuando el paciente mejore. Los CDC, definen 4 categorías clínicas en pacientes infectados menores de 13 años (**Anexo**

1):

- N: Infección asintomática.
- A: Sintomatología leve
- B: Sintomatología moderada

- C: Sintomatología grave, diagnóstico de SIDA
- Situación inmunológica peor

La situación inmunológica peor es aquella en la que se encuentre el recuento o porcentaje menor de linfocitos CD4 del paciente a lo largo de su seguimiento. La clasificación de los CDC, determina tres situaciones inmunológicas: 1) Inmunidad normal, 2) Inmunodepresión leve y 3) Inmunodepresión grave (**Anexo 1**).

3.2.1.3 Variables neurológicas

- Manifestaciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas se definieron como aquellos signos y síntomas que presenta el paciente y que se traducen en una afectación o alteración funcional del sistema nervioso central. Todos los pacientes han sido explorados con el fin de determinar la presencia o ausencia de estas manifestaciones.

- Encefalopatía estática

Se consideró la presencia del cuadro de encefalopatía estática en aquellos niños que cumplieron los criterios establecidos.

- Encefalopatía progresiva

Se consideró la presencia del cuadro de encefalopatía progresiva en aquellos niños que cumplieron los criterios establecidos.

3.2.1.4 Variables relacionadas con la enfermedad

- Edad al diagnóstico de la enfermedad por VIH

Se registró la edad en meses en la que se hizo posible el diagnóstico de enfermedad por VIH.

- Edad de inicio de la sintomatología de VIH

Se registró la edad de inicio en la que se presentaron los primeros síntomas de la enfermedad por VIH.

3.2.1.5 Variables asociadas al tratamiento antirretroviral

- Tratamiento antirretroviral actual

El TAR actual se definió como el tratamiento antirretroviral en el momento de la valoración, pudiendo ser monoterapia/biterapia o TARGA.

- Tipo de inicio de tratamiento

Se consideró el tipo de inicio de tratamiento como el tratamiento antirretroviral inicial de elección, ya fuera monoterapia/biterapia o terapia combinada (TARGA).

- Edad de inicio de TARGA

Se registró la edad del paciente en la que inició la terapia combinada (TARGA).

- Edad de inicio de tratamiento antirretroviral

Se registró la edad del paciente en el inicio del TAR con independencia de que fuera monoterapia/biterapia o TARGA.

- Interrupción de tratamiento

Se definió como interrupción de tratamiento, aquella situación en la que se había interrumpido el tratamiento antirretroviral ya fuera por fallo terapéutico, por interrupción controlada o incontrolada.

3.2.1.6 Variables socioeconómicas, sociodemográficas y ambientales

Como variable socioeconómica se registró la situación socioeconómica a partir de la escala Family Affluence Scale (FAS)-II (Schnohr CW, 2008).

De acuerdo a la necesidad de tener una escala de salud que evalúe la situación socioeconómica de la población pediátrica/adolescente surge en 2001-2002 la escala FAS. Esta escala se presenta como una alternativa a la clásica evaluación de la clase social, valorando el estado socioeconómico basado en marcadores materiales. Esta evaluación está conceptualmente relacionada con los índices de consumo comunes y la riqueza familiar en los países desarrollados (Schnohr CW, 2008).

Está compuesta de cuatro ítems en el que se realizan una serie de preguntas sencillas al niño o adolescente o en su defecto a la familia o tutor, acerca de varios marcadores materiales.

Los 4 ítems atienden a las siguientes preguntas:

- ¿Tiene tu familia un coche propio o furgoneta? (No tiene = 0; Tiene uno = 1; Tiene dos o más = 2).
- ¿Tienes una habitación para ti sólo? (No tengo = 0 y Sí tengo= 1).

- Durante los últimos doce meses, ¿en cuántas ocasiones has viajado con tu familia?
(Ninguna = 0; Una vez = 1; Dos veces = 2; Más de dos veces = 3).

- ¿Cuántos ordenadores tienes en casa? (No tengo = 0; Tengo uno = 1; Tengo dos = 2; Tengo más de dos = 3).

A partir de la puntuación obtenida se recodifica en 0-3 nivel socioeconómico bajo; 4-5 nivel socioeconómico medio; y 6-7 nivel socioeconómico elevado.

Como variables sociodemográficas, se recogieron las variables de sexo (masculino o femenino); la etnia (caucásica/europea, asiática, africana y América central y del sur); y la composición de núcleo familiar.

La composición del núcleo familiar se dividió en tres grupos. El primer grupo correspondía a los niños cuyo núcleo familiar estaba compuesto por ambos progenitores o por una familia adoptiva. El segundo grupo correspondía a un núcleo familiar con uno de los progenitores, o alguna persona de la familia extensa. En el tercer grupo se situarían los niños y adolescentes que se encontraban en centros de acogida o institucionalizados.

Una de las variables ambientales que se registró fue la exposición de los niños y adolescentes a un ambiente de consumo de drogas por parte de algún miembro del núcleo familiar, ya fuera uno o ambos progenitores.

Por otro lado, se creó una nueva variable denominada “variable funcional”, en la cual se pidió al pediatra de referencia de los niños y adolescentes que puntuara de forma clínica la funcionalidad en la vida diaria de éstos. Se definió como funcionalidad en la vida diaria, que el niño o adolescente fuera autónomo e independiente para las actividades de la vida diaria (AVD) en función de su edad y en comparación con su grupo de referencia. Para los

niños más pequeños, se definió como funcional, que fueran autónomos en los hábitos de autonomía principales como por ejemplo: control de esfínteres, alimentación, sueño e higiene personal (vestirse, limpiarse...), y que en el colegio no necesitaran algún tipo de ayuda o supervisión. Para los niños más mayores y adolescentes, se tuvo en cuenta que fueran autónomos en los principales hábitos de autonomía, y también en la capacidad de organización, planificación y responsabilidades propias de la edad, y que en el colegio no necesitaran ningún tipo de soporte o ayuda para las actividades de la vida diaria.

De tal forma, se pidió que puntuaran entre 0, 1 o 2. La puntuación 0 hacía referencia a un funcionamiento normal en las AVDs respecto al grupo de edad, la puntuación 1 hacía referencia a leves dificultades en relación al grupo de edad, y la puntuación de 2 hacía referencia a moderadas o graves dificultades en las AVDs con respecto al grupo de edad.

En cuanto a las variables relacionadas con la escolaridad se registraron: el curso escolar (primaria, secundaria, bachillerato, centros de educación especial y centros de capacitación laboral); y la repetición de curso.

3.2.2 Batería de exploración neuropsicológica

La batería de pruebas neuropsicológicas constó de una prueba de inteligencia general y un conjunto de pruebas que valoran funciones cognitivas específicas.

Las funciones cognitivas específicas que se evaluaron fueron: funciones mnésicas (memoria verbal y visual), funciones lingüísticas (fluencia semántica, nivel de vocabulario, comprensión de vocabulario), funciones atencionales (capacidad de la atención, atención mantenida, y atención alternante), funciones ejecutivas (memoria de trabajo, flexibilidad

cognitiva, razonamiento verbal y visual abstracto, fluencia fonológica, capacidad de inhibición, planificación visoespacial, planificación y resolución de problemas, y eficiencia en la resolución de problemas), funciones visoconstructivas, funciones motrices (velocidad y coordinación motriz fina) y velocidad de procesamiento cognitivo.

Los aspectos conductuales y emocionales se valoraron a través de varios cuestionarios administrados a padres, profesores y un autocuestionario para niños mayores de 11 años. A continuación, se detallan los test utilizados para valorar las funciones cognitivas descritas anteriormente.

3.2.2.1 Funcionamiento cognitivo global

Como medida representativa del funcionamiento cognitivo global, se utilizó las puntuaciones obtenidas del Cociente de Inteligencia Total (CIT) de los test de inteligencia de Wechsler (WISC-IV y WAIS-III). El CIT, técnicamente consiste en una puntuación estándar (puntuación z) transformada, de modo que la escala de CI tiene una media de 100 (que corresponde a $z = 0$) y una desviación estándar = 15 (equivalente a 1 en puntuación z). Lo que indica el CI obtenido con estas escalas, es la ubicación del sujeto en la curva de distribución normal, en comparación con el grupo de referencia o población que se utilizó para la estandarización y tipificación de la versión que se esté usando.

- WISC-IV (Escala de inteligencia de Wechsler para niños) (Wechsler D, 2005)

Es un instrumento clínico de aplicación individual para evaluar de forma completa la capacidad intelectual de niños con edades comprendidas entre los 6 años y 0 meses y los

16 años y 11 meses. Es una versión actualizada de las anteriores escalas de Wechsler (WISC, WISC-R y WISC-III) con varios test e índices que suministran información sobre el funcionamiento intelectual en ciertos campos específicos (Comprensión verbal, Razonamiento perceptivo, Memoria de trabajo y Velocidad de procesamiento). Ofrece también una puntuación compuesta que representa la capacidad intelectual global del niño (CI Total).

- WAIS-III (Escala de inteligencia de Wechsler para adultos) (Wechsler D, 1997)

Se trata de un instrumento clínico de aplicación individual para evaluar de forma completa la capacidad intelectual de los sujetos con edades comprendidas entre los 16 y los 89 años de edad. Consta de varios test e índices que suministran información sobre el funcionamiento intelectual en ciertos campos específicos (Comprensión verbal, Organización perceptiva, Memoria de trabajo y Velocidad de procesamiento). Ofrece también una puntuación compuesta que representa la capacidad intelectual global del sujeto (CI Total).

3.2.2.2 Funciones cognitivas específicas

3.2.2.2.1 Funciones mnésicas

- CAVLT-2 (Children's Auditory Verbal Learning Test-2) (Talley JL, 1996)

Este test comporta el aprendizaje oral, y el posterior recuerdo de una lista de 15 palabras no relacionadas entre sí (lista A). El test se compone de 5 ensayos consecutivos que

permiten que el sujeto aprenda el máximo número posible de palabras. Después de 5 ensayos el examinador lee una segunda lista de palabras (lista B). En esta segunda lista sólo se realiza un ensayo. Posteriormente al ensayo de aprendizaje y recuerdo de la lista B, se le pide al sujeto que recuerde las palabras de la lista A (ensayo 6 o recuerdo a corto plazo) y 20 minutos después se le pide que recuerde de nuevo la lista A (ensayo 7 o recuerdo a largo plazo). Por último el sujeto realiza una tarea de reconocimiento, donde tiene que discriminar las palabras de la lista A de entre un total de 32 palabras.

Diferentes medidas se obtienen a partir de las puntuaciones del CAVLT-2, memoria verbal inmediata, nivel de aprendizaje, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo y reconocimiento.

- TAVEC (Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense) (Benedet MJ, 1998)

Esta prueba consiste en el aprendizaje de una lista A de 16 palabras que están divididas en 4 categorías semánticas (4 palabras cada categoría): frutas, herramientas, prendas de vestir y especias. También cuenta con una lista B de interferencia.

Las medidas que se obtienen a partir de las puntuaciones del CAVLT-2 son: memoria verbal inmediata, nivel de aprendizaje, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo y reconocimiento.

- Test de copia de una Figura Compleja de Rey (Rey A, 1984)

En esta prueba se le pide al sujeto que copie una figura geométrica dada, en un papel en blanco. Posteriormente se le pide la reproducción de memoria de ésta; y pasados 30 minutos se le vuelve a pedir al sujeto que reproduzca la figura copiada previamente. Esta

prueba evalúa habilidad visoconstructiva (copia), memoria visual (recuerdo inmediato, recuerdo diferido) y planificación visoespacial.

3.2.2.2.2 Funciones lingüísticas

- PPVT-III (Peabody, Test de vocabulario en imágenes) (Dunn LL, 2006)

Este test consta de 192 láminas con cuatro dibujos cada una de ellas, en las que el sujeto debe indicar qué ilustración representa mejor el significado de una palabra dada que el examinador le presenta oralmente. Está diseñada para medir la comprensión de vocabulario.

- Subtest de vocabulario WISC-IV y WAIS-III (Wechsler D, 1997; Wechsler D, 2005)

La tarea que se le presenta al sujeto en esta prueba, consiste en que explique lo mejor que pueda el significado de una serie de conceptos. El Test de Vocabulario del WISC-IV/WAIS-III, mide esencialmente el nivel de formación de conceptos y el conocimiento de las palabras, así como la capacidad de expresar y explicar el significado de dichas palabras y conceptos.

- Test de fluidez semántica (Lezak MD, 2004)

La fluencia verbal semántica consiste en la producción del máximo número de palabras posibles de la categoría “animales” durante un minuto. Esta tarea evalúa denominación verbo-verbal y memoria semántica.

3.2.2.2.3 Funciones visoconstructivas y visoperceptivas

- Test de copia de una Figura Compleja de Rey (Rey A, 1984)

En el apartado de copia evalúa la habilidad visoconstructiva del sujeto al igual que su capacidad de planificación visoespacial.

3.2.2.2.4 Funciones atencionales

- Subtest de dígitos directos WISC-IV y WAIS III (Wechsler D, 1997; Wechsler D, 2005)

Consiste en la repetición de unos dígitos presentados en series de creciente dificultad, que han de ser reproducidos en el mismo orden presentados por el examinador. Permite valorar la capacidad de la atención o cantidad de información que es capaz de atender o mantener en el sistema atencional a la vez mentalmente.

- Caras, Test de Percepción de Diferencias de Thurstone (Thurstone LL, 1985)

La prueba de percepción de diferencias de caras, consta de 60 elementos gráficos, cada uno de ellos formados por tres dibujos esquemáticos de caras con la boca, cejas, ojos y pelo representados con trazos elementales. De las tres caras dos son iguales y una diferente. La tarea consiste en que el niño identifique la cara diferente y que la tache.

Es una prueba de discriminación en la que juega un papel importante la atención mantenida y selectiva.

- Toulouse-Piéron (Toulouse E, 2005)

Es una prueba constituida por 29 filas con 20 cuadraditos cada una, los cuales contienen líneas que señalan hacia diferentes direcciones (8 posiciones), y que se hallan en la hoja colocados de un modo irregular. La tarea del sujeto consiste en tachar los cuadraditos que tienen la línea en la misma dirección que los dos modelos presentados. Evalúa aptitudes perceptivas y las modalidades de atención mantenida y selectiva.

- Trail Making Test parte A (Lezak MD, 2004)

El Trail Making Test A (TMT A), requiere unir por medio de un trazo una serie de círculos con un número en su interior. Los círculos se tienen que unir siguiendo un orden creciente de la serie de números invirtiendo el menor tiempo posible.

El TMT A es una medida de atención selectiva y rastreo visoespacial y de velocidad motora.

3.2.2.2.5 Funciones ejecutivas

- Subtest de dígitos inversos WISC-IV y WAIS-III (Wechsler D, 1997; Wechsler D, 2005)

Consiste en la repetición de unos dígitos presentados en series de creciente dificultad, que han de ser reproducidos en orden inverso a los dígitos presentados por el examinador. Se valora memoria de trabajo (capacidad de manipular información mentalmente).

- Trail Making Test parte B (Lezak MD, 2004)

En el Trail Making Test B (TMT B), el sujeto tiene que unir mediante un trazo dos series de círculos, uno de números y otro de letras, colocadas sobre un mismo papel. La tarea del sujeto se inicia en el primer número, y consiste en ir alternando un número una letra, la serie de números en orden creciente y la serie de letras en orden alfabético. El sujeto tiene que intentar completar la tarea en el menor tiempo posible. El TMT B es indicador de atención alternante y flexibilidad cognitiva.

- Subtest de semejanzas del WISC-IV y WAIS-III (Wechsler D, 1997; Wechsler D, 2005)

La tarea que se presenta al niño en el subtest de semejanzas, es decir en qué se parecen dos conceptos. Un ejemplo similar a los planteados por esta prueba sería: ¿En qué se parecen un perro y un gato?. Lo que se pide al sujeto es centrarse en los aspectos más importantes de estos dos conceptos. El centrarse en aspectos básicos (son animales, animales domésticos, etc.) puntúa más que aspectos menos importantes o definitorios (tiene rabo, tienen cuatro patas, etc.).

El razonamiento exigido es de carácter verbal, es decir, requiere de un uso adecuado del lenguaje, en los aspectos comprensivos, y sobre todo expresivos.

El Test de Semejanzas del WISC-IV y WAIS-III mide esencialmente el razonamiento verbal abstracto, la formación de conceptos y la capacidad para distinguir entre características esenciales y secundarias.

- Subtest de conceptos WISC-IV (Wechsler D, 2005)

En el subtest de conceptos del WISC-IV, se presenta al niño una fila de imágenes, consistiendo la tarea en elegir una imagen de cada fila que tenga relación entre sí. Para dar una respuesta correcta el niño debe haber entendido la pertenencia de dichas imágenes a una categoría determinada (por ejemplo, animales, plantas, vehículos, etc.)

La actividad se va complicando ya que aumenta el número de filas (hasta 4) y de imágenes en una misma fila (hasta 5) y las categorías se van haciendo más sutiles (así se pasa de categorías como frutas, a seres vivos en su primera fase de crecimiento).

El Test de Conceptos del WISC-IV mide esencialmente el razonamiento lógico y la formación de categorías. Se trata de un razonamiento no verbal, realizado sobre imágenes.

- Test de STROOP (Golden C, 1999)

Consiste en observar la interferencia de un proceso automático, en este caso la lectura, respecto a un proceso cognitivo no automático como el reconocimiento y denominación de los colores. La técnica original consiste en presentar una palabra impresa de un color de tinta cuyo contenido semántico es incompatible con el color de tinta en el que dicha palabra se encuentra impresa. El sujeto deberá nombrar el color de tinta en el que está impresa la palabra. Esta técnica tiene tres modalidades: a) Congruencia entre el nombre del color de la tinta y la palabra impresa, b) Incongruencia entre el nombre del color de la tinta y la palabra impresa, mayormente se cometen peores resultados en esta modalidad, c) se imprimen palabras cuyo contenido semántico no son colores.

Esta técnica evalúa las habilidades de atención visual selectiva, velocidad de procesamiento de la información y resistencia a la interferencia o inhibición cognitiva.

- COWAT-FAS (Test de fluidez verbal) (Lezak MD, 2004)

Consiste en contabilizar la cantidad de palabras que el sujeto puede verbalizar durante un minuto, que empieza por las letras “F”, “A” y “S”, consecutivamente. No obstante, los sujetos deben respetar algunas reglas. Por ejemplo, no se permiten nombres propios, números, ni palabras derivadas. Valora acceso rápido al léxico (fluencia fonológica).

- TOLDX (Torre de Londres) (Cullberston W, 2001)

La torre de Londres consta de dos tableros con tres varillas equidistantes de diferente tamaño, y tres bolas de igual tamaño pero de colores diferentes (rojo, azul, verde); que pueden ser introducidas en las varillas, de tal forma que la varilla 1 (más grande) admite un máximo de tres bolas, la varilla 2 (intermedia) admite un máximo de dos bolas y la varilla 3 (más pequeña) admite una bola.

La tarea consiste en que el sujeto debe mover las tres bolas en las varillas para reproducir, en un número determinado de movimientos, las diferentes posiciones finales que se muestran en el tablero del examinador. Para llevar la tarea a cabo, existen dos reglas presentadas previamente al inicio de la prueba. En la primera de ellas sólo pueden mover una bola por vez y, por lo tanto, nunca pueden tener más de una bola en la mano al mismo tiempo; y en la segunda no pueden colocar más bolas de las que cada varilla admite.

En la versión de Cullberston y Zillmer, existen 10 problemas en total, con dos problemas de ensayo previos.

Valora las habilidades de planificación versus impulsividad, resolución de problemas (capacidad y eficiencia), capacidad de mantenimiento de la conducta y velocidad ejecutiva.

3.2.2.2.6 Funciones motrices

- Purdue Pegboard test (Tiffin J, 1948)

Consiste en un tablero de madera (clavijero) con dos filas paralelas de agujeros separadas un centímetro entre sí. A su vez, dispone de un conjunto de piezas formadas por arandelas, clavijas y pernos. El sujeto tiene que colocar en 30 segundos en los agujeros del clavijero el mayor número de clavijas posibles, primero con la mano derecha, luego con la izquierda y después con ambas, sin poder ayudarse con la mano libre de ejecución. La última prueba, consiste en realizar una construcción con las clavijas, arandelas y pernos en 1 minuto de tiempo, alternando la mano derecha con la izquierda y, de nuevo, sin ayudarse con la mano libre en la ejecución. Todas ellas vienen precedidas de ensayos previos a su ejecución. En esta prueba se valora destreza motriz fina y gruesa y velocidad y coordinación motora.

- Subtest de claves WISC-IV y WAIS-III (Wechsler D, 1997; Wechsler D, 2005)

El Test de Claves del WISC-IV tiene dos formas, la forma A y la forma B. La tarea que se presenta al niño es en la forma A, el completamiento de unas figuras según un modelo

dado (por ejemplo, dentro de un cuadrado dibujar una cruz, o dentro de un círculo un signo =, etc.) y en la forma B, escribir unos símbolos (cruz, paréntesis, etc.) debajo de unos números, siguiendo también un modelo dado. Todo ello en un tiempo cronometrado de 2 minutos. Lo que se pide al sujeto es que trabaje lo más rápido que pueda pero sin equivocarse, y si lo hace, no pararse a borrar, sino continuar.

En la versión del WAIS-III coincide la misma consigna y modo de proceder que en la forma B del WISC-IV.

Esta prueba mide esencialmente la velocidad de procesamiento, la percepción visual y la coordinación visomanual, la memoria a corto plazo, la capacidad de aprendizaje y la flexibilidad cognitiva.

3.2.2.3 Cuestionarios conductuales

El cuestionario conductual utilizado para la muestra de estudio, fue el Child Behavioral Checklist o cuestionario de conducta de Achenbach, ampliamente utilizado para identificar los problemas de comportamiento en los niños (Achenbach TM, 1983).

El Cuestionario de Achenbach, o Child Behavioral Checklist (CBCL) en inglés, es un cuestionario que valora problemas emocionales, conductuales y de destrezas sociales en niños y adolescentes en edades comprendidas entre los 18 meses y los 18 años. Fue diseñado en el año 1978 por Thomas M. Achenbach, y estandarizado por Lima Ortiz en 1993.

Los problemas se identifican a través de la persona que responde al cuestionario, la cual conoce bien al niño, y generalmente suele ser un padre o un cuidador. Existen otros dos

cuestionarios dirigidos a profesores (Cuestionario de Achenbach TRF para profesores) y al niño (Cuestionario de Achenbach Autocuestionario YSR). Hay dos versiones del cuestionario, uno corresponde a los problemas de los niños en edad preescolar (CBCL / 1 ½ -5) que debe ser utilizado con niños entre 18 meses y 5 años. La segunda versión es para niños en edad escolar (CBCL/6-18), entre 6 y 18 años.

Los cuestionarios se componen de una serie de afirmaciones sobre el comportamiento del niño, por ejemplo, “se comporta como si fuera más joven”. Las respuestas se registran en una escala en la que: 0 = no es cierto, 1 = algo, algunas veces cierto, 2 = cierto muy a menudo o bastante a menudo. El cuestionario de edad preescolar contiene 100 preguntas y el de edad escolar contiene 120 preguntas.

Preguntas similares se agrupan en una serie de síntomas, por ejemplo, comportamiento agresivo, y sus puntuaciones se suman para obtener una puntuación para ese síntoma. Algunos síntomas se suman para proporcionar las puntuaciones de las escalas de internalización y externalización de problemas. Una puntuación total de todas las preguntas también se deriva en escalas basadas en el DSM, por ejemplo “problemas de déficit de atención e hiperactividad”. Se proporcionan unas tablas que determinan si el resultado representa un comportamiento normal, dentro del límite de la significación o clínico.

3.3 Análisis estadístico

3.3.1 Estandarización de las puntuaciones

Una vez realizada la valoración de cada paciente, se procedió a la corrección de las puntuaciones directas obtenidas en cada test, utilizando los baremos normativos correspondientes por edad y sexo.

A continuación, con motivo de la creación de la base de datos y la facilitación del manejo de ésta para el análisis estadístico, se procedió a estandarizar todas las puntuaciones brutas obtenidas en cada prueba y en cada paciente a puntuación T, con media de 50 y

desviación típica de 10, a través de la fórmula: $PT = \left(\frac{PD - \bar{X}}{SD} \right) \times 10 + 50$, en aquellas

pruebas en las que a menor puntuación peor está el sujeto, y $PT = \left(\frac{PD - \bar{X}}{SD} \right) \times 10 - 50$,

en aquellas pruebas en las que a mayor puntuación peor está el sujeto. De esta forma, se homogeneizaron todas las puntuaciones con independencia de las medidas escogidas en cada uno de ellas.

A su vez, y con el fin de realizar determinados análisis estadísticos que requerían variables categóricas; se dicotomizaron todas las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas.

De tal forma se establecieron dos valores, el 0 para puntuaciones dentro de la normalidad, y 1 para puntuaciones dentro de la disfunción o alteración. Se consideraron puntuaciones alteradas todas aquellas cuya PT fuera menor de 40 ($PT < 40$), y puntuaciones dentro de la normalidad cuyas PT fueran mayor o igual que 40 ($PT \geq 40$).

En el caso de las puntuaciones brutas obtenidas en los test de inteligencia WISC-IV y WAIS-III, se limitó a convertir éstas en PT, con media de 100 y desviación típica de 15, a través de los baremos por edad establecidos en el manual de dichas pruebas.

3.3.2 Análisis estadístico

Para el estudio estadístico se ha utilizado el paquete de software SPSS 17.0 para Windows.

En primer lugar se ha realizado un análisis descriptivo univariante. En variables cuantitativas se describe la media, la desviación estándar y el rango. En variables cualitativas se describe la frecuencia y su distribución porcentual. Se ha analizado la normalidad, independencia y homogeneidad de las varianzas de las variables incluidas en el estudio a través de la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

A continuación, se ha llevado a cabo un análisis bivariante, con el fin de determinar la relación o el grado de asociación entre las variables. Para las variables cuantitativas se ha aplicado el coeficiente de correlación de Pearson, y el coeficiente de correlación de Spearman en el caso de no normalidad, dependencia o heterogeneidad de las varianzas.

Para las variables cualitativas, se ha utilizado la prueba de Chi-cuadrado (X^2).

Para comparaciones bivariantes en los casos en que no se cumplen criterios de normalidad, independencia u homogeneidad de varianzas, o las muestras son pequeñas, se ha utilizado el método no paramétrico U de Mann Whitney para la comparación de variables cuantitativas y, en los casos que cumplen criterios de normalidad, independencia y homogeneidad de varianza, se ha utilizado la prueba t de Student para muestras independientes.

En base a los resultados del análisis bivariante entre las variables cognitivas y las variables clínicas, se ha llevado a cabo un análisis multivariante con técnicas de regresión logística

con la estimación de la odds ratio (OR) y su correspondiente intervalo de confianza (IC) al 95%. El nivel de significación estadística se ha establecido en valores de $p < 0,05$.

Cabe destacar que en la mayoría de pruebas neuropsicológicas se ha contado con el total de la muestra estudiada ($n=71$); no obstante, los resultados de algunas pruebas neuropsicológicas no están disponibles, como consecuencia de que algunos pacientes ($n=6$) no acudieron a la segunda sesión de evaluación y, por tanto, en algunas pruebas la muestra se ve reducida a 65 pacientes.

Por otro lado, no se han podido administrar algunos test a determinados pacientes con edades comprendidas entre los 6 y 7 años, debido a que no existen baremos para esta población o que dichas habilidades todavía no están consolidadas, como es el caso de la lectura. Específicamente, en el caso de la torre de Londres la muestra se ha visto reducida a 58 pacientes, en el Trail Making Test parte B, el cual requiere de la automatización del abecedario, a 61 pacientes y en el test de Stroop a 60 pacientes.

4 RESULTADOS

4.1 Población de estudio

4.1.1 *Características de los niños y adolescentes*

La mediana de edad de los pacientes del estudio (n=71), fue de 13,6 años, la media de $13,5 \pm 3,6$ años de edad y el rango entre 6,3 y 20,1 años; 40 (56%) eran de sexo femenino. En cuanto a la procedencia, el 82% eran Europeos, el 16% eran de América central y del sur, y el resto repartido entre Asia y África. Todos los pacientes estaban escolarizados cursando el 33% primaria y el 42% secundaria; el 4% bachillerato, y el resto se encontraban realizando módulos o cursos de capacitación laboral. Cabe destacar que la mitad de los pacientes habían repetido curso al menos una vez.

En cuanto a la constitución del núcleo familiar, un 48% vivían con uno de ambos progenitores, o con algún miembro de la familia extensa, un 44% vivían con ambos progenitores o con una familia adoptiva. Sólo un 8% vivían en centros de acogida o instituciones.

Del total de la muestra, un 65% han estado expuestos a un ambiente en cuyo núcleo familiar algún miembro de la familia era consumidor de algún tipo de drogas.

En la siguiente tabla se muestran los datos de las características sociodemográficas de la muestra de estudio. **(Tabla 1)**

Tabla 1. Características sociodemográficas de los niños y adolescentes con infección VIH

Características	n	%
Sexo		
• Femenino	40	56%
• Masculino	31	44%
Etnia		
• Caucásica	58	82%
• Africana	1	1%
• Asiática	1	1%
• América sur y central	11	16%
Curso escolar actual		
• Primaria	23	33%
• Secundaria	30	42%
• Bachillerato	3	4%
• Centro de capacitación laboral	12	17%
• Centros de educación especial	3	4%
Repetición de curso		
• Sí	36	51%
• No	35	49%
Núcleo familiar		
• Ambos progenitores o familia adoptiva	31	44%
• Un progenitor o familia extensa	34	48%
• Institución	6	8%
Exposición a drogas en núcleo familiar		
• Expuestos	46	65%
• No expuestos	25	35%

4.1.2 Variables clínicas

4.1.2.1 Variables relacionadas con la gestación y el nacimiento

Del total de la muestra 6 niños, el 8%, fueron prematuros con edad gestacional entre 32 y 36 semanas, el resto de los pacientes fueron recién nacidos a término con edad gestacional igual o superior a 37 semanas de gestación.

De los datos recogidos de 66 pacientes, un 24% presentaron retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). En cuanto al peso al nacer la media expresada en gramos, se situó en 2918,86 con una desviación típica de 576,94 (rango 1380-4200).

Un 7% de ellos presentaron patología perinatal expresada como: malformaciones menores, toxoplasmosis congénita, bajo peso al nacer, trombopenia, coartación de aorta.

Un 7% presentaron criterios de pérdida de bienestar fetal (asfixia o sufrimiento fetal).

Un 37% de los niños estuvieron expuestos a drogas vía parenteral (heroína) o metadona durante la gestación por parte materna; a su vez, un 31% presentó al nacimiento el síndrome de abstinencia a opiáceos.

De la recogida de datos para otros tóxicos, se obtuvo que un 40% del total eran consumidoras de más de 7 cigarrillos al día durante la gestación, un 1% eran usuarias de cannabis, y un 14% consumían cocaína. Un 45% del total de las gestantes no consumieron ningún tipo de tóxico durante la gestación. En la **Tabla 2** se resumen los datos de las variables asociadas con la gestación y el nacimiento.

Tabla 2. Descripción de las variables asociadas con la gestación y el nacimiento

Características	n	%
Prematuridad		
• Prematuros	6	8%
• No prematuros	65	92%
Retraso crecimiento intrauterino (RCIU)		
• RCIU	16	24%
• Ausencia de RCIU	50	76%
Patología perinatal		
• Presencia de patología perinatal	5	7%
• Ausencia de patología perinatal	66	93%
Pérdida de bienestar fetal (PBF)		
• Presencia de PBF	5	7%
• Ausencia de PBF	66	93%
Exposición a drogas (opiáceos) vía parenteral		
• Expuestos durante la gestación	26	37%
• No expuestos durante la gestación	45	63%

Síndrome de abstinencia opiáceos		
• Síndrome de abstinencia	22	31%
• No síndrome de abstinencia	49	69%

4.1.2.2 Variables virológicas e inmunológicas

Según el estadio clínico de los CDC, el 22% de los pacientes incluidos cumplían criterios diagnósticos de SIDA, o categoría C de los Centers for Diseases Control (CDC, 1994), un 24% infección sintomática moderada (Categoría B de los CDC), un 45% infección sintomática leve (Categoría A de los CDC), y un 9% presentaban una infección VIH asintomática (Categoría N de los CDC) (**Anexo 1**).

Respecto al estadio clínico actual, definido como aquel que presentarían los pacientes si fuesen evaluados actualmente, se obtuvo que el 3% de la muestra total cumplían criterios diagnósticos de SIDA o (Categoría C de los CDC), un 22% infección sintomática moderada (Categoría B de los CDC), un 31% infección sintomática leve (Categoría A de los CDC), y un 44 % presentaban una infección asintomática (Categoría N de los CDC)

Al analizar la situación inmunológica peor, que es la que define la situación inmunológica en la clasificación de los CDC, el 83% del total de pacientes cumplieron criterios de inmunodepresión grave (31%) (Clase 3 de la clasificación de los CDC) o inmunodepresión moderada (52%) (Clase 2 de la clasificación de los CDC). Sólo el 17% del grupo de estudio no presentaron alteraciones de la inmunidad (Clase 1 de los CDC).

La edad media de diagnóstico de la infección por VIH, se situó en los 14 meses de vida (rango 1 - 150), y la del inicio de los primeros síntomas asociados a la infección por VIH en los 12 meses (rango 1 -120).

En el momento de la valoración, el 75% del total de los pacientes tenían control completo de la replicación viral. El resto de los pacientes con viremia plasmática no estaban recibiendo tratamiento antirretroviral por motivos diversos, o se encontraban en fracaso terapéutico.

A su vez, un 86% presentaban un número de CD4 superior o igual a 500 cell/mm³, reduciéndose al 82% si tenemos en cuenta el porcentaje de CD4 superior o igual al 25%.

En la **Tabla 3**, se pormenoriza los porcentajes de las variables inmunológicas y virológicas.

Tabla 3. Descripción de las variables inmunológicas y virológicas

Características	n	%
Estadio clínico CDC		
• N - Asintomático	6	9%
• A - Sintomatología leve	32	45%
• B - Sintomatología moderada	17	24%
• C - SIDA	16	22%
Estadio clínico CDC "actual"		
• N - Asintomático	31	44%
• A - Sintomatología leve	22	31%
• B - Sintomatología moderada	16	22%
• C - SIDA	2	3%
Situación inmunológica peor		
• No inmunosupresión	12	17%
• Inmunosupresión moderada	37	52%
• Inmunosupresión grave	22	31%
Carga viral		
• No detectable	53	75%
• Detectable	18	25%
CD4 Momento valoración		
• CD4 \geq 500 cells/mm ³	61	86%
• CD4<500 cells/mm ³	10	14%
CD4 Momento valoración %		
• CD4 \geq 25 %	58	82%
• CD4<25%	13	18%

En la **Tabla 4**, se muestran los resultados de las medias y desviaciones típicas del número de CD4 en el momento de la valoración y de los CD4 nadir en números absolutos, así como sus porcentajes.

Tabla 4. Descripción de las medias, medianas, desviaciones estándar y rango de los CD4 Nadir y CD4 en el momento valoración

Características	x	Mediana	DE	Rango
CD4 Nadir	407,44	364,00	247,91	8-1261
CD4 Nadir (%)	17,62	17,00	7,78	1-35
CD4 momento valoración	898,32	900,00	378,88	195-1990
CD4 momento valoración (%)	33,03	34,00	8,81	10-52

En cuanto al número de CD4 Nadir se puede comprobar que, en números absolutos, la media fue de 407 cells/mm³, (rango 8 – 1261), y en porcentaje la media fue un 17%, (rango 1 - 35).

En cambio, en el momento de la valoración la media del número de CD4, en números absolutos fue de 898 cells/mm³, (rango 195 - 1990) y en porcentaje la media fue un 33%, (rango 10 - 52). Únicamente un 14% (n=10), tuvieron un número de CD4 <500 cells/mm³, y en porcentaje asciende hasta el 18% (n=13).

4.1.2.3 Manifestaciones neurológicas

Del total de los pacientes estudiados 16 (22%) mostraron algún tipo de alteración neurológica a la exploración clínica, incluyendo: alteración del tono muscular, hipertonia, hemiparesia, paraparesia, tetraparesia, y diplejía. De los 14 pacientes con alteraciones

neurológicas 8, 11% del total de la cohorte, cumplían criterios de encefalopatía, la mitad de ellos correspondían a encefalopatía progresiva asociada al VIH y la otra mitad a un cuadro de encefalopatía estática.

4.1.2.4 Variables asociadas al tratamiento antirretroviral

Todos los pacientes excepto uno, habían recibido en algún momento de su vida tratamiento antirretroviral. Un 55% iniciaron tratamiento con un único fármaco, (monoterapia) o con dos antirretrovirales (biterapia), y un 44% iniciaron tratamiento siguiendo las recomendaciones actuales de terapia combinada (Tratamiento AntiRretroviral de Gran Actividad: TARGA) con 2 análogos de los nucleósidos más un inhibidor de la proteasa o un no análogo inhibidor de la transcriptasa inversa. Cabe destacar no obstante, que en el momento de la valoración, todos los pacientes menos 1, el 98% del total, estaban recibiendo tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

La edad media de inicio del tratamiento antirretroviral, ya fuera monoterapia, biterapia o TARGA, fue de 32 meses (rango 1 – 190), y la mediana de 17,76 meses. En cambio, la edad media del inicio con tratamientos de gran actividad (TARGA) fue de 54 meses (4 años y medio), (rango 1 - 144) y mediana de 60 meses (5 años).

En cuanto a la interrupción del tratamiento antirretroviral, un 56% no había interrumpido en ningún momento el tratamiento, un 27% interrumpieron el tratamiento bajo control del especialista, el 13% interrumpió tratamiento por voluntad propia sin consentimiento de su médico, y el 4% restante interrumpió el tratamiento por fallo terapéutico.

En la **Tabla 5** y la **Tabla 6**, se pueden observar las frecuencias respecto a las variables asociadas al tratamiento antirretroviral.

Tabla 5. Descripción de las variables asociadas al tratamiento antirretroviral

Características	n	%
Tratamiento antirretroviral de inicio		
• No tratamiento	1	1%
• Monoterapia/biterapia	39	55%
• TARGA	31	44%
Tratamiento antirretroviral momento valoración		
• No tratamiento	1	1%
• Monoterapia/biterapia	1	1%
• TARGA	69	98%
Interrupción de tratamiento		
• No interrupción de tratamiento	40	56%
• Interrupción controlada	19	27%
• Interrupción voluntaria (incontrolada)	9	13%
• Fallo terapéutico	3	4%

Tabla 6. Descripción de las medias, medianas, desviaciones estándar y rango de la edad de inicio del tratamiento antirretroviral y edad de inicio del tratamiento de gran actividad

Características	x	Mediana	DE	Rango
Edad inicio tratamiento antirretroviral (meses)	32,45	17,76	36,76	1-144
Edad inicio TARGA (meses)	54,25	60,00	39,97	1-190

4.1.2.5 Variable socioeconómica

En cuanto a la situación socioeconómica valorada a través de la escala Family Affluence Scale (FAS) (Schnohr CW, 2008), se encontró que un 41% de los niños y adolescentes del estudio, pertenecían a una situación socioeconómica baja, y el 59% restante pertenecían a una situación socioeconómica media (27%) o alta (32%). **(Figura 1)**

Figura 1. Descripción de la situación socioeconómica en la muestra de estudio



4.1.2.6 Variable de observación clínica

De las observaciones realizadas por el pediatra especialista responsable del control y seguimiento de los pacientes, sobre la capacidad funcional en las actividades de la vida diaria de los niños y adolescentes de la muestra de estudio, se objetivó que un 10% del total presentaba alteración moderada-grave en el funcionamiento de la vida diaria, un 34% la alteración era leve, y en un 56% existía una capacidad funcional dentro de los límites normales.

4.2 Descripción del funcionamiento cognitivo global y específico en niños y adolescentes con infección VIH

4.2.1 Funcionamiento cognitivo global en niños y adolescentes con infección VIH por transmisión vertical en el total de la muestra de estudio

Como medida representativa del funcionamiento cognitivo global, se utilizaron las puntuaciones obtenidas a través del Cociente de Inteligencia Total (CIT) del test de inteligencia de Wechsler (WISC-IV y WAIS-III). A su vez, a través de las escalas de Wechsler se obtuvieron 4 índices que representan los principales componentes de la inteligencia. Estos índices son CV (Comprensión Verbal), RP (Razonamiento Perceptivo), MT (Memoria de Trabajo) y VP (Velocidad de Procesamiento).

Como se puede comprobar en la **Tabla 7**, la media del CIT del conjunto de la muestra se situó en 79,72 puntos, con una desviación estándar de 16,06 (rango 45-108). En la **Tabla 7**, se incluyen también las medias, desviaciones estándar y rangos de los índices derivados de las escalas de Wechsler. Se puede observar que las medias de los índices CV, RP, y MT, se situaron entre 81 y 84 puntos. En cambio, el índice de VP presentó una media ligeramente superior situándose en 90,88 puntos.

Tabla 7. Descripción del CIT e índices de las escalas de Wechsler WISC-IV y WAIS-III

	n	M	SD	Rango
CIT (Cociente de Inteligencia Total)	71	79,72	16,06	45-108
Índice CV (Comprensión Verbal)	71	82,99	14,62	42-116
Índice RP (Razonamiento Perceptivo)	71	84,56	15,43	47-116
Índice MT (Memoria de Trabajo)	71	81,23	16,63	50-120
Índice VP (Velocidad de Procesamiento)	71	90,88	16,19	57-127

En la **Tabla 8**, se presentan los datos que hacen referencia a la clasificación del nivel de inteligencia según las puntuaciones obtenidas a partir del CIT, en el conjunto de la muestra de estudio.

Tabla 8. Clasificación de los resultados del CIT de las escalas de inteligencia de Wechsler en el conjunto de la muestra de pacientes con infección VIH y la distribución normal teórica de la población general

<u>Muestra total pacientes VIH</u>			
Clasificación CI Total	n	% Muestra	Curva Normal Teórica (%)
Muy superior (≥ 130)	0	0%	2.2%
Superior (120-129)	0	0%	6.7%
Media-alta (110-119)	0	0%	16.1%
Media (90-109)	24	34%	50.0%
Media-baja (80-89)	9	13%	16.1%
Límite (70-79)	25	35%	6.7%
Deficiencia intelectual (≤ 69)	13	18%	2.2%

Casi la mitad del conjunto de la muestra, un 47% (n=33) puntuaron dentro de un funcionamiento cognitivo medio o medio-bajo. Un 35% (n=25) se situaron en un funcionamiento cognitivo global límite, y un 18% (n=13) obtendrían puntuaciones que se situarían, según esta clasificación, en la deficiencia intelectual. A su vez, se constató que del total de la muestra de estudio, no hubo ningún caso en el que las puntuaciones del CIT se situaran en los rangos medio-altos o superiores.

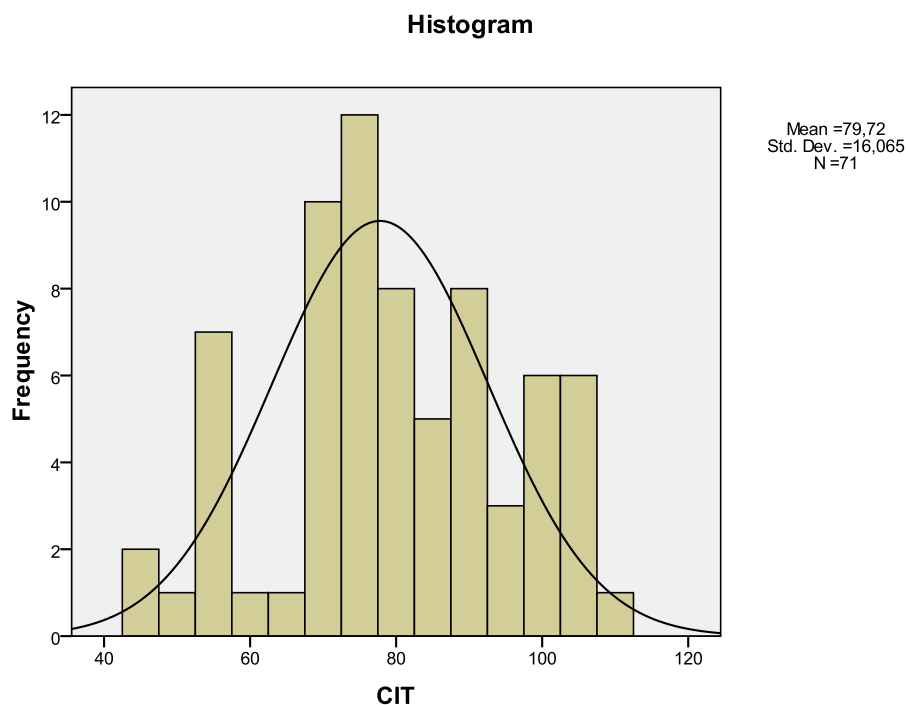
Además de clasificación de las puntuaciones del CIT, en la **Tabla 8** se muestra la comparación de las frecuencias, en porcentajes, entre la curva normal teórica y la muestra de estudio. Un 53% (n=48) del total de pacientes obtuvieron puntuaciones del CIT por debajo de 79 puntos versus el 8,9% del promedio de la población general. Un 13%

se situaron en puntuaciones de la franja media-baja frente a un 16,1% de la curva normal.

Un 34% puntuaron dentro de la franja media frente al 50% de la curva normal teórica.

En la **Figura 2**, se puede apreciar claramente la tendencia de la curva normal del CIT del conjunto de la muestra.

Figura 2. Histograma de la curva normal del CIT en la muestra de estudio

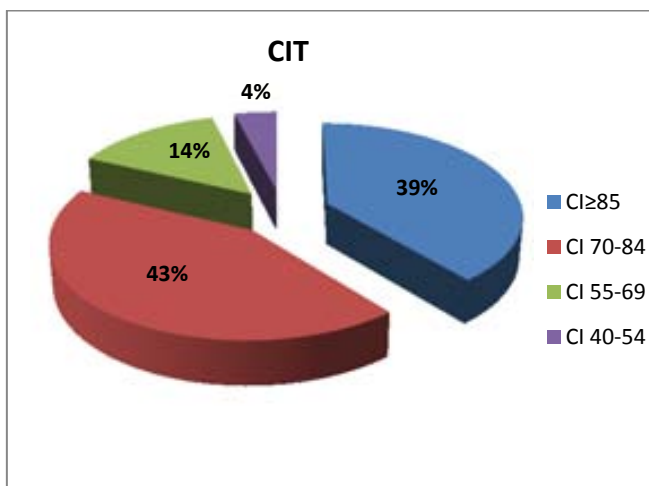


Se puede observar que si se superpusiera la curva de la distribución normal teórica con media de 100 sobre la curva de la muestra de estudio, se observaría que la tendencia de esta última se desplazaría hacia la izquierda de la curva normal teórica.

A su vez, si se tiene en cuenta la clasificación diagnóstica del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV, se obtendría que un 39% del total de la muestra se situaría dentro de la franja de la normalidad, un 43% dentro de la franja

límite, un 14% se situaría en puntuaciones correspondientes al retraso mental leve, y un 4% retraso mental moderado (ver **Figura 3**).

Figura 3. Porcentajes del CIT según la clasificación diagnóstica del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales del DSM-IV



4.2.2 Funcionamiento cognitivo específico en niños y adolescentes con infección VIH por transmisión vertical en el total de la muestra de estudio

En el siguiente apartado se describe el funcionamiento cognitivo específico del conjunto de pacientes incluidos en el estudio.

A continuación, en la **Tabla 9**, se presentan las medias, desviación estándar y rango de las puntuaciones obtenidas en las pruebas que evalúan las funciones cognitivas específicas en la muestra de estudio.

Tabla 9. Descripción de las medias, desviación estándar y rangos de las puntuaciones de las funciones cognitivas específicas

Función cognitiva	n	M	DE	Rango
Funciones mnésicas				
Memoria verbal a corto plazo	71	44,12	11,55	27-71
Memoria verbal a largo plazo	71	45,09	11,27	27-75
Reconocimiento verbal	71	48,48	6,48	27-60
Memoria visual a corto plazo	71	45,69	11,46	27-75
Memoria visual a largo plazo	71	44,89	11,33	27-75
Reconocimiento visual	71	54,31	13,22	27-80
Funciones lingüísticas				
Nivel de vocabulario	71	39,65*	8,27	23-60
Comprensión de vocabulario	71	34,65*	9,06	25-60
Fluidez semántica	71	45,16	10,59	22-75
Funciones visoconstructivas				
Habilidad visoconstructiva	71	44,70	10,07	22-63
Funciones motrices				
Velocidad motriz mano dominante	65	37,86*	9,85	20-59
Velocidad motriz mano no dominante	65	37,30*	9,74	20-59
Velocidad motriz ambas manos	65	37,23*	9,28	20-59

Coordinación motriz fina	65	31,30*	8,73	13-55
Velocidad visomotriz	65	43,26	9,87	20-67
Atención				
Capacidad de la atención	71	40,48	8,61	25-63
Atención mantenida	71	40,42	10,59	25-85
Atención selectiva	71	43,74	13,15	20-70
Funciones ejecutivas				
Memoria de trabajo	71	41,12	7,27	25-56
Flexibilidad cognitiva	61	40,78	13,41	20-75
Razonamiento verbal abstracto	71	39,23*	9,14	20-63
Razonamiento visual abstracto	71	40,20	8,94	20-60
Fluencia fonológica	71	34,68*	8,74	20-55
Capacidad de inhibición	60	40,43	8,72	20-67
Planificación visoespacial	71	45,04	8,59	27-75
Planificación y resolución problemas	57	44,14	9,27	28-71
Eficiencia en la resolución problemas	57	41,28	11,36	22-63

* Medias con una PT<40

Se puede comprobar que las medias inferiores a una puntuación PT<40, corresponden principalmente a las funciones motrices, funciones lingüísticas y funciones ejecutivas. Más específicamente, en las funciones motrices se halla la velocidad motriz y la coordinación motriz fina; en las funciones lingüísticas se encuentra el nivel de vocabulario y la comprensión de vocabulario; y en funciones ejecutivas se hallan la fluencia fonológica y el razonamiento verbal abstracto.

4.2.3 Descripción de déficits cognitivos específicos en el grupo de pacientes según su funcionamiento cognitivo global

Con el fin de poder describir y analizar las funciones cognitivas específicas según el funcionamiento cognitivo global, se ha dividido en dos grupos la muestra de estudio, a partir del CIT. De tal forma, se ha seleccionado como punto de corte una puntuación mayor o igual que 80 en el CIT, como medida representativa de un funcionamiento cognitivo global considerado dentro de los límites normales (Lezak MD, 2004), y una puntuación menor de 80 como un funcionamiento cognitivo global disminuido.

4.2.3.1 Descripción de las funciones cognitivas específicas en el grupo de pacientes con un CIT ≥ 80

Del total de la muestra, 33 pacientes (47%), obtuvieron una puntuación en el CIT ≥ 80 .

Como se puede comprobar en la **Tabla 10**, se ha clasificado en tres categorías las puntuaciones obtenidas en las áreas cognitivas evaluadas. Se ha considerado como “normal” las puntuaciones con una PT ≥ 40 ; “leve alteración” puntuaciones con una PT entre 39-30; y “moderadamente alterado” a puntuaciones PT ≤ 29 . En la **Tabla 10** se resumen las frecuencias en porcentaje de las puntuaciones obtenidas en las funciones cognitivas específicas evaluadas en este grupo.

Tabla 10. Frecuencias de las puntuaciones obtenidas en las pruebas cognitivas específicas en el grupo de pacientes con un CIT \geq 80

Función cognitiva	n	Normal	Leve alteración	Moderadamente Alterado
Funciones mnésicas				
Memoria verbal a corto plazo	30	77%	20%	3%
Memoria verbal a largo plazo	30	87%	13%	0%
Reconocimiento verbal	30	90%	7%	3%
Memoria visual a corto plazo	33	97%	0%	3%
Memoria visual a largo plazo	33	91%	6%	3%
Reconocimiento visual	33	97%	3%	0%
Funciones lingüísticas				
Nivel de vocabulario	30	90%	10%	0%
Comprensión de vocabulario	31	52%	29%	19%
Fluencia semántica	32	91%	9%	0%
Funciones visoconstructivas				
Habilidad visoconstructiva	33	91%	9%	0%
Funciones motrices				
Velocidad motriz mano dominante	30	60%	23%	17%
Velocidad motriz mano no dominante	30	50%	30%	20%
Velocidad ambas manos	30	60%	30%	10%
Coordinación motriz fina	30	17%	53%	30%
Velocidad visomotriz	30	97%	3%	0%
Atención				
Capacidad de la atención	32	81%	16%	3%
Atención mantenida	33	61%	36%	3%
Atención selectiva	29	90%	10%	0%

Funciones ejecutivas				
Memoria de trabajo	32	75%	25%	0%
Flexibilidad cognitiva	28	75%	18%	7%
Razonamiento verbal abstracto	30	80%	20%	0%
Razonamiento visual abstracto	30	83%	17%	0%
Fluencia fonológica	33	55%	21%	24%
Capacidad de inhibición	29	72%	24%	4%
Planificación visoespacial	33	79%	18%	3%
Planificación y resolución problemas	28	79%	21%	0%
Eficiencia resolución problemas	28	57%	29%	14%

De los resultados obtenidos, se puede apreciar que el grupo de pacientes que obtuvieron un nivel de funcionamiento cognitivo global considerado dentro de los límites normales ($CIT \geq 80$), presentaron déficits o alteración en alguna de las funciones cognitivas específicas evaluadas. Las funciones cognitivas específicas mayormente comprometidas en este grupo de pacientes serían principalmente: funciones atencionales (capacidad de la atención, atención mantenida y atención alternante), funciones ejecutivas (memoria de trabajo, fluencia fonológica, flexibilidad cognitiva, inhibición cognitiva, planificación visoespacial, planificación y resolución de problemas, eficiencia en la resolución de problemas), funciones motrices (velocidad y coordinación motriz fina), funciones lingüísticas (comprensión de vocabulario) y funciones mnésicas (memoria verbal a corto plazo).

4.2.3.2 Descripción de las funciones cognitivas específicas en el grupo de pacientes con un CIT<80

Del conjunto de la muestra, 38 pacientes (53%), obtuvieron una puntuación en el CIT<80. Tal como se ha descrito en el punto anterior, en la **Tabla 11** se presenta las frecuencias de los resultados en las pruebas que miden funciones cognitivas específicas para este grupo de pacientes.

Tabla 11. Frecuencias de las puntuaciones obtenidas en las pruebas cognitivas específicas en el grupo de pacientes con un CIT<80

Función cognitiva	n	Normal	Leve alteración	Moderadamente alterado
Funciones mnésicas				
Memoria verbal a corto plazo	35	54%	29%	17%
Memoria verbal a largo plazo	35	51%	31%	17%
Reconocimiento verbal	35	83%	17%	-
Memoria visual a corto plazo	38	60%	8%	32%
Memoria visual a largo plazo	38	55%	13%	32%
Reconocimiento visual	38	87%	3%	10%
Funciones lingüísticas				
Nivel de vocabulario	35	23%	63%	14%
Comprensión de vocabulario	35	11%	20%	69%
Fluencia semántica	38	55%	37%	8%
Funciones visoconstructivas				
Habilidad visoconstructiva	38	60%	16%	24%
Funciones motrices				
Velocidad motriz mano dominante	34	32%	38%	30%

Velocidad motriz mano no dominante	34	35%	35%	30%
Velocidad ambas manos	34	24%	47%	29%
Coordinación motriz fina	34	12%	35%	53%
Velocidad visomotriz	35	49%	34%	17%
Atención				
Capacidad de la atención	37	43%	41%	16%
Atención mantenida	38	32%	47%	21%
Atención selectiva	34	44%	25%	31%
Funciones ejecutivas				
Memoria de trabajo	37	38%	49%	13%
Flexibilidad cognitiva	26	15%	54%	31%
Razonamiento verbal abstracto	35	31%	46%	23%
Razonamiento visual abstracto	35	29%	54%	17%
Fluencia fonológica	38	8%	45%	47%
Capacidad de inhibición	31	36%	48%	16%
Planificación visoespacial	38	63%	34%	3%
Planificación y resolución problemas	29	62%	35%	3%
Eficiencia resolución problemas	29	45%	24%	31%

Se puede observar que la totalidad de funciones cognitivas específicas se encuentran comprometidas en el grupo de pacientes con un funcionamiento cognitivo global disminuido.

4.2.3.3 Comparación de los resultados obtenidos en las funciones cognitivas específicas según el funcionamiento cognitivo global

En la **Tabla 12** se presentan las medias, desviación estándar, intervalo de confianza (IC) y los rangos del grupo de pacientes con un $CIT \geq 80$ y del grupo de pacientes con un $CIT < 80$.

Como era de esperar, las medias del grupo de pacientes con un $CIT < 80$, son claramente inferiores respecto a las medias del grupo de pacientes con un $CIT \geq 80$ en la totalidad de las áreas específicas evaluadas.

Tabla 12. Descripción de las medias, desviaciones típicas, IC, y rangos del grupo CIT<80 y el grupo CIT≥80

Funciones cognitivas específicas	Grupos	n	Media	Desviación Estándar	Intervalo de confianza (95%)		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Funciones mnésicas								
Memoria verbal a corto plazo	CIT≥80	30	48,83	11,76	44,44	53,23	27	71
	CIT<80	35	40,09	9,85	36,70	43,47	27	60
Memoria visual a corto plazo	CIT≥80	30	50,10	11,02	45,98	54,22	30	75
	CIT<80	35	40,80	9,72	37,46	44,14	27	60
Reconocimiento verbal	CIT≥80	30	48,83	6,48	46,41	51,25	27	60
	CIT<80	35	48,17	6,56	45,92	50,43	35	60
Memoria visual a corto plazo	CIT≥80	33	51,70	9,05	48,49	54,91	27	75
	CIT<80	38	40,47	10,84	36,91	44,04	27	63
Memoria visual a largo plazo	CIT≥80	33	50,24	9,38	46,92	53,57	27	75
	CIT<80	38	40,24	10,92	36,65	43,83	27	63
Reconocimiento visual	CIT≥80	33	57,15	11,92	52,93	61,38	30	80
	CIT<80	38	51,84	13,95	47,26	56,43	27	75
Funciones lingüísticas								
Nivel de vocabulario	CIT≥80	30	45,70	6,10	43,42	47,98	37	60
	CIT<80	35	34,46	6,09	32,37	36,55	23	50
Comprensión de vocabulario	CIT≥80	31	39,84	9,73	36,27	43,41	25	60
	CIT<80	35	30,06	5,23	28,26	31,85	25	46

Fluidez semántica	CIT≥80	32	50,41	9,88	46,85	53,97	35	75
	CIT<80	38	40,74	9,15	37,73	43,75	22	62
Funciones visconstruktivas								
Habilidad visoconstruktiva	CIT≥80	33	49,79	7,90	46,99	52,59	35	63
	CIT<80	38	40,29	9,74	37,09	43,49	22	59
Funciones motrices								
Velocidad motriz mano dominante	CIT≥80	30	40,47	11,14	36,31	44,63	20	59
	CIT<80	34	35,56	8,04	32,75	38,36	20	53
Velocidad motriz mano no dominante	CIT≥80	30	38,73	10,77	34,71	42,75	20	59
	CIT<80	34	36,03	8,72	32,99	39,07	21	53
Velocidad ambas manos	CIT≥80	30	40,77	9,80	37,11	44,43	20	59
	CIT<80	34	34,12	7,66	31,44	36,79	21	53
Coordinación motriz fina	CIT≥80	30	32,87	8,83	29,57	36,16	13	50
	CIT<80	34	29,91	8,54	26,93	32,89	20	55
Velocidad visomotriz	CIT≥80	30	50,00	6,84	47,44	52,56	37	67
	CIT<80	35	37,49	8,31	34,63	40,34	20	57
Atención								
Capacidad de la atención	CIT≥80	32	45,00	7,98	42,12	47,88	27	63
	CIT<80	37	36,57	7,16	34,18	38,95	25	50
Atención mantenida	CIT≥80	33	43,76	9,64	40,34	47,18	28	67
	CIT<80	38	37,53	10,64	34,03	41,02	25	85
Atención selectiva	CIT≥80	29	52,69	9,49	49,08	56,30	37	70

	CIT<80	32	35,63	10,51	31,83	39,42	20	54
Funciones ejecutivas								
Memoria de trabajo	CIT≥80	32	44,31	6,11	42,11	46,51	32	56
	CIT<80	37	38,35	7,13	35,98	40,73	25	55
Flexibilidad cognitiva	CIT≥80	28	47,89	12,78	42,94	52,85	20	75
	CIT<80	26	33,12	9,33	29,35	36,88	20	53
Razonamiento verbal abstracto	CIT≥80	30	45,00	7,42	42,23	47,77	34	63
	CIT<80	35	34,29	7,49	31,71	36,86	20	47
Razonamiento visual abstracto	CIT≥80	30	45,83	7,37	43,08	48,58	30	60
	CIT<80	35	35,37	7,24	32,89	37,86	20	50
Fluencia fonológica	CIT≥80	33	38,58	9,70	35,14	42,01	20	55
	CIT<80	38	31,29	6,16	29,27	33,31	20	46
Inhibición	CIT≥80	29	44,41	8,87	41,04	47,79	20	67
	CIT<80	31	36,71	6,82	34,21	39,21	24	50
Planificación visoespacial	CIT≥80	33	47,64	9,31	44,34	50,94	27	75
	CIT<80	38	42,79	7,32	40,38	45,20	27	57
Planificación y resolución de problemas	CIT≥80	28	46,50	9,65	42,76	50,24	31	71
	CIT<80	29	41,86	8,44	38,65	45,07	28	65
Eficiencia en la resolución de problemas	CIT≥80	28	44,46	11,22	40,11	48,82	22	63
	CIT<80	29	38,21	10,81	34,09	42,32	23	58

4.2.4 *Encefalopatía asociada al VIH*

Del total de la muestra, únicamente 8 pacientes (11%) cumplían criterios de encefalopatía asociada al VIH, la mitad de ellos cumplían criterios que correspondían a un cuadro de encefalopatía progresiva y la otra mitad a un cuadro de encefalopatía estática. Todos los pacientes de este grupo habían iniciado tratamiento antirretroviral después de presentar las manifestaciones neurológicas, y nunca antes del 6º mes de vida.

Al ser un número reducido de la muestra, hemos descrito individualmente los resultados obtenidos en las pruebas que valoran tanto el funcionamiento cognitivo global como el funcionamiento cognitivo específico, evidenciándose diferencias importantes dependiendo del subtipo del cuadro encefalopático.

En el subgrupo con un cuadro de encefalopatía estática, hemos hallado que la totalidad de los pacientes obtenían puntuaciones del CIT que oscilaban entre 48 y 71 puntos, lo cual correspondería entre -2 y -3 desviaciones por debajo del promedio teórico.

En cuanto al subgrupo de pacientes con criterios de encefalopatía progresiva, encontramos resultados heterogéneos en sus puntuaciones. Dos de los pacientes presentaron un funcionamiento cognitivo global dentro de la normalidad, pero con déficits cognitivos específicos. Las funciones cognitivas específicas alteradas hacen referencia a la atención y funciones ejecutivas y funciones motrices, específicamente a la velocidad y coordinación motriz fina. En el tercero, existían discrepancias significativas en el funcionamiento de los índices principales del WISC-IV, puntuando dentro de la normalidad en el índice de razonamiento perceptivo (RP), o inteligencia

no verbal. Además de déficits observados en velocidad y coordinación motriz fina, en atención y funciones ejecutivas, y en funciones lingüísticas.

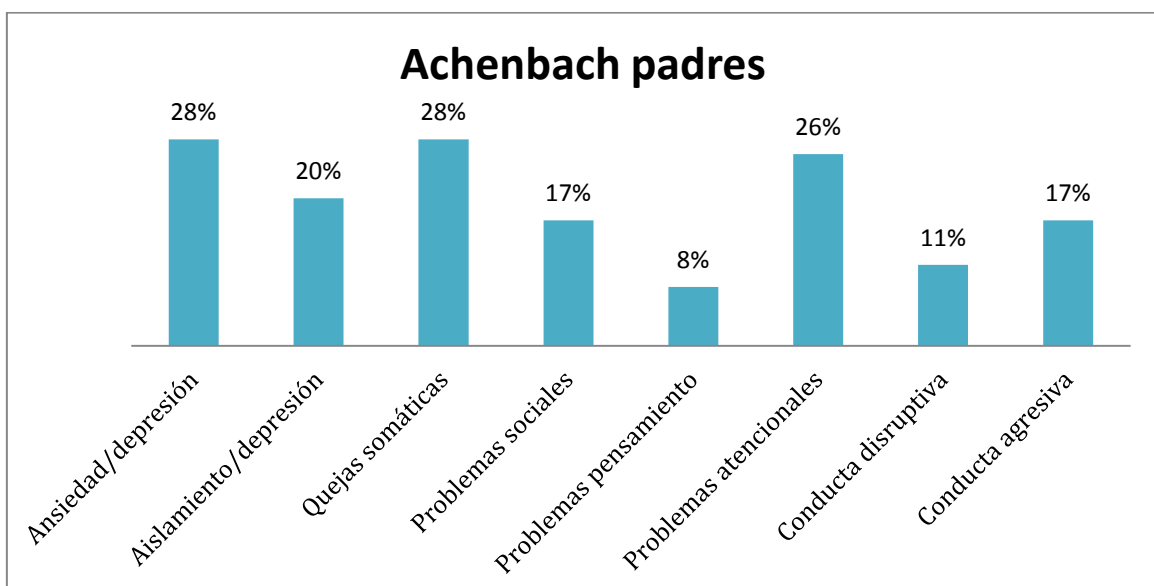
Solo uno de ellos obtuvo un CIT de 56 puntos, correspondientes a -3 desviaciones por debajo del promedio teórico.

4.2.5 Descripción de problemas emocionales y conductuales

- Descripción de problemas emocionales y conductuales según padres o tutores

Se obtuvieron un total de 35/60 cuestionarios de Achenbach (CBCL) para padres o tutores, debidamente cumplimentados, de los cuales el 28% referían problemas relacionados con la ansiedad y la depresión, el 20% problemas de aislamiento/depresión, el 28% quejas somáticas, el 17% problemas sociales, el 8% de problemas de pensamiento, un 26% de problemas atencionales, el 11% de problemas de conducta disruptiva y el 17% de problemas de conducta agresiva (**Figura 4**).

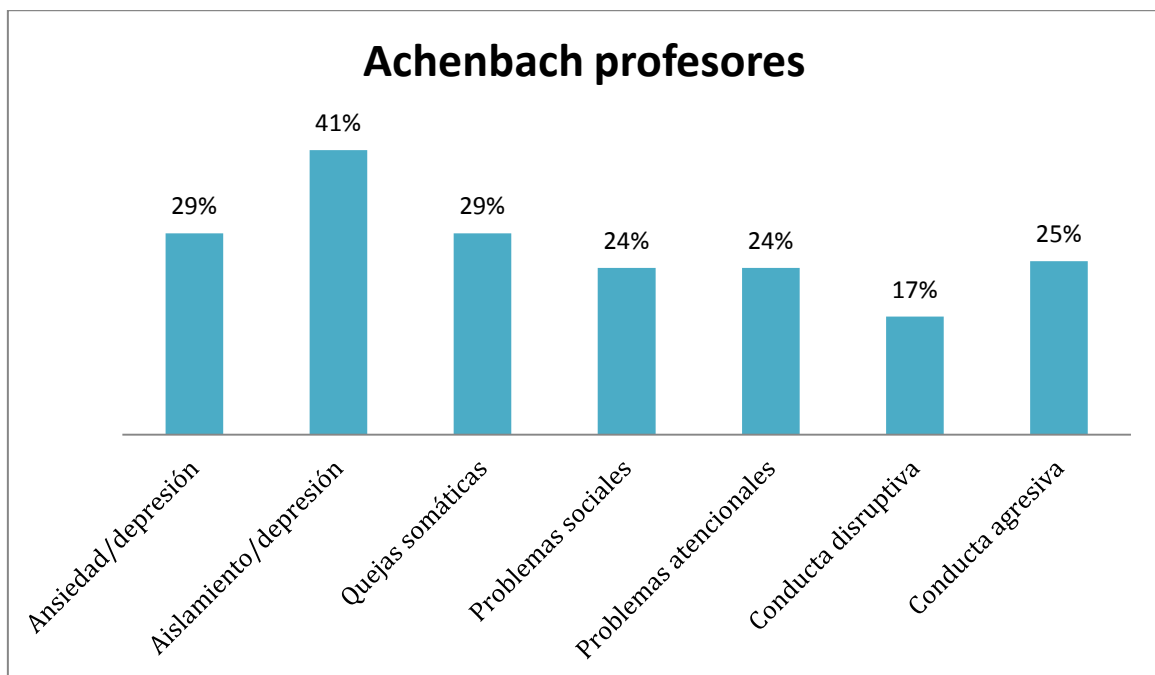
Figura 4. Descripción de los resultados obtenidos del cuestionario conductual de Achenbach para padres



- Descripción de problemas emocionales y conductuales según profesores

Se obtuvieron un total de 17/60 cuestionarios de Achenbach del formato (TFR) para profesores debidamente cumplimentados, de los cuales el 29% referían problemas relacionados con la ansiedad/depresión, el 41% problemas de aislamiento/depresión, el 29% quejas somáticas, el 24% problemas sociales, el 24% problemas atencionales, el 17% problemas de conducta disruptiva y el 25% problemas de conducta agresiva (Figura 5).

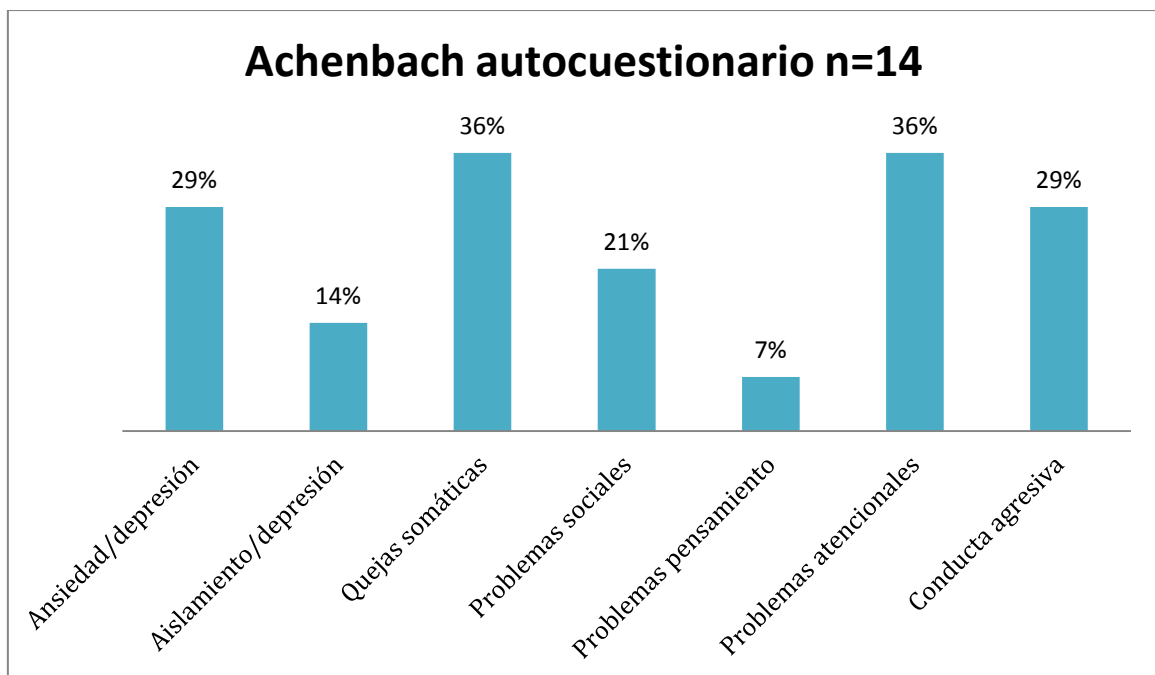
Figura 5. Descripción de los resultados obtenidos del cuestionario conductual de Achenbach para profesores



- Descripción de problemas emocionales y conductuales según el adolescente

Se obtuvieron un total de 14/42 cuestionarios de Achenbach del formato (YSR) para adolescentes, de los cuales el 29% referían problemas de ansiedad/depresión, el 14% problemas de aislamiento/depresión, el 36% quejas somáticas, el 21% problemas sociales, el 7% problemas de pensamiento, el 36% problemas atencionales, y el 29% problemas de conducta agresiva (**Figura 6**).

Figura 6. Descripción de los resultados obtenidos del cuestionario conductual de Achenbach para adolescentes



4.3 Descripción y comparación del funcionamiento neurocognitivo tanto global como específico entre los niños nacidos en la era pre-TARGA versus los niños nacidos en la era TARGA

Los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA), estuvieron disponibles en nuestro país a partir del año 1998. Los niños nacidos al final de la década de los 90, pudieron beneficiarse del efecto terapéutico asociado a la terapia combinada.

Con el fin de describir y comparar el funcionamiento neurocognitivo de los niños nacidos en la era anterior a la disponibilidad del TARGA y los niños nacidos después, se ha dividido la muestra total de estudio en dos grupos.

Al distribuir el total de la muestra en dos grupos, según la posibilidad de disponer o no del tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA), se obtuvo que el mayor número de niños un 73% (n=52), pertenecían al grupo de niños nacidos en la era pre-TARGA, y un 27% (n=19) del total de la muestra total pertenecía al grupo de niños nacidos posteriormente.

4.3.1 Descripción y comparación de las funciones cognitivas globales en los niños nacidos en la era pre-TARGA versus los niños nacidos en la era TARGA

Al analizar y comparar el funcionamiento cognitivo global de ambos grupos, se observan diferencias entre el grupo de niños en la era pre-TARGA y el grupo de niños nacidos en la era post-TARGA o TARGA.

En la **Tabla 13**, se describe la media y desviación estándar de las puntuaciones del CIT de ambos grupos. De tal forma en el grupo pre-TARGA, las puntuaciones del CIT se

sitúan en la franja límite ($78,56 \pm 17,08$), y en el grupo TARGA, en cambio, las puntuaciones se sitúan en la franja medio-baja ($82,89 \pm 12,74$). En cuanto a los índices de las escalas, las puntuaciones en ambos grupos se sitúan en el rango medio-bajo. En general, las medias de las puntuaciones en el grupo de niños nacidos anterior a la era de las terapias combinadas, en comparación a los niños que se beneficiaron de las terapias de gran actividad desde el nacimiento, son ligeramente inferiores.

Aun siendo las medias ligeramente superiores en el grupo de niños nacidos en la era TARGA, no se revelan diferencias estadísticamente significativas ni en los resultados del CIT, ni en los índices derivados de las escalas de Wechsler. (Ver **Tabla 13**).

Tabla 13. Descripción y comparación del funcionamiento cognitivo global entre el grupo de niños de la era pre-TARGA y el grupo de niños de la era TARGA

Funcionamiento cognitivo global	Grupo	N	Media	Desviación Estándar	Intervalo de confianza (95%)		Mínimo	Máximo	p-valor (t)
					Límite inferior	Límite superior			
CIT	pre-TARGA	52	78,56	17,08	73,80	83,31	45	108	,317
	TARGA	19	82,89	12,74	76,75	89,04	55	103	
Índice CV	pre-TARGA	52	82,10	15,40	77,81	86,38	42	116	,400
	TARGA	19	85,42	12,32	79,48	91,36	65	114	
Índice RP	pre-TARGA	52	83,63	17,00	78,90	88,37	47	116	,405
	TARGA	19	87,11	9,88	82,34	91,87	71	103	
Índice MT	pre-TARGA	46	79,93	16,71	74,97	84,90	50	114	,332
	TARGA	19	84,37	16,459	76,44	92,30	57	120	
Índice VP	pre-TARGA	46	89,24	17,223	84,12	94,35	57	127	,207
	TARGA	19	94,84	12,963	88,59	101,09	70	117	

Prueba t de Student; ^a p <0,05, ^b p <0,01

4.3.2 Descripción y comparación de las funciones cognitivas específicas en los niños nacidos en la era pre-TARGA y los niños nacidos en la era TARGA

En cuanto a las funciones cognitivas específicas, los resultados de la **Tabla 14** muestran las medias, desviaciones estándar, intervalo de confianza y rangos de ambos grupos.

Si se describe las medias de ambos grupos por separado, observamos que en el grupo pre-TARGA las medias de las funciones lingüísticas (nivel de vocabulario y comprensión de vocabulario), las funciones motrices (velocidad y coordinación motriz fina), funciones atencionales (atención mantenida) y funciones ejecutivas (flexibilidad cognitiva, fluencia fonológica, y capacidad de inhibición); son inferiores a una puntuación de 40.

En el grupo de pacientes que se beneficiaron del tratamiento combinado, por el contrario, observamos medias por debajo de 40 en funciones lingüísticas (comprensión de vocabulario), funciones motrices (velocidad y coordinación motriz fina) y en funciones ejecutivas, únicamente en fluencia fonológica.

Con el fin de comparar las funciones específicas en ambos grupos, se ha realizado un contraste de medias a partir de la prueba de *t* de Student para muestras independientes, y en los caso de no normalidad, se ha aplicado la prueba U de Mann-Whitney.

Como se puede comprobar en la **Tabla 14**, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las funciones motrices: en coordinación motriz fina ($p < 0,002$); y en funciones ejecutivas: en flexibilidad cognitiva ($p < 0,029$), razonamiento visual abstracto ($p < 0,013$), fluencia fonológica ($p < 0,019$), capacidad de inhibición ($p < 0,001$), y planificación visoespacial ($p < 0,001$). Estas diferencias estadísticamente

significativas, resultaron a favor del grupo de niños nacidos en la era TARGA. En el resto de funciones cognitivas específicas no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, aun siendo las medias del grupo de niños en la era TARGA ligeramente superiores a las del grupo de niños nacidos en la era pre-TARGA (Ver **Tabla 14**).

Tabla 14. Descripción y comparación del funcionamiento cognitivo específico entre el grupo de niños de la era pre-TARGA y el grupo de niños de la era TARGA

Función cognitiva específica	Grupos	N	Media	Desviación Estándar	Intervalo de confianza (95%)		Mínimo	Máximo	p-valor (t)*
					Límite inferior	Límite superior			
Funciones mnésicas									
Memoria verbal a corto plazo	pre-TARGA	46	43,70	11,374	40,32	47,07	27	71	,646
	TARGA	19	45,16	12,240	39,26	51,06	28	67	
Memoria verbal a largo plazo	pre-TARGA	46	44,89	11,468	41,49	48,30	27	75	,825
	TARGA	19	45,58	11,077	40,24	50,92	27	65	
Reconocimiento verbal	pre-TARGA	46	48,13	7,470	45,91	50,35	27	60	,838
	TARGA	19	49,32	2,982	47,88	50,75	37	50	
Memoria visual a corto plazo	pre-TARGA	52	45,40	12,051	42,05	48,76	27	75	,730
	TARGA	19	46,47	9,918	41,69	51,25	28	63	
Memoria visual a largo plazo	pre-TARGA	52	44,44	11,609	41,21	47,67	27	75	,588
	TARGA	19	46,11	10,759	40,92	51,29	28	63	
Reconocimiento visual	pre-TARGA	52	55,62	12,243	52,21	59,02	27	75	,798
	TARGA	19	50,74	15,391	43,32	58,15	27	80	
Funciones lingüísticas									
Nivel de vocabulario	pre-TARGA	46	39,37	8,122	36,96	41,78	23	60	,678
	TARGA	19	40,32	8,820	36,06	44,57	27	57	
Comprensión vocabulario	pre-TARGA	47	34,02	9,230	31,31	36,73	25	60	,342*
	TARGA	19	36,21	8,683	32,03	40,40	25	51	

Fluidez semántica	pre-TARGA	51	44,37	9,338	41,75	47,00	22	62	,314
	TARGA	19	47,26	13,482	40,77	53,76	30	75	
Funciones visoconstructivas									
Habilidad visoconstructiva	pre-TARGA	52	44,98	10,325	42,11	47,86	22	63	,705
	TARGA	19	43,95	9,565	39,34	48,56	27	63	
Funciones motrices									
Velocidad motriz mano dominante	pre-TARGA	45	37,22	9,968	34,23	40,22	20	59	,430
	TARGA	19	39,37	9,668	34,71	44,03	20	57	
Velocidad motriz mano no dominante	pre-TARGA	45	35,84	9,784	32,91	38,78	21	59	,066
	TARGA	19	40,74	8,987	36,41	45,07	20	55	
Velocidad ambas manos	pre-TARGA	45	36,89	9,403	34,06	39,71	21	59	,650
	TARGA	19	38,05	9,186	33,63	42,48	20	55	
Coordinación motriz fina	pre-TARGA	45	28,89	8,843	26,23	31,55	13	55	,001 ^{b*}
	TARGA	19	37,00	5,196	34,50	39,50	27	50	
Velocidad visomotriz	pre-TARGA	46	41,91	9,991	38,95	44,88	20	60	,087
	TARGA	19	46,53	8,996	42,19	50,86	30	67	
Atención									
Capacidad de la atención	pre-TARGA	50	40,10	8,851	37,58	42,62	25	63	,558
	TARGA	19	41,47	8,085	37,58	45,37	27	57	
Atención mantenida	pre-TARGA	52	38,96	9,499	36,32	41,61	25	67	,054
	TARGA	19	44,42	12,554	38,37	50,47	28	85	
Atención selectiva	pre-TARGA	44	42,20	12,476	38,41	46,00	20	70	,144

	TARGA	17	47,71	14,391	40,31	55,10	20	63
Funciones ejecutivas								
Memoria de trabajo	pre-TARGA	50	41,14	7,838	38,91	43,37	25	55 ,965
	TARGA	19	41,05	5,701	38,31	43,80	31	56
Flexibilidad cognitiva	pre-TARGA	41	38,54	13,561	34,26	42,82	20	75 ,028 ^a
	TARGA	13	47,85	10,487	41,51	54,18	29	64
Razonamiento verbal abstracto	pre-TARGA	46	39,07	9,721	36,18	41,95	20	57 ,822
	TARGA	19	39,63	7,819	35,86	43,40	30	63
Razonamiento visual abstracto	pre-TARGA	46	38,43	9,042	35,75	41,12	20	60 ,012 ^a
	TARGA	19	44,47	7,275	40,97	47,98	30	57
Fluencia fonológica	pre-TARGA	52	33,21	8,486	30,85	35,57	20	55 ,018 ^a
	TARGA	19	38,68	8,367	34,65	42,72	27	53
Capacidad de inhibición	pre-TARGA	46	38,35	8,483	35,83	40,87	20	67 ,0001 ^b
	TARGA	14	47,29	5,497	44,11	50,46	38	57
Planificación visoespacial	pre-TARGA	52	42,40	7,892	40,21	44,60	27	57 ,0001 ^{b*}
	TARGA	19	52,26	5,971	49,39	55,14	50	75
Planificación y resolución de problemas	pre-TARGA	43	44,02	10,075	40,92	47,12	28	71 ,869
	TARGA	14	44,50	6,490	40,75	48,25	35	54
Eficiencia en la resolución de problemas	pre-TARGA	43	41,33	12,011	37,63	45,02	22	63 ,959
	TARGA	14	41,14	9,502	35,66	46,63	25	55

Prueba *t* de Student, y * prueba U de Mann-Whitney, ^a p <0,05, ^b p <0,01

4.4 Descripción y comparación del funcionamiento neurocognitivo tanto global como específico entre los niños expuestos durante la gestación a drogas por vía parenteral versus los niños no expuestos a drogas por vía parenteral durante la gestación

Un 37% del total de niños que componen la muestra de estudio, estuvieron expuestos al efecto de drogas (opiáceos) administradas por vía parenteral.

Con el fin de evaluar el efecto teratógeno de las drogas en el feto, se ha dividido en dos grupos la muestra de estudio según el criterio de exposición a drogas vía parenteral durante la gestación o la no exposición a drogas durante el embarazo. El grupo de niños y adolescentes que no estuvieron expuestos a las drogas forman el 63% del total (n=45), el resto un 37% (n=26) estuvieron expuestos a drogas vía parenteral.

4.4.1 Descripción y comparación del funcionamiento cognitivo global en los niños expuestos a drogas vía parenteral durante la gestación versus los niños no expuestos a drogas vía parenteral

Al analizar y comparar el funcionamiento cognitivo global de ambos grupos, se observan diferencias entre el grupo de niños expuestos a drogas y el grupo de niños no expuestos.

En la **Tabla 15**, se describe la media y desviación estándar de las puntuaciones del CIT de ambos grupos, expuestos y no expuestos a drogas vía parenteral. Se puede observar que el grupo de niños no expuestos a drogas por vía parenteral obtienen una

puntuación media del CIT dentro de la franja normal-baja ($82,09 \pm 16,88$), mientras que el grupo de niños expuestos durante la gestación a drogas vía parenteral obtienen resultados inferiores en el CIT, dichos resultados pertenecen a la franja límite ($75,62 \pm 13,90$).

A su vez, en el grupo de niños expuestos a drogas, los índices de Comprensión Verbal (CV) y Memoria de Trabajo (MT), se sitúan dentro de la franja límite y el índice de Razonamiento Perceptivo (RP) y Velocidad de Procesamiento (VP), puntuarían dentro de la franja normal-baja. En cambio, en el grupo de niños no expuestos a drogas durante la gestación, todos los índices se sitúan en puntuaciones dentro de la franja normal-baja, a excepción del índice de Velocidad de Procesamiento cuya media se sitúa dentro de la franja normal ($92,07 \pm 16,21$).

Aunque las medias del CIT fueron ligeramente superiores en el grupo de niños no expuestos a drogas respecto al grupo de niños expuestos, al compararlos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Ver **Tabla 15**). Los mismos resultados se objetivaron para los índices de CV, RP, MT y VP.

Tabla 15. Descripción y comparación del funcionamiento cognitivo global entre el grupo de niños expuestos a drogas vía parenteral durante la gestación y el grupo de niños no expuestos a drogas vía parenteral durante la gestación

Funcionamiento cognitivo global	Grupos	N	Media	Desviación Estándar	Intervalo de confianza (95%)		Mínimo	Máximo	p valor (t)
					Límite inferior	Límite superior			
CIT	No exposición	45	82,09	16,88	77,02	87,16	45	108	,102
	Exposición	26	75,62	13,90	70,00	81,23	48	107	
Índice CV	No exposición	45	85,09	14,51	80,73	89,45	55	116	,112
	Exposición	26	79,35	14,36	73,54	85,15	42	103	
Índice RP	No exposición	45	85,89	15,41	81,26	90,52	47	112	,345
	Exposición	26	82,27	15,50	76,01	88,53	47	116	
Índice MIT	No exposición	42	83,38	18,23	77,70	89,06	50	120	,161
	Exposición	23	77,30	12,67	71,82	82,79	55	99	
Índice VP	No exposición	42	92,07	16,21	87,02	97,12	57	127	,426
	Exposición	23	88,70	16,30	81,64	95,75	64	120	

Prueba t de Student; ^a p <0,05, ^b p <0,01

4.4.2 Descripción y comparación del funcionamiento cognitivo específico en los niños expuestos a drogas vía parenteral durante la gestación y los niños no expuestos a drogas vía parenteral

En la siguiente tabla se muestra la descriptiva de los resultados obtenidos en ambos grupos para las funciones cognitivas específicas. Específicamente se obtienen las medias, desviaciones estándar, intervalo de confianza y rangos de ambos grupos.

En el grupo de niños no expuestos a drogas vía parenteral se obtienen medias inferiores a 40 en funciones lingüísticas (nivel de vocabulario y comprensión de vocabulario), funciones motrices (velocidad motriz y coordinación motriz fina), y funciones ejecutivas (fluencia fonológica). Se puede objetivar que las medias del nivel de vocabulario, de la velocidad motriz de la mano dominante, no dominante y ambas, se encuentran rozando el valor de 40.

En cambio, para el grupo de niños expuestos a drogas vía parenteral se obtienen medias por debajo del valor 40 en: funciones lingüísticas (nivel de vocabulario y comprensión de vocabulario), funciones motrices (velocidad y coordinación motriz fina), funciones atencionales (capacidad de la atención, atención mantenida y selectiva) y funciones ejecutivas (flexibilidad cognitiva, fluencia fonológica y capacidad de inhibición).

Para la comparación de medias se utilizó de nuevo la prueba de *t* de Student para muestras independientes, y en los caso de no normalidad, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney.

Tal y como se refleja en la **Tabla 16**, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las medidas de funciones mnésicas específicamente en memoria

verbal a corto plazo ($p < 0,037$) y memoria verbal a largo plazo ($p < 0,038$). En funciones lingüísticas, específicamente en la fluidez semántica en la que encontramos diferencia leve pero estadísticamente significativa ($p < 0,05$). En funciones motrices, en velocidad de la mano no dominante ($p < 0,007$), en ambas manos ($p < 0,024$) y en coordinación motriz fina ($p < 0,001$). En funciones ejecutivas, en fluencia fonológica ($p < 0,044$). Estas diferencias estadísticamente significativas, resultaron a favor de los niños que no estuvieron expuestos al efecto de las drogas consumidas vía parenteral por sus madres durante la gestación.

Tabla 16. Descripción y comparación del funcionamiento cognitivo específico entre el grupo de niños expuestos a drogas vía parenteral durante la gestación y el grupo de niños no expuestos a drogas vía parenteral durante la gestación

Función cognitiva	Grupos	N	Media	Desviación Estándar	Intervalo de confianza (95%)		Mínimo	Máximo	p-valor (t) *
					Límite inferior	Límite superior			
Funciones mnésicas									
Memoria verbal a corto plazo	No exposición	42	46,33	11,68	42,69	49,97	27	71	,036 ^a
	Exposición	23	40,09	10,38	35,60	44,58	27	60	
Memoria verbal a corto plazo	No exposición	42	47,24	11,21	43,74	50,73	27	75	,037 ^a
	Exposición	23	41,17	10,50	36,63	45,72	27	60	
Reconocimiento verbal	No exposición	42	48,57	4,52	47,16	49,98	31	50	,875
	Exposición	23	48,30	9,17	44,34	52,27	27	60	
Memoria visual a corto plazo	No exposición	45	45,44	10,87	42,18	48,71	27	63	,814
	Exposición	26	46,12	12,62	41,02	51,21	27	75	
Memoria visual a largo plazo	No exposición	45	44,91	10,76	41,68	48,14	27	63	,982
	Exposición	26	44,85	12,48	39,80	49,89	27	75	
Reconocimiento visual	No exposición	45	52,89	11,95	49,30	56,48	27	75	,236
	Exposición	26	56,77	15,10	50,67	62,87	27	80	

Funciones lingüísticas											
Nivel de vocabulario	No exposición	42	39,95	8,64	37,26	42,65	23	60	,690		
	Exposición	23	39,09	7,69	35,76	42,42	23	53			
Comprensión de vocabulario	No exposición	43	35,58	9,31	32,71	38,45	25	60	,123*		
	Exposición	23	32,91	8,49	29,24	36,59	25	53			
Fluidez semántica	No exposición	44	47,07	10,30	43,93	50,20	31	75	,049 ^a		
	Exposición	26	41,92	10,48	37,69	46,16	22	60			
Funciones visoconstructivas											
Habilidad visoconstructiva	No exposición	45	46,00	10,71	42,78	49,22	22	63	,155		
	Exposición	26	42,46	8,57	39,00	45,93	27	55			
Funciones motrices											
Velocidad motriz mano dominante	No exposición	41	39,56	10,15	36,36	42,77	22	59	,065		
	Exposición	23	34,83	8,69	31,07	38,58	20	53			
Velocidad motriz mano no dominante	No exposición	41	39,78	9,84	36,67	42,89	21	59	,006 ^a		
	Exposición	23	32,87	7,99	29,41	36,33	20	45			
Velocidad ambas manos	No exposición	41	39,20	9,18	36,30	42,09	21	59	,023 ^a		
	Exposición	23	33,74	8,57	30,03	37,45	20	59			
Coordinación motriz fina	No exposición	41	34,61	8,04	32,07	37,15	20	55	,0001 ^{b*}		
	Exposición	23	25,39	6,62	22,53	28,26	13	35			
Velocidad visomotriz	No exposición	42	44,55	10,17	41,38	47,72	20	67	,157		
	Exposición	23	40,91	9,02	37,01	44,81	27	56			

Atención													
Capacidad de la atención	No exposición	44	41,45	8,82	38,77	44,14	25	63	,214				
	Exposición	25	38,76	8,11	35,41	42,11	25	57					
	No exposición	45	40,93	11,39	37,51	44,36	25	85	,597				
Atención mantenida	Exposición	26	39,54	9,18	35,83	43,25	27	59					
	No exposición	39	45,95	14,80	41,15	50,75	20	70	,080				
Atención selectiva	Exposición	22	39,82	8,49	36,05	43,58	20	55					
	No exposición												
Funciones ejecutivas													
Memoria de trabajo	No exposición	44	41,41	7,13	39,24	43,58	27	56	,660				
	Exposición	25	40,60	7,63	37,45	43,75	25	55					
	No exposición	34	43,47	15,12	38,19	48,75	20	75	,053				
Flexibilidad cognitiva	Exposición	20	36,20	8,32	32,31	40,09	20	53					
	No exposición	42	39,52	8,90	36,75	42,30	20	63	,730				
Razonamiento verbal abstracto	Exposición	23	38,70	9,75	34,48	42,91	20	57					
	No exposición	42	40,79	9,01	37,98	43,59	20	60	,480				
Razonamiento visual abstracto	Exposición	23	39,13	8,92	35,27	42,99	23	57					
	No exposición	45	36,27	9,33	33,46	39,07	20	55	,043 ^a				
Fluencia fonológica	Exposición	26	31,92	6,94	29,12	34,73	20	46					
	No exposición	37	41,49	9,77	38,23	44,75	20	67	,239				
Capacidad de inhibición	Exposición	23	38,74	6,53	35,91	41,57	28	49					
	No exposición	45	46,09	8,70	43,47	48,70	27	75	,220*				
Planificación visoespacial	Exposición	26	43,23	8,24	39,90	46,56	27	57					
	No exposición	34	44,00	8,20	41,14	46,86	28	71	,891				

Resultados

	Exposición	23	44,35	10,84	39,66	49,04	31	69
Eficiencia en la resolución de problemas	No exposición	34	41,47	10,33	37,87	45,08	25	63
								,880
	Exposición	23	41,00	12,98	35,39	46,61	22	62

Prueba *t* de Student, y * prueba U de Mann-Whitney; ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$

4.5 Identificación de las variables clínicas y socioeconómicas que se asocian al funcionamiento cognitivo global y específico

4.5.1 *Relación entre el funcionamiento cognitivo global y las variables clínicas asociadas a la infección VIH*

En la **Tabla 17**, se muestran las asociaciones estadísticamente significativas derivadas del análisis bivariante realizado con la prueba de Chi-cuadrado entre las variables clínicas cualitativas y las variables neurocognitivas.

De tal forma, se han hallado asociaciones significativas entre el CIT y la exposición a drogas vía parenteral ($p < 0,022$), la exposición a drogas en el ambiente familiar ($p < 0,004$) y al tipo de tratamiento antirretroviral de inicio ($p < 0,043$). Se puede observar que aquellos niños y adolescentes que han estado expuestos al consumo de drogas dentro del núcleo familiar, y los niños que fueron expuestos durante la gestación a drogas por vía parenteral obtuvieron peores resultados en el CIT.

A su vez, se ha hallado asociación significativa entre el tipo de tratamiento antirretroviral inicial, de modo que los niños cuyo tratamiento inicial fue monoterapia o biterapia, tuvieron mayor probabilidad de obtener un funcionamiento cognitivo global alterado.

Asimismo, la valoración funcional realizada por el pediatra de referencia, también ha mostrado tener una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$), de tal forma los niños y adolescentes con un CIT alterado pertenecen al grupo de pacientes con una

calificación de gravedad para el funcionamiento de la vida diaria (valoración funcional por el pediatra).

Respecto a los índices hemos hallado asociaciones estadísticamente significativas con diferentes variables clínicas y socioeconómicas.

El índice de Comprensión Verbal se ha asociado a variables sociales como la exposición a drogas en el núcleo familiar ($p < 0,046$), aun siendo una asociación débil es estadísticamente significativa. De tal forma, que una exposición al consumo de drogas en el ambiente familiar se ha asociado con peores resultados en el índice de CV.

La valoración funcional pediátrica nuevamente muestra asociación significativa ($p < 0,014$) con el índice CV, por lo que a mayor alteración en el índice de comprensión verbal, mayor gravedad en el funcionamiento de las actividades de la vida diaria.

En el índice de Razonamiento Perceptivo (RP) hallamos únicamente asociación con la valoración funcional del Pediatra ($p < 0,008$) en la misma dirección que el índice de Comprensión Verbal.

Las variables clínicas que han mostrado asociación estadísticamente significativa con el índice de Memoria de Trabajo (MT), han sido el retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) ($p < 0,049$), por lo que los niños con RCIU durante la gestación presentaron peor ejecución en el índice de memoria de trabajo.

También, se observó asociación significativa con la valoración funcional del Pediatra ($p < 0,005$), de nuevo en la misma línea que los anteriores índices.

En cuanto a la edad de diagnóstico, se halló una correlación débil negativa pero significativa ($r = -0,234$; $p < 0,032$), de tal forma que a mayor edad de diagnóstico peor rendimiento en el índice de Memoria de Trabajo.

Para el índice de Velocidad de Procesamiento (VP), se han hallado asociaciones estadísticamente significativas con: estadio clínico CDC ($p < 0,045$), estadio clínico actual ($p < 0,006$), situación inmunológica peor ($p < 0,033$), y valoración funcional ($p < 0,004$).

El estadio clínico CDC categoría B (infección grave) y categoría C (SIDA), se relaciona con un peor rendimiento en la velocidad del procesamiento de la información, la misma asociación se ha relacionado también con una inmunodeficiencia grave. También un déficit en la velocidad de procesamiento se ha asociado con una valoración funcional grave.

A su vez, se ha hallado correlación negativa estadísticamente significativa con la edad de inicio del tratamiento antirretroviral ($r = -0,210$; $p < 0,049$), y la edad de inicio de las terapias de gran actividad (TARGA) ($r = -0,279$; $p < 0,014$). Así pues, a mayor de edad de inicio en los tratamientos antirretrovirales ya fuera monoterapia, biterapia o TARGA, en especial este último, se relaciona con una peor ejecución en el índice de Velocidad de Procesamiento.

En la **Tabla 17**, y **Tabla 18** se muestran los resultados del análisis bivariante entre el CIT y sus correspondientes índices y las variables cualitativas y cuantitativas.

Tabla 17. Asociación entre el CIT y los índices y los variables clínicas y ambientales

	Prematuridad	RCIU	Patología Perinatal	Pérdida de bienestar fetal	Exposición a drogas gestación	Otros tóxicos	Sdre. Abstinencia	Manifestaciones neurológicas	Encefalopatía estática	Encefalopatía progresiva	Estado Clínico CDC	Estado Clínico actual	Situación inmunológica peor	CD4 momento valoración	Tipo TAR inicio	Situación socioeconómica	Exposición a drogas familia	Valoración funcional
CIT	,696	,367	,968	,968	,021 ^a	,069	,119	,397	,507	,701	,164	,638	,147	,525	,042 ^a	,365	,003 ^b	,0001 ^b
Índice CV	,456	,663	,714	,714	,227	,246	,193	,848	,931	,931	,112	,490	,336	,408	,058	,060	,045 ^a	,013 ^a
Índice RP	,300	,780	,530	,530	,150	,399	,690	,804	,239	,375	,125	,215	,276	,658	,572	,462	,071	,007 ^b
Índice MT	,370	,048 ^a	,152	,616	,165	,355	,236	,943	,536	,975	,543	,721	,898	,459	,196	,883	,085	,004 ^b
Índice VP	,331	,523	,168	,168	,384	,387	,195	,260	,193	,747	,044 ^a	,005 ^b	,032 ^a	,572	,240	,492	,178	,003 ^b

Test χ^2 ; ^a p <0,05, ^b p <0,01

Tabla 18. Correlación entre el funcionamiento cognitivo global y las variables clínicas

		Edad momento valoración	Peso al nacer	CD4 Nadir	% CD4 Nadir	Edad diagnóstico	Edad inicio sintomatología VIH	Edad inicio TARGA	Edad inicio tratamiento
CIT	Pearson	-,066	-,027	,052	-,022	-,120	-,005	-,183	-,172
	Sig.	,292	,414	,334	,427	,160	,482	,066	,077
Índice CV	n	71	66	71	71	71	71	69	70
	Pearson	-,045	-,041	,001	-,098	-,071	,022	-,152	-,160
Índice RP	Sig.	,355	,371	,497	,208	,278	,429	,107	,092
	n	71	66	71	71	71	71	69	70
Índice MT	Pearson	-,029	-,064	,068	,016	-,093	-,014	-,100	-,161
	Sig.	,406	,306	,286	,447	,219	,453	,206	,091
Índice VP	n	71	66	71	71	71	71	69	70
	Pearson	-,114	,015	,082	-,076	-,234 ^a	-,114	-,205	-,207
Índice VP	Sig.	,378	,454	,259	,274	,031	,183	,054	,050
	n	65	60	65	65	65	65	63	64
Índice VP	Pearson	-,142	-,001	,061	,034	-,153	,004	-,279 ^a	-,210 ^a
	Sig.	,129	,498	,315	,395	,112	,487	,013	,048
	n	65	60	65	65	65	65	63	64

Correlación Pearson; ^a p<0,05, ^b p<0,01

4.5.2 Relación entre las funciones cognitivas específicas y las variables clínicas asociadas a la infección VIH

4.5.2.1 Funciones mnésicas

En la **Tabla 19**, se muestran los resultados del análisis del Chi-cuadrado para las variables cualitativas, y en la **Tabla 20** los resultados del análisis de correlación de Pearson para las variables cuantitativas.

En la **Tabla 19**, puede observarse que el cuadro de encefalopatía estática ha mostrado relación con la alteración en la memoria visual a corto plazo ($p < 0,011$) y la memoria visual a largo plazo ($p < 0,033$). A su vez, un peor rendimiento en la memoria verbal a corto plazo se ha asociado con la exposición a drogas en el ambiente familiar ($p < 0,026$).

Una valoración funcional por el pediatra grave, se ha asociado de forma estadísticamente significativa con la alteración en la memoria verbal y la memoria visual. De tal forma hallamos las siguientes asociaciones en: memoria verbal a corto plazo ($p < 0,004$), memoria verbal a largo plazo ($p < 0,001$), memoria visual a corto plazo ($p < 0,001$), y memoria visual a largo plazo ($p < 0,002$).

En cuanto a las variables cuantitativas (ver **Tabla 20**), se ha observado correlación negativa débil, pero estadísticamente significativa entre la edad de inicio de tratamiento y la memoria visual a corto plazo ($r = -0,244$; $p < 0,022$) y la memoria visual a largo plazo ($r = -0,212$; $p < 0,040$); por lo que a mayor edad de inicio en el tratamiento farmacológico peores resultados en la memoria visual a corto y largo plazo.

Tabla 19. Asociación entre las funciones mnésicas y las variables clínicas y ambientales

	Prematuridad	RCIU	Patología Perinatal	Pérdida de bienestar fetal	Exposición a drogas gestación	Otros tóxicos	Sdre. Abstinencia	Manifestaciones neurológicas	Encefalopatía estática	Encefalopatía progresiva	Estadio Clínico CDC	Estadio Clínico actual	Situación inmunológica peor	CD4 momento valoración	Tipo TAR inicio	Situación socioeconómica	Exposición a drogas familia	Valoración funcional
Memoria verbal a corto plazo	,912	,456	,231	,231	,121	,072	,062	,317	,939	,654	,323	,453	,682	,699	,205	,814	,025 ^a	,003 ^b
Memoria verbal a largo plazo	,955	,640	,168	,168	,154	,146	,278	,917	,193	,747	,483	,649	,437	,366	,179	,697	,057	,0001 ^b
Reconocimiento verbal	,147	,178	,078	,078	,173	,763	,008 ^b	,513	,317	,505	,331	,677	,512	,702	,133	,849	,101	,005 ^b
Memoria visual a corto plazo	,508	,452	,888	,888	,934	,463	,979	,104	,010 ^b	,176	,542	,274	,288	,306	,961	,154	,117	,0001 ^b
Memoria visual a largo plazo	,769	,925	,674	,674	,859	,456	,910	,346	,032 ^a	,318	,458	,363	,244	,168	,254	,129	,565	,001 ^b
Reconocimiento visual	,022 ^a	,123	,336	,336	,861	,965	,897	,719	,221	,221	,370	,797	,991	,300	,248	,634	,920	,118

Test χ^2 ; ^a p <0,05, ^b p <0,01

Tabla 20. Correlación entre las funciones mnésicas y las variables clínicas

		Edad momento valoración	Peso al nacer	CD4 Nadir	% CD4 Nadir	Edad diagnóstico	Edad inicio sintomatología VIH	Edad inicio TARGA	Edad inicio tratamiento
Memoria verbal a corto plazo	Pearson	-,107	,065	-,003	,011	-,106	-,004	-,103	-,158
	Sig. n	,198 65	,310 60	,491 65	,466 65	,201 65	,487 65	,211 63	,106 64
Memoria verbal a corto plazo	Pearson	-,110	,060	-,047	-,034	-,104	,009	-,106	-,189
	Sig. n	,191 65	,324 60	,354 65	,395 65	,206 65	,472 65	,203 63	,067 64
Reconocimiento verbal	Pearson	-,035	,203	-,140	,028	,076	,087	,008	-,055
	Sig. n	,390 65	,060 60	,133 65	,412 65	,274 65	,245 65	,476 63	,333 64
Memoria visual a corto plazo	Pearson	,015	-,159	,022	,104	-,216 ^a	-,159	-,011	-,244 ^a
	Sig. n	,449 71	,093 66	,428 71	,194 71	,035 71	,093 71	,465 69	,021 70
Memoria visual a largo plazo	Pearson	-,025	-,158	-,080	,074	-,167	-,158	-,037	-,212 ^a
	Sig. n	,416 71	,094 66	,253 71	,270 71	,082 71	,094 71	,382 69	,039 70
Reconocimiento visual	Pearson	,187	-,004	-,234 ^a	-,081	,034	,006	,150	-,015
	Sig. n	,059 71	,488 66	,025 71	,250 71	,390 71	,482 71	,109 69	,452 70

Correlación Pearson; ^a p <0,05, ^b p <0,01

4.5.2.2 Funciones lingüísticas

Un déficit en comprensión de vocabulario se ha visto influenciado por una situación socioeconómica baja, mostrando asociación estadísticamente significativa ($p < 0,024$).

Una valoración funcional pediátrica de gravedad en las AVDs, ha mostrado asociación significativa con los bajos resultados en la fluencia semántica ($p < 0,031$). (Ver **Tabla 21**).

En la **Tabla 22**, se expresan los resultados, que muestran una correlación negativa estadísticamente significativa entre la edad de inicio del tratamiento antirretroviral y el nivel de vocabulario ($r = -0,303$; $p < 0,008$); y la edad de inicio del tratamiento antirretroviral y la fluencia semántica ($r = -0,222$; $p < 0,034$). Por lo que se desprende que cuanto más tarde al inicio de las terapias antirretrovirales peores resultados en el nivel de vocabulario y en fluencia semántica. También se ha hallado una correlación negativa débil entre la edad de diagnóstico y la fluencia semántica ($r = -0,207$; $p < 0,044$), de tal manera que cuanto mayor fue la edad del niño a la hora del diagnóstico, menor rendimiento en la fluencia verbal semántica.

Tabla 21. Asociación entre las funciones lingüísticas y las variables clínicas y ambientales

	Prematuridad	RCIU	Patología Perinatal	Pérdida de bienestar fetal	Exposición a drogas gestación	Otros tóxicos	Sdre. Abstinencia	Manifestaciones neurológicas	Encefalopatía estática	Encefalopatía progresiva	Estado Clínico CDC	Estado Clínico actual	Situación Inmunológica peor	CD4 momento valoración	Tipo TAR inicio	Situación socioeconómica	Exposición a drogas familia	Valoración funcional
Nivel de vocabulario	,843	,591	,774	,518	,471	,587	,700	,824	,648	,873	,241	,390	,219	,265	,393	,200	,749	,133
Comprensión de vocabulario	,446	,212	,624	,602	,586	,415	,298	,179	,161	,376	,205	,376	,109	,469	,262	,023 ^a	,686	,221
Fluencia semántica	,500	,682	,557	,106	,390	,387	,871	,719	,871	,871	,720	,789	,822	,160	,428	,357	,301	,030 ^a

Test χ^2 ; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01

Tabla 22. Correlación entre las funciones lingüísticas y las variables clínicas

		Edad momento valoración	Peso al nacer	CD4 Nadir	% CD4 Nadir	Edad diagnóstico	Edad inicio sintomatología VIH	Edad inicio TARGA	Edad inicio tratamiento
Nivel de vocabulario	Pearson	-,003	-,031	-,013	-,124	-,172	-,079	-,192	-,303 ^b
	Sig.	,490	,406	,459	,163	,085	,267	,066	,007
Comprensión de vocabulario	n	65	60	65	65	65	65	63	64
	Spearman	-,108	,172	-,018	-,154	-,018	,037	-,113	-,094
Fluidez semántica	Sig.	,194	,093	,444	,108	,443	,384	,186	,227
	n	66	61	66	66	66	66	64	65
Fluidez semántica	Pearson	,052	-,012	-,094	-,121	-,207 ^a	-,045	-,167	-,222 ^a
	Sig.	,333	,463	,220	,160	,043	,356	,086	,033
	n	70	65	70	70	70	70	68	69

Correlación Pearson/Spearman; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01

4.5.2.3 Funciones visoconstructivas

Como se puede observar en la **Tabla 23** y la **Tabla 24**, las funciones visoconstructivas no han mostrado asociación estadísticamente significativa con ninguna de las variables clínicas y ambientales de estudio.

Tabla 23. Asociación entre las funciones visoestructurativas y las variables clínicas y ambientales

	Prematuridad	RCIU	Patología Perinatal	Pérdida de bienestar fetal	Exposición a drogas gestación	Otros tóxicos	Sdre. Abstinencia	Manifestaciones neurológicas	Encefalopatía estática	Encefalopatía progresiva	Estado Clínico CDC	Estado Clínico actual	Situación Inmunológica peor	CD4 momento valoración	Tipo TAR inicio	Situación socioeconómica	Exposición a drogas familia	Valoración funcional
Habilidad visoestructurativa	,147	,452	,065	,435	,817	,348	,401	,538	,243	,987	,213	,051	,054	,229	,156	,845	,847	,197

Test χ^2 ; ^a p <0,05, ^b p <0,01

Tabla 24. Correlación entre las funciones visoestructurativas y las variables clínicas

	Edad momento valoración	Peso al nacer	CD4 Nadir	% CD4 Nadir	Edad diagnóstico	Edad inicio sintomatología VIH	Edad inicio TARGA	Edad inicio tratamiento
Habilidad visoestructurativa	,010	-,101	-,113	-,158	-,153	-,135	-,017	,030
	Correlación Pearson							
	,467	,209	,174	,094	,101	,130	,446	,403
	Sig.							
	71	66	71	71	71	71	69	70
	n							

Correlación Pearson; ^a p <0,05, ^b p <0,01

4.5.2.4 Funciones motrices

- Velocidad y coordinación motriz

En la **Tabla 25**, se puede observar asociación entre un peor rendimiento en la coordinación motriz fina ($p < 0,016$) y la velocidad motriz de ambas manos ($p < 0,022$), con la exposición a drogas por vía parenteral durante la gestación. A su vez, un déficit en la coordinación motriz fina y en la velocidad motriz de la mano no dominante, se ha relacionado con la exposición al consumo de drogas en el ámbito familiar ($p < 0,039$) y ($p < 0,006$) respectivamente.

También se ha hallado asociación entre la coordinación motriz fina y la situación inmunológica peor ($p < 0,008$), de tal forma que un estadio del CDC de inmunodepresión grave se ha relacionado con un rendimiento deficitario en la coordinación motriz fina.

En cuanto a los resultados obtenidos de las variables cuantitativas (**Tabla 26**), se ha observado correlación negativa moderada y estadísticamente significativa entre la edad en el momento de la valoración y la coordinación motriz fina ($r = -0,665$; $p < 0,001$), la velocidad motriz de ambas manos ($r = -0,222$; $p < 0,040$); y la velocidad motriz de la mano no dominante ($r = -0,317$; $p < 0,006$). De estos resultados, se desprende que a mayor edad del paciente en el momento de la valoración, peor ejecución en velocidad motriz y coordinación motriz fina.

La edad de inicio del TARGA, ha mostrado correlación negativa significativa con la coordinación motriz ($r = -0,544$; $p < 0,001$) y la velocidad motriz de la mano no

dominante ($r=-0,261$; $p<0,021$). De nuevo, a mayor edad en el inicio del TARGA peor rendimiento en velocidad y coordinación motriz fina.

- Velocidad en el procesamiento cognitivo de la información

En la **Tabla 26**, se muestra que la velocidad visomotriz ha correlacionado de forma estadísticamente significativa con la edad en el inicio del tratamiento combinado ($r=-0,240$; $p<0,030$). Al igual que ha sucedido con la velocidad y la coordinación motriz fina, una velocidad visomotriz alterada se ha relacionado con una edad de inicio tardío de las terapias TARGA.

También se ha observado, que un decremento en velocidad visomotriz se ha asociado con una valoración funcional por el pediatra grave ($p<0,003$) y con una situación inmunológica grave ($p<0,040$). (Ver **Tabla 25**).

Tabla 25. Asociación entre las funciones motrices y las variables clínicas y ambientales

	Prematuridad	RCIU	Patología Perinatal	Pérdida de bienestar fetal	Exposición a drogas gestación	Otros tóxicos	Sdre. Abstinencia	Manifestaciones neurológicas	Encefalopatía estática	Encefalopatía progresiva	Estadio Clínico CDC	Estadio Clínico actual	Situación Inmunológica peor	CD4 momento valoración	Tipo TAR inicio	Situación socioeconómica	Exposición a drogas familia	Valoración funcional
Velocidad mano dominante	,804	,764	,399	,846	,205	,464	,376	,904	,106	,669	,894	,661	,126	,310	,741	,160	,177	,134
Velocidad mano no dominante	,295	,283	,078	,472	,051	,166	,095	,164	,130	,130	,509	,290	,110	,586	,596	,476	,005 ^b	,268
Velocidad ambas manos	,976	,122	,511	,511	,021 ^a	,082	,338	,511	,142	,792	,176	,505	,175	,965	,441	,618	,052	,357
Coordinación motriz fina	,691	,816	,516	,403	,015 ^a	,184	,188	,346	,473	,473	,577	,672	,007 ^b	,687	,180	,562	,038 ^a	,145
Velocidad visomotriz	,817	,766	,582	,115	,466	,721	,289	,141	,144	,848	,480	,104	,039 ^a	,146	,293	,621	,326	,002 ^b

Test χ^2 ; ^a p <0,05, ^b p <0,01

Tabla 26. Correlación entre las funciones motrices y las variables clínicas

		Edad momento valoración	Peso al nacer	CD4 Nadir	% CD4 Nadir	Edad diagnóstico	Edad inicio sintomatología VIH	Edad inicio TARGA	Edad inicio tratamiento
Velocidad motriz mano dominante	Pearson	-,173	-,078	,039	,007	-,054	,017	-,059	-,136
	Sig. n	,086 64	,277 59	,380 64	,479 64	,337 64	,447 64	,326 62	,143 63
Velocidad motriz mano no dominante	Pearson	-,317 ^b	,084	,004	-,051	,022	,107	-,261 ^a	-,076
	Sig. n	,005 64	,264 59	,489 64	,344 64	,430 64	,200 64	,020 62	,278 63
Velocidad ambas manos	Pearson	-,222 ^a	,072	,030	-,062	,186	,174	-,165	,038
	Sig. n	,039 64	,293 59	,408 64	,314 64	,071 64	,084 64	,100 62	,384 63
Coordinación motriz fina	Spearman	-,665 ^b	,109	,070	,029	-,045	,046	-,544 ^b	-,099
	Sig. n	,0001 64	,206 59	,290 64	,410 64	,363 64	,358 64	,0001 62	,220 63
Velocidad visomotriz	Pearson	-,148	-,129	,025	,037	-,081	,053	-,240 ^a	-,155
	Sig. n	,119 65	,164 60	,421 65	,386 65	,261 65	,338 65	,029 63	,111 64

Correlación Pearson/Spearman; ^a p < 0,05, ^b p < 0,01

4.5.2.5 Funciones atencionales

Como se puede observar en la **Tabla 27**, se ha encontrado que un déficit en atención mantenida y en atención alternante ha mostrado relación con la gravedad en el funcionamiento de la vida diaria, ($p<0,006$) y ($p<0,011$) respectivamente. El resto de variables cualitativas incluidas en el análisis no han mostrado asociación significativa con ninguna de las funciones atencionales evaluadas.

En las variables cuantitativas, se ha hallado que un número bajo de CD4 nadir se ha asociado con alteración en la atención mantenida ($r=0,232$; $p<0,027$).

La capacidad de la atención ha correlacionado de forma negativa y estadísticamente significativa con la edad de diagnóstico ($r=-0,212$; $p<0,041$), y con la edad de inicio del tratamiento ($r=-0,234$; $p<0,028$). Cuanto mayor era la edad del paciente a la hora del diagnóstico y en el momento de iniciar tratamiento antirretroviral, peor rendimiento obtienen en la capacidad atencional (**Tabla 28**).

La atención selectiva se ha visto influenciada por la edad de inicio del TARGA de forma inversa, por lo que cuanto más tarde se inició el tratamiento con TARGA, peores resultados se obtuvieron en atención selectiva ($r=-0,274$; $p<0,019$)

Tabla 27. Asociación entre las funciones atencionales y las variables clínicas y ambientales

	Prematuridad	RCIU	Patología Perinatal	Pérdida de bienestar fetal	Exposición a drogas gestación	Otros tóxicos	Sdre. Abstinencia	Manifestaciones neurológicas	Encefalopatía estática	Encefalopatía progresiva	Estado Clínico CDC	Estado Clínico actual	Situación Inmunológica	CD4 momento valoración	Tipo TAR inicio	Situación socioeconómica	Exposición a drogas familia	Valoración funcional
Capacidad de la atención	,978	,213	,189	,189	,723	,558	,579	,840	,716	,466	,571	,458	,731	,127	,373	,862	,592	,322
Atención mantenida	,546	,299	,243	,243	,722	,483	,637	,489	,406	,838	,919	,500	,464	,285	,271	,973	,062	,005 ^b
Atención selectiva	,953	,359	,784	,209	,173	,120	,635	,918	,637	,681	,872	,079	,455	,581	,061	,568	,486	,010 ^b

Test χ^2 ; ^a p <0,05, ^b p <0,01

Tabla 28. Correlación entre las funciones atencionales y las variables clínicas

	Edad momento valoración	Peso al nacer	CD4 Nadir	% CD4 Nadir	Edad diagnóstico	Edad inicio sintomatología VIH	Edad inicio TARGA	Edad inicio tratamiento
Capacidad de la atención	-,088	-,058	-,007	-,158	-,212 ^a	-,161	-,133	-,234 ^a
	,236	,325	,476	,098	,040	,094	,142	,027
	69	64	69	69	69	69	67	68
Atención mantenida	-,146	-,029	,232 ^a	,104	-,065	-,068	-,072	-,049
	,112	,408	,026	,194	,295	,286	,278	,343
	71	66	71	71	71	71	69	70
Atención selectiva	-,207	,053	,059	-,045	-,174	,024	-,274 ^a	-,180
	,055	,347	,324	,365	,090	,427	,018	,084
	61	57	61	61	61	61	59	60

Correlación Pearson; ^a p <0,05, ^b p <0,01

4.5.2.6 Funciones ejecutivas

Tal y como se expresa en la **Tabla 29**, son múltiples las asociaciones derivadas del análisis bivalente entre las funciones ejecutivas y las variables clínicas y ambientales.

Una de las funciones ejecutivas, la fluencia fonológica, se ha visto influenciada por la variable exposición a drogas vía parenteral durante la gestación ($p < 0,047$), por el estadio clínico de los CDC ($p < 0,019$), por los CD4 en el momento de la valoración ($p < 0,024$), y por la variable funcional ($p < 0,019$). Parece ser que la alteración en el acceso rápido al léxico se ha asociado con la exposición a drogas durante la gestación, con un estadio clínico CDC perteneciente a la categoría B o infección grave, y a una valoración funcional grave. En cuanto al número de CD4 en el momento de la valoración la alteración en la fluencia fonológica se ha relacionado con un número de $CD4 \geq 500 \text{ cells/mm}^3$.

Un peor rendimiento en flexibilidad cognitiva se ha asociado con la exposición a drogas en el ámbito familiar ($p < 0,035$), con el síndrome de abstinencia del recién nacido ($p < 0,043$), y con una valoración funcional grave ($p < 0,029$).

Una alteración en la capacidad de abstracción verbal se ha visto relacionada con la exposición a drogas en el entorno familiar ($p < 0,045$) y con un inicio de tratamiento antirretroviral con monoterapia o biterapia ($p < 0,007$).

Por otro lado, un déficit en planificación visoespacial se ha asociado con la exposición a drogas en el ámbito familiar ($p < 0,018$), y con una valoración funcional moderada o grave ($p < 0,009$).

Un déficit en la eficiencia en la planificación y resolución de problemas, se ha relacionado con una situación de inmunodepresión grave ($p < 0,011$).

Asimismo, un peor rendimiento en la capacidad de inhibición se ha asociado con el consumo por parte de la madre de otros tóxicos como el tabaco y el cannabis ($p < 0,010$), con la exposición a drogas en el núcleo familiar ($p < 0,003$), y con una valoración funcional moderada o grave ($p < 0,001$).

En la **Tabla 30**, se presentan las correlaciones obtenidas entre las variables cuantitativas de estudio.

La edad de los niños y adolescentes en el momento de la valoración ha mostrado correlación negativa con el razonamiento visual abstracto ($r = -0,240$; $p < 0,028$), la planificación visoespacial ($r = -0,327$; $p < 0,004$), la flexibilidad cognitiva ($r = -0,420$; $p < 0,002$), capacidad de inhibición ($r = -0,349$; $p < 0,004$), y la fluencia fonológica ($r = -0,287$; $p < 0,009$). Por tanto, parece que a mayor edad en el momento de la valoración, peor puntuación, es decir, mayor alteración en razonamiento visual abstracto, planificación visoespacial, flexibilidad cognitiva, inhibición cognitiva, y acceso rápido al léxico.

También se ha encontrado correlación significativa entre la edad de inicio de tratamiento antirretroviral y el razonamiento verbal y visual abstracto ($r = -0,223$; $p < 0,039$; $r = -0,308$; $p < 0,008$), la flexibilidad cognitiva ($r = -0,260$; $p < 0,031$), la planificación visoespacial ($r = -0,226$; $p < 0,031$), la capacidad de inhibición ($r = -0,351$; $p < 0,004$) y la fluencia fonológica ($r = -0,233$; $p < 0,027$). Todas estas asociaciones muestran que a mayor edad en el inicio del tratamiento antirretroviral, peores resultados en dichas funciones ejecutivas.

Resultados similares se han evidenciado en cuanto a la edad de inicio de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). De tal forma, se ha hallado correlación negativa estadísticamente significativa con el razonamiento visual abstracto ($r=-0,321$; $p<0,006$), la fluencia fonológica ($r=-0,337$; $p<0,003$), la flexibilidad cognitiva ($r=-0,397$; $p<0,003$), la capacidad de inhibición ($r=-0,436$; $p<0,001$), y la planificación visoespacial ($r=-0,297$; $p<0,008$). De nuevo a mayor edad en iniciar las terapias combinadas mayor alteración en estas funciones ejecutivas.

Tabla 29. Asociación entre las funciones ejecutivas y las variables clínicas y ambientales

	Prematuridad	RCU	Patología Perinatal	Pérdida de bienestar fetal	Exposición a drogas gestación	Otros tóxicos	Sdre. Abstinencia	Manifestaciones neurológicas	Encefalopatía estática	Encefalopatía progresiva	Estado Clínico CDC	Estado Clínico actual	Situación Inmunológica peor	CD4 momento valoración	Tipo TAR inicio	Situación socioeconómica	Exposición a drogas familia	Valoración funcional
Memoria de trabajo	,794	,244	,482	,482	,907	,710	,766	,914	,409	,834	,892	,421	,826	,727	,908	,484	,365	,068
Flexibilidad cognitiva	,877	,386	,643	,877	,065	,106	,042 ^a	,343	,181	,055	,511	,359	,577	,658	,150	,389	,034 ^a	,028 ^a
Razonamiento verbal abstracto	,843	,962	,518	,518	,749	,646	,467	,351	,466	,464	,228	,482	,303	,221	,006 ^b	,850	,044 ^a	,171
Razonamiento visual abstracto	,290	,333	,518	,518	,215	,676	,347	,722	,466	,873	,402	,864	,483	,265	,242	,074	,841	,141
Fluencia fonológica	,833	,377	,596	,133	,046 ^a	,176	,397	,649	,836	,357	,018 ^a	,144	,142	,023 ^a	,372	,058	,050	,018 ^a
Capacidad de inhibición	,490	,205	,755	,755	,228	,009 ^b	,528	,978	,476	,053	,108	,276	,209	,643	,054	,835	,002 ^b	,0001 ^b
Planificación visoespacial	,833	,575	,596	,596	,212	,210	,776	,868	,357	,357	,621	,739	,933	,474	,083	,823	,017 ^a	,008 ^b
Planificación y resolución problemas	,827	,714	,891	,176	,501	,444	,819	,333	,891	,246	,418	,448	,306	,455	,396	,138	,965	,209
Eficiencia en la resolución de problemas	,283	,561	,532	,317	,483	,416	,928	,825	,070	,532	,130	,070	,010 ^b	,183	,701	,080	,707	,857

Test χ^2 ; ^a p <0,05, ^b p <0,01

Tabla 30. Correlación entre las funciones ejecutivas y las variables clínicas

		Edad momento valoración	Peso al nacer	CD4 Nadir	% CD4 Nadir	Edad diagnóstico	Edad inicio sintomatología VIH	Edad inicio TARGA	Edad inicio tratamiento
Memoria de trabajo	Pearson	,052	,064	-,155	-,107	-,142	-,130	-,107	-,106
	Sig.	,335	,309	,101	,194	,123	,144	,194	,195
Flexibilidad cognitiva	n	69	64	69	69	69	69	67	68
	Pearson	-,420 ^b	-,041	,224	,150	-,029	,109	-,397 ^b	-,260 ^a
Razonamiento verbal abstracto	Sig.	,001	,386	,052	,139	,417	,216	,002	,030
	n	54	51	54	54	54	54	52	53
Razonamiento visual abstracto	Pearson	,057	-,097	-,010	-,097	-,158	-,070	-,125	-,223 ^a
	Sig.	,327	,231	,468	,221	,104	,290	,165	,038
Fluencia fonológica	n	65	60	65	65	65	65	63	64
	Pearson	-,240 ^a	-,088	,092	,048	-,191	-,064	-,321 ^b	-,308 ^b
Capacidad de inhibición	Sig.	,027	,252	,232	,351	,064	,307	,005	,007
	n	65	60	65	65	65	65	63	64
Planificación visoespacial	Pearson	-,287 ^b	-,056	,048	-,084	-,065	,028	-,337 ^b	-,233 ^a
	Sig.	,008	,327	,344	,242	,294	,409	,002	,026
Planificación visoespacial	n	71	66	71	71	71	71	69	70
	Pearson	-,349 ^b	-,136	,169	,155	-,202	-,024	-,436 ^b	-,351 ^b
Planificación visoespacial	Sig.	,003	,154	,098	,119	,061	,428	,0001	,003
	n	60	58	60	60	60	60	59	60
Planificación visoespacial	Spearman	-,327 ^b	-,157	,035	-,024	-,019	,051	-,297 ^b	-,226 ^a
	Sig.	,003	,104	,387	,421	,436	,336	,007	,030
	n	71	66	71	71	71	71	69	70

Planificación y resolución de problemas	Pearson	-,024	-,105	-,131	-,200	-,157	-,121	,022	-,153
	Sig. n	,431 57	,224 54	,166 57	,067 57	,122 57	,185 57	,436 56	,128 57
Eficiencia en la resolución de problemas	Pearson	-,047	-,084	-,107	-,171	-,160	-,073	-,038	-,137
	Sig. n	,363 57	,272 54	,194 57	,102 57	,118 57	,294 57	,391 56	,154 57

Correlación Pearson/Spearman: ^a p <0,05, ^b p <0,01

En la **Tabla 31** y en la **Tabla 32**, se muestra un resumen de todas las asociaciones estadísticamente significativas derivadas de los análisis bivariantes llevados a cabo entre las variables neurocognitivas y las variables clínicas y ambientales.

Tabla 31. Resumen de las asociaciones estadísticamente significativas entre las variables neurocognitivas y las variables clínicas y ambientales

	Prematuridad	RCIU	Patología Perinatal	Pérdida de bienestar fetal	Exposición a drogas gestación	Otros tóxicos	Sdre. Abstinencia	Manifestaciones neurológicas	Encefalopatía estática	Encefalopatía progresiva	Estadio Clínico CDC	Estadio Clínico actual	Situación Inmunológica peor	CD4 momento valoración	Tipo TAR inicio	Situación socioeconómica	Exposición a drogas familia	Valoración funcional
CIT	-	-	-	-	,021 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	,042 ^a	-	,003 ^b	,0001 ^b
Índice CV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	,045 ^a	,013 ^a
Índice RP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	,007 ^b
Índice MT	-	,048 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	,004 ^b
Índice VP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	,044 ^a	,005 ^b	,032 ^a	-	-	-	-	,003 ^b
Memoria verbal a corto plazo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	,025 ^a	,003
Memoria verbal a largo plazo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	,0001
Reconocimiento verbal	-	-	-	-	-	-	,008 ^b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	,005 ^b
Memoria visual a corto plazo	-	-	-	-	-	-	-	-	,010 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-	,0001 ^b
Memoria visual a largo plazo	-	-	-	-	-	-	-	-	,032 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-	,001 ^b
Reconocimiento visual	,022 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nivel de vocabulario	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comprensión de vocabulario	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	,023 ^a	-	-
Fluencia semántica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	,030 ^a
Habilidad visoconstructiva	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Velocidad mano dominante	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Velocidad mano no dominante	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	,005 ^b	-

Tabla 32. Resumen de las correlaciones estadísticamente significativas entre las variables neurocognitivas y las variables clínicas

	Edad	momento valoración	Peso al nacer	CD4 Nadir	% CD4 Nadir	Edad diagnóstico	Edad inicio sintomatología VIH	Edad inicio TARGA	Edad inicio tratamiento
CIT	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Índice CV	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Índice RP	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Índice MT	-	-	-	-	-	,031 ^a	-	-	-
Índice VP	-	-	-	-	-	-	,013 ^a	,048 ^a	-
Memoria verbal a corto plazo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Memoria verbal a largo plazo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reconocimiento verbal	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Memoria visual a corto plazo	-	-	-	-	-	,035 ^a	-	,021 ^a	-
Memoria visual a largo plazo	-	-	-	-	-	-	-	,039 ^a	-
Reconocimiento visual	-	-	-	,025 ^a	-	-	-	-	,007 ^b
Nivel de vocabulario	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comprensión de vocabulario	-	-	-	-	-	,043 ^a	-	-	,033 ^a
Fluidez semántica	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Habilidad visoestructura	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Velocidad motriz mano dominante	-	,005 ^b	-	-	-	-	-	,020 ^a	-
Velocidad motriz mano no dominante	,039 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-
Velocidad ambas manos	,0001 ^b	-	-	-	-	-	-	,0001 ^b	-
Coordinación motriz fina	-	-	-	-	-	-	-	,029 ^a	-
Velocidad visomotriz	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Capacidad de la atención	-	-	-	-	,040 ^a	-	-	,027 ^a
Atención mantenida	-	-	-	-	,026 ^a	-	-	-
Atención selectiva	-	-	-	-	-	-	,018 ^a	-
Memoria de trabajo	-	-	-	-	-	-	-	-
Flexibilidad cognitiva	,001 ^b	-	-	-	-	-	,002 ^b	,030 ^a
Razonamiento verbal abstracto	-	-	-	-	-	-	-	,038 ^a
Razonamiento visual abstracto	,027 ^a	-	-	-	-	-	,005 ^b	,007 ^b
Fluencia fonológica	,008 ^b	-	-	-	-	-	,002 ^b	,026 ^a
Capacidad de inhibición	,003 ^b	-	-	-	-	-	,0001 ^b	,003 ^b
Planificación visoespacial	,003 ^b	-	-	-	-	-	,007 ^b	,030 ^a
Planificación y resolución de problemas	-	-	-	-	-	-	-	-
Eficiencia en la resolución de problemas	-	-	-	-	-	-	-	-

Correlación Pearson/Spearman; ^a p <0,05, ^b p <0,01

4.6 Asociación entre el funcionamiento neurocognitivo y las variables virológicas e inmunológicas y las variables asociadas al tratamiento antirretroviral

El objetivo principal del análisis multivariante con regresión logística es estimar la relación que tienen las variables inmunológicas y virológicas y las variables asociadas al tratamiento antirretroviral con el funcionamiento neurocognitivo de los niños y adolescentes con infección por VIH.

Para este análisis se han escogido exclusivamente las variables inmunológicas y virológicas relacionadas directamente con el VIH, así como las variables asociadas al tratamiento antirretroviral. En todos los modelos de regresión logística utilizados se han incluido siempre los CD4 nadir y la carga viral como variables independientes. El resto de variables inmunológicas y aquellas asociadas al tratamiento antirretroviral se han seleccionado según la significación obtenida en el análisis bivariante.

Para las variables neurocognitivas (variables dependientes) se han seleccionado las funciones que han resultado mayormente comprometidas en el análisis descriptivo realizado.

4.6.1 Asociación entre el funcionamiento cognitivo global y las variables virológicas e inmunológicas y las variables asociadas al TAR

En cuanto al funcionamiento cognitivo global, los pacientes con carga viral detectable han mostrado tener 3,6 veces más riesgo de presentar un CIT<80, que los pacientes

con infección VIH que tienen control completo de la replicación viral del VIH o carga viral no detectable (OR=3,6; IC 95%: 1,13-11,21; $p<0,031$). Estos resultados están ajustados por las variables tipo de inicio de tratamiento antirretroviral y número absoluto de CD4 nadir.

4.6.2 Asociación entre el funcionamiento cognitivo específico y las variables virológicas e inmunológicas y las variables asociadas al TAR

4.6.2.1 Funciones mnésicas

En el modelo construido para la memoria visual a corto plazo, ninguna de las variables introducidas (edad de diagnóstico, edad de inicio del tratamiento antirretroviral, número absoluto de CD4 nadir y carga viral) se ha asociado a un mayor riesgo de presentar alteración en la memoria visual a corto plazo.

4.6.2.2 Funciones lingüísticas

Para realizar los modelos de regresión logística se han seleccionado la comprensión de vocabulario y la fluencia semántica como variables de estudio.

Los resultados muestran que los niños con una situación inmunológica peor (inmunosupresión grave) tienen 3,5 veces más riesgo o probabilidad de presentar alteración en la comprensión de vocabulario que los que no están inmunodeprimidos (OR=3,6; IC 95%: 1,04-11,88; $p<0,043$). La inmunosupresión se asocia a la comprensión

de vocabulario de manera que a mayor inmunosupresión, mayor riesgo de alteración de la comprensión. Este resultado está ajustado por la carga viral y el CD4 nadir.

Para la fluencia semántica ninguna de las variables incluidas en el modelo ha mostrado asociaciones estadísticamente significativas.

4.6.2.3 Funciones motrices

La velocidad motriz de ambas manos y la coordinación motriz fina han sido elegidas para la realización de los análisis de regresión logística en el caso de las funciones motrices. Como variables independientes se han elegido para ambas los CD4 nadir, la carga viral, y la edad de inicio de TARGA.

Ninguna de las variables incluidas ha mostrado asociación estadísticamente significativa con la velocidad motriz de ambas manos o con la coordinación motriz fina.

El índice de velocidad de procesamiento (VP), relacionado con la velocidad cognitiva en el procesamiento de la información, ha mostrado asociación con la edad de inicio de TARGA. Se ha observado que a mayor edad de inicio de TARGA, mayor riesgo de alteración en la velocidad de procesamiento cognitivo; por cada mes más de edad, el riesgo aumenta un 1% (OR=1,01; IC 95%: 1,00-1,02; $p<0,031$). Esta asociación está ajustada por el estadio clínico de los CDC, el estadio clínico actual, la situación inmunológica peor, la edad de inicio del tratamiento, el CD4 nadir y la carga viral.

4.6.2.4 Atención

Para la atención mantenida se han incluido las variables CD4 nadir y carga viral en el modelo, pero ninguna de éstas ha mostrado asociación estadísticamente significativa.

Para la atención selectiva la selección ha incluido en el modelo de regresión las variables estadio clínico de los CDC, tipo de inicio de tratamiento antirretroviral, edad de inicio de TARGA, CD4 nadir y carga viral, sin que ninguna de ellas haya mostrado asociación estadísticamente significativa.

4.6.2.5 Funciones ejecutivas

Dentro de las funciones ejecutivas se ha seleccionado la flexibilidad cognitiva, la inhibición, la fluencia fonológica, la capacidad de planificación y la resolución de problemas.

En la flexibilidad cognitiva, se ha observado que a mayor edad al inicio del tratamiento, mayor riesgo de alteración en la flexibilidad cognitiva (alrededor de un 7% por cada mes más de edad) (OR=1,07; IC 95%: 1,00-1,13; $p<0,024$). En cambio, a mayor edad al inicio de la sintomatología, menor riesgo de alteración (OR=0,89; IC 95%: 0,81-0,98; $p<0,020$). Estos resultados están ajustados por las variables edad de inicio de TARGA, CD4 nadir y carga viral.

En el caso de la inhibición cognitiva, se ha hallado que a mayor edad al inicio del tratamiento, mayor riesgo de alteración en la inhibición (un 4% más por mes de edad)

(OR=1,04; IC 95%: 1,00-1,07; $p<0,014$). Dicha asociación está ajustada por las variables edad de inicio de TARGA, CD4 nadir y carga viral.

En el caso de la fluencia fonológica, el estadio clínico grave aumenta 4 veces el riesgo de presentar alteraciones en el acceso rápido al léxico al compararlo con el estadio asintomático (OR=4,32; IC 95%: 1,05-17,76; $p<0,043$). Las variables de ajuste son edad de inicio de TARGA, edad de inicio de tratamiento, CD4 nadir y carga viral.

Respecto a la planificación y resolución de problemas, se han incluido en el modelo las variables estadio clínico de los CDC, edad de inicio de TARGA, edad de inicio de tratamiento, CD4 nadir y carga viral; ninguna de estas variables ha mostrado asociación estadísticamente significativa con dicha función ejecutiva.

5 DISCUSIÓN

Funcionamiento cognitivo y conductual en los niños con infección VIH

El principal objetivo del presente estudio ha sido describir el funcionamiento cognitivo tanto global como específico de una muestra de niños y adolescentes infectados por el VIH por transmisión vertical en nuestro medio, analizando el impacto del tratamiento antirretroviral en el mismo.

No hemos encontrado referencias publicadas de estudios neurocognitivos en pacientes pediátricos con infección VIH en nuestro país. La mayoría de investigaciones que han valorado la repercusión del virus del VIH sobre el SNC y, específicamente sobre las funciones neurocognitivas, provienen principalmente de EEUU o de África subsahariana, Sudáfrica y Asia (Sherr L, 2009; Shetty AK, 2013; Puthanakit T, 2013). Por consiguiente, es preciso recalcar que las poblaciones referidas en estos estudios difieren considerablemente de la población española, la cual presenta unas características sociodemográficas y socioculturales diferentes y específicas.

La edad media de los pacientes de este estudio, se sitúa en la adolescencia, la cual se asemeja a la edad media de los niños infectados por transmisión vertical de Catalunya y España (Rojano i Luque X, 2007; Gómez MI, 2010). Al igual que la cohorte española de niños infectados (CoRISpe), en nuestra cohorte predominan las niñas y la mayoría son pacientes autóctonos, nacidos en España. Por ello, nuestra muestra de pacientes

es parecida en sus características a la población española de pacientes pediátricos, menores de 18 años, infectados por transmisión vertical.

Todos los pacientes menores de 17 años estaban escolarizados y, más de la mitad de ellos pertenecían a una situación socioeconómica medio-alta, a diferencia de los primeros estudios realizados donde el volumen más importante de niños pertenecen a las clases sociales más desprotegidas (Pizzo PA, 1995). Una de las diferencias importantes, resultado de los avances en el tratamiento de la infección VIH, es que un gran número de los niños y adolescentes de nuestra cohorte conviven con uno o ambos progenitores, siendo muy pocos los niños que viven en centros de acogida o instituciones.

Nuestro estudio ha puesto en evidencia que con independencia de la variabilidad en el funcionamiento cognitivo global, los pacientes con infección VIH por transmisión vertical analizados han mostrado alteraciones en casi la totalidad de las áreas neurocognitivas específicas evaluadas, aun presentando estabilidad virológica e inmunológica en el momento de la valoración. La ausencia de estudios metodológicamente parecidos en esta población, determina que podamos realizar escasas comparaciones. Además, los trabajos publicados en relación a las alteraciones neurocognitivas en pacientes con infección VIH por transmisión vertical son poco exhaustivos y con resultados contradictorios.

Como medida de funcionamiento cognitivo global, hemos utilizado el CIT de las escalas de Wechsler en el presente estudio. Hemos podido observar que la media del CIT de la muestra se situó en el rango del funcionamiento límite, con más de 20 puntos de diferencia respecto a la media del CIT de la población general. Este dato informa sobre

un funcionamiento cognitivo global disminuido como medida representativa del conjunto total. Nuestros resultados coinciden con una revisión realizada por el grupo de Le Doaré y colaboradores, sobre las puntuaciones derivadas del funcionamiento cognitivo global de varios estudios neurocognitivos relacionados con la infección por VIH. Estos autores concluyeron que, en la mayoría de estudios, las medias de las puntuaciones en el funcionamiento cognitivo global se situaban entre 1 y 2 desviaciones estándar por debajo de la media de la población general. (Le Doaré K, 2012).

Por lo que respecta a los índices que se han derivado del CIT, concretamente los índices de CV, RP y MT, las puntuaciones obtenidas del conjunto de la muestra son ligeramente superiores a las del CIT aun situándose en el rango del funcionamiento normal-bajo. Es importante señalar que, aun siendo superiores, siguen perteneciendo a puntuaciones inferiores respecto a la población general. En cambio, y contrario a lo que se podía esperar, el índice de velocidad de procesamiento de la información (VP) ha mostrado una media cercana a la media del grupo normativo, lo que nos sugiere una mayor preservación de las áreas cognitivas relacionadas con la velocidad de procesamiento cognitivo.

En el caso específico del funcionamiento cognitivo global, se ha podido observar que cuando se categoriza el nivel de inteligencia siguiendo los parámetros utilizados en el manual diagnóstico del DSM-IV, la mayoría de los niños y adolescentes, puntuaron dentro de la normalidad o en la franja límite, siendo menor el porcentaje de pacientes con una afectación cognitiva global importante ($CIT < 70$).

Sin embargo, cuando se utiliza como punto de corte un $CIT \geq 80$ como un funcionamiento cognitivo global dentro de la normalidad, el porcentaje de niños con

un CIT normal desciende considerablemente hasta la mitad. Este resultado, nos indica la existencia de una mayor prevalencia de funcionamiento cognitivo límite.

Es interesante observar cómo el porcentaje de funcionamiento cognitivo límite y de deficiencia intelectual es casi 9 veces superior al porcentaje de la población general. Por tanto, no es de extrañar que estos resultados puedan tener un impacto o repercusión en el funcionamiento escolar, social, emocional y conductual en los niños y adolescentes infectados por el VIH. De hecho, los datos desprenden que la mitad de niños y adolescentes han repetido curso en algún momento de la escolarización. Dicho resultado es un claro indicativo de dificultades escolares y, consecuentemente, posibles problemas emocionales y conductuales asociados.

Cuando comparamos nuestros resultados con los de otros estudios, observamos variabilidad en la descripción del funcionamiento cognitivo global en la infección por VIH. Así por ejemplo, el grupo de Tardieu y colaboradores, valoraron el funcionamiento cognitivo global en una muestra de 33 niños, y encontraron que los dos tercios de los sujetos de la muestra puntuaron dentro de los límites normales (Tardieu M, 1995). En otro estudio llevado a cabo por Papola y col., hallaron en una muestra de 86 niños infectados, que la mitad de los niños puntuaban en el rango medio o medio-bajo, y la otra mitad en un rango bajo (Papola P, 1994). En cambio, nuestros resultados difieren de un estudio reciente llevado a cabo en Sudáfrica, en el cual casi la mitad de niños con infección por VIH del estudio, con estabilidad virológica e inmunológica, obtuvieron puntuaciones del CIT < 70 (Lowick S, 2012). Posiblemente las características sociodemográficas y socioeconómicas de la población estudiada por Lowick y colaboradores justifiquen las diferencias encontradas respecto a nuestro estudio.

Con el fin de valorar el funcionamiento cognitivo específico en aquellos pacientes con un CIT preservado, dividimos la muestra de estudio según los resultados obtenidos en el CIT. De tal forma, observamos que casi la mitad de pacientes obtuvieron un CIT normal, y que la práctica totalidad de éstos presentaron algún tipo de alteración neurocognitiva. Sin embargo, las alteraciones neurocognitivas son frecuentes en la población general. Según Spreen & Strauss, entre el 10-15% de la población general, considerada normal, obtendrían puntuaciones que se situarían en los rangos del déficit o alteración en las pruebas psicométricas (Spreen O & Strauss E, 1998). Teniendo en cuenta estos datos, las áreas cognitivas mayormente comprometidas en este grupo fueron: la atención y funciones ejecutivas, las funciones motrices y las funciones lingüísticas. También se ha observado leve alteración en la memoria verbal a corto plazo, estando preservada la memoria verbal a largo plazo y el reconocimiento verbal. Dicho hallazgo, apoya la idea de que la alteración en memoria verbal hallada pueda deberse más a un déficit atencional que a una alteración de la memoria en sí misma. Bisiacchi y col., describieron los mismos resultados que se han hallado en este estudio, en el que los déficits en memoria verbal se atribuían a un defecto en los sistemas atencionales (Bisiacchi PS, 2000). Por el contrario, otros autores han descrito alteración de las funciones mnésicas, tanto en la memoria verbal como visual. Así por ejemplo, el grupo de Pérez y col. describieron alteración en el recuerdo de material verbal en niños con infección por VIH en la era pre-TARGA (Pérez LA, 1998). Loveland y col. hallaron déficits tanto en memoria verbal como en memoria visual, encontrando relación entre la alteración en las funciones mnésicas y la progresión de la enfermedad por VIH (Loveland K, 2000). Hay que tener en cuenta, que estos autores, no controlaron la variable exposición a drogas durante la gestación, la cual ha mostrado

tener repercusión en la alteración de la memoria en los pacientes con infección VIH. Tal es así, que en un estudio de Fundarò y col. en el que controlaron las variables exposición a drogas y situación sociofamiliar, describieron alteración en la memoria visual en niños con infección por VIH secundaria a la interacción entre la exposición prenatal a drogas y factores ambientales adversos (Fundarò C, 1998).

Respecto a las funciones lingüísticas, la alteración de éstas ha sido ampliamente estudiada y descrita en la población pediátrica con infección VIH. Probablemente, en la era pre-TARGA en ausencia de las terapias de gran actividad, el lenguaje fue una de las áreas claves de afectación. También hay que tener en cuenta que los niños con un CIT disminuido, las funciones lingüísticas y, más concretamente el nivel de vocabulario, se ven afectadas gravemente en consonancia con el CIT.

En nuestro estudio, los resultados obtenidos en el grupo de niños con un CIT normal, han mostrado alteración en comprensión de vocabulario; en cambio, no se han evidenciado a penas dificultades en el nivel de vocabulario ni en fluencia expresiva, lo cual sí ocurre en el grupo de niños con un CIT disminuido. Estos resultados difieren de la mayoría de estudios de la época pre-TARGA en los que se describía una mayor afectación del lenguaje en su vertiente expresiva, en comparación a la comprensiva. Tal es así, que las funciones lingüísticas que se han descrito como más susceptibles de alteración en la era pre-TARGA han sido el nivel de vocabulario, la fluidez verbal, y la articulación del habla (Wolters PL, 1995; Gay CL, 1995; Wolters PL, 1997; Coplan J, 1998). Sin embargo, nuestros resultados coinciden con los de un reciente estudio llevado a cabo por el grupo de Brackis-cott E. y col., en el que analizaron la comprensión de vocabulario a través del PPVT-III (Test de Peabody), y en el que

hallaron que más de un tercio de los niños infectados obtuvieron puntuaciones dentro de la alteración en la comprensión de vocabulario (Brackis-cott E., 2009). Estos resultados nos sugieren unas habilidades verbales empobrecidas, con un bajo nivel de comprensión de vocabulario en los niños con infección por VIH. Los datos obtenidos en nuestro estudio, también concuerdan con un reciente trabajo llevado a cabo por el grupo de Rice y col., en el que también hallaron en más de un tercio de los niños con infección por VIH déficits en diferentes componentes del lenguaje, en comparación a los niños no infectados (Rice ML, 2012).

Otra de las funciones cognitivas que ha mostrado un alto porcentaje de alteración, han sido las funciones motrices. Casi la totalidad de pacientes con un CIT normal han mostrado afectación en mayor o menor grado en la coordinación motriz fina y la velocidad motriz.

La alteración en funciones motrices, sobre todo en motricidad gruesa, ha sido comúnmente descrita en la literatura, y ha sido relacionada con las manifestaciones neurológicas secundarias al VIH, en especial, con el cuadro de encefalopatía. A su vez, los déficits en motricidad fina también han sido descritos ampliamente, y en consonancia con los hallazgos del presente estudio. Así por ejemplo, Foster y col., describieron en una muestra de 62 niños con infección por VIH menores de tres años que casi una cuarta parte de éstos presentaron retraso en las habilidades motrices (Foster CJ, 2006). A su vez, Blanchette y col. hallaron mayor disfunción motora en aquellos niños con infección por VIH con anomalías observadas en técnicas de neuroimagen, en comparación a los niños que no mostraron anomalías estructurales (Blanchette N, 2001).

La elevada incidencia de disfunción motora encontrada en nuestra cohorte, pueda deberse tanto al efecto directo del VIH en el SNC, con afectación de los núcleos de la base (DeCarli C, 1993), como a la inflamación crónica secundaria a la infección VIH que explicaría las alteraciones neurocognitivas en los pacientes tratados (Epstein LG, 1999). Hasta el momento, parece ser que las funciones motrices han revelado importante compromiso de alteración, en cambio la velocidad de procesamiento de la información, representada por la velocidad visomotriz, no ha mostrado a penas afectación en el grupo de pacientes con un CIT normal. Estos datos sugieren la preservación de la velocidad de procesamiento cognitivo en los pacientes estudiados, lo cual, tiene una repercusión positiva en muchos de los procesos cognitivos subyacentes a esta función.

Como se ha podido comprobar, de las funciones atencionales evaluadas en el grupo de pacientes con un CIT normal, la atención mantenida ha sido la más susceptible de alteración, seguida de la capacidad de atención. Estos datos coinciden con los de otros estudios que han descrito la presencia de déficits en atención y memoria de trabajo secundarios a la infección VIH (Stout JC, 1995; White D, 1997; Bisiacchi PS, 2000).

Por último, la totalidad de las funciones ejecutivas evaluadas en nuestro grupo de pacientes con un CIT normal, han mostrado diferentes porcentajes de alteración. Así por ejemplo, las que han resultado tener mayor probabilidad de verse afectadas han sido la eficiencia en la resolución de problemas y la fluencia fonológica seguidas de la inhibición y flexibilidad cognitiva, la planificación y resolución de problemas y la planificación visoespacial.

Estos resultados revelan el compromiso de las funciones ejecutivas en los niños y adolescentes infectados por VIH con un funcionamiento cognitivo global preservado.

Queremos destacar la importancia de nuestros resultados, ya que hay pocas referencias en la bibliografía en pacientes con infección VIH pediátrica que hayan incluido la evaluación de las funciones ejecutivas en su metodología, a diferencia de los estudios en adultos infectados por el VIH en los que sí existe una amplia investigación sobre éstas (Woods SP, 2009; Tate DF, 2011; Cattie JE, 2012).

Uno de los grupos que ha investigado estas funciones en niños con infección por VIH ha sido el grupo de Bisiacchi y col. Estos investigadores compararon el funcionamiento ejecutivo en niños infectados versus niños no infectados pero hijos de madres infectadas por el VIH. Estos autores evaluaron algunas funciones ejecutivas, más concretamente, evaluaron la capacidad de planificación, la flexibilidad cognitiva, la inhibición, la fluencia fonológica, y la memoria de trabajo. Los resultados mostraron disfunción ejecutiva en los niños infectados por VIH en comparación a los serorevertidos. Estos autores, justificaron que dicho hallazgo se debía al efecto directo del VIH y no a otros factores relacionados como los factores ambientales o socioeconómicos (Bisiacchi PS, 2000).

El grupo de Koekkoek investigó también las funciones ejecutivas en los niños con infección por VIH. Los resultados de su estudio mostraron alteración en la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva y la fluencia verbal (Koekkoek S, 2008). Estos hallazgos coinciden de nuevo con los encontrados en nuestro grupo de de pacientes con un CIT \geq 80.

Respecto al grupo de pacientes que obtuvieron un funcionamiento cognitivo global disminuido, hemos podido comprobar que la totalidad de las funciones cognitivas específicas valoradas se han hallado comprometidas. Dichos resultados tienen una importancia crucial ya que una disminución global de las funciones cognitivas, tiene

una repercusión directa en el funcionamiento de la vida diaria de estos niños y adolescentes. De tal manera, en un estudio llevado a cabo por Pearson y col. describieron que una baja puntuación en el CIT se asociaba a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, más específicamente en los niños que presentaban un CIT<70 (Pearson DA, 2000). Estos resultados son interesantes si lo trasladamos a la muestra de estudio ya que algunos de los pacientes obtuvieron puntuaciones por debajo de 70. Por tanto, se debería poner especial atención y seguimiento en este subgrupo de pacientes, ya que podrían presentar mayor riesgo de desarrollo de enfermedad.

En cuanto al funcionamiento cognitivo de los niños que cumplieron criterios de encefalopatía, hemos observado una gran variabilidad en éste, oscilando desde una disminución global de las funciones cognitivas hasta déficits cognitivos específicos.

A su vez, el grupo de niños con encefalopatía asociada al VIH, representa sólo una décima parte del total. Nuestros resultados se asemejan a los hallados en un estudio realizado por el grupo de Shanbhag y col., en el que evaluaron el impacto de las terapias combinadas sobre el funcionamiento cognitivo en un grupo de niños con infección por VIH, y encontraron que la prevalencia del cuadro encefalopático en los niños nacidos antes de 1996 comparado con los nacidos después de 1996, había descendido de casi la mitad a un 18% (Shanbhag MC, 2005). Asimismo, en un estudio retrospectivo llevado a cabo en España, el grupo de Sánchez-Ramón, describió que la incidencia de la Encefalopatía asociada al VIH había descendido de un 9,3% a un 1,5% en la era TARGA (Sánchez-Ramón S, 2003).

Aunque en el presente estudio no se ha profundizado en los aspectos emocionales y conductuales asociados a la enfermedad por VIH, hemos querido registrar y describir algunos de estos aspectos en el conjunto de la muestra a partir de una serie de cuestionarios dirigidos a padres o tutores legales, a profesores y a los propios niños o adolescentes.

Cabe destacar, que la participación y la cumplimentación de éstos fue irregular. En el caso de los cuestionarios dirigidos a padres sólo la mitad (35/60) de padres o tutores que aceptaron rellenar el cuestionario hicieron entrega del mismo. En cuanto al cuestionario de profesores, únicamente 17 de 60 fueron cumplimentados. En el autocuestionario dirigido a niños con edad superior a 11 años, sólo 14 de 42 niños o adolescentes entregaron y cumplimentaron el cuestionario. Hay que tener en cuenta que este cuestionario lo tenían que rellenar en casa y hacer llegar al servicio de pediatría bien en una visita sucesiva o por correo postal. La baja participación pueda deberse a la falta de adherencia y compromiso que algunos de estos pacientes y en especial los adolescentes muestran. Los problemas de adherencia o cumplimiento han sido estudiados profundamente en la población pediátrica infectada por el VIH, por el importante impacto que tiene en la respuesta al tratamiento antirretroviral. De hecho la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral, se ha asociado a la presencia de déficits cognitivos (Khan M, 2009; Malee K, 2009; Persson A, 2012; Nichols SL, 2012).

Al analizar los resultados obtenidos de las escalas de los problemas emocionales, sociales y conductuales, tanto de padres o tutores, profesores como de los propios niños; obtenemos la información que exponemos seguidamente de la cual puede desprenderse varias conclusiones.

Los problemas emocionales, cuya clínica ha resultado significativa han sido principalmente los problemas de ansiedad, aislamiento y depresión, siendo mayor la percepción de estos estados emocionales en el ambiente escolar. Las dificultades atencionales son percibidas prácticamente igual en los tres grupos con una frecuencia media. Las quejas somáticas constituyen otro de los problemas reportados, también con una frecuencia media; con mucha menor prevalencia se encuentran los problemas de conducta disruptiva o de conducta agresiva. En cuanto a los problemas de índole social, es uno de los problemas referidos por los tres grupos, situándose en una frecuencia medio-baja.

El grupo de Nozyce y col., investigó los problemas conductuales y emocionales en un grupo de 274 niños infectados por VIH, de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años, y hallaron resultados parecidos a los aquí descritos, en donde las quejas somáticas, los problemas atencionales y los problemas de aprendizaje eran los problemas más comunes en este tipo de pacientes. Los problemas de ansiedad tenían una frecuencia menor, probablemente influenciados por el número de participantes, el cuestionario utilizado y las variables sociodemográficas (Nozyce M, 2006).

Algunos autores han encontrado relación entre un número bajo en el porcentaje de linfocitos CD4 nadir, y de CD4 en el momento de la valoración con mayores problemas conductuales; y un pobre control virológico con síntomas de depresión (Nachman S, 2012), otros han hallado síntomas de disregulación emocional, déficit de atención e hiperactividad y problemas sociales (Thomaidis L, 2010). En cambio, otros autores han descrito que, los problemas emocionales y conductuales referidos, posiblemente se deban más a factores biológicos y/o ambientales que al efecto directo del virus del VIH como han sugerido algunos autores (Coscia JM, 2001).

En resumen:

- La mitad de la muestra de estudio ha mostrado un CIT disminuido, con alteración en la totalidad de las funciones cognitivas específicas evaluadas.
- Los pacientes con un CIT normal, presentaron algún tipo de déficit neurocognitivo. Las funciones cognitivas específicas más frecuentemente alteradas fueron la atención, las funciones ejecutivas, las funciones lingüísticas y las funciones motrices.
- Solo la décima parte de pacientes presentaron criterios de encefalopatía asociada al VIH, con variabilidad en el perfil cognitivo.
- Los problemas emocionales y conductuales mayormente percibidos en los niños y adolescentes del estudio fueron la ansiedad, el aislamiento y la depresión.

Relación entre las variables neurocognitivas y las variables clínicas y ambientales asociadas al VIH

Uno de los hallazgos derivados de nuestro estudio ha sido que los niños con carga viral detectable, presentaron mayor riesgo de obtener un funcionamiento cognitivo global disminuido. Estos resultados coinciden con los de otros estudios que han documentado la relación entre niveles altos de carga viral y un pobre funcionamiento cognitivo global (Wachsler-Felder JL, 2002). En un estudio llevado a cabo en Uganda con niños con infección por VIH, en el que utilizaron la prueba psicométrica K-ABC (Batería de evaluación de Kaufman) como medida del funcionamiento cognitivo global, hallaron asociación entre los niveles de carga viral en plasma y un pobre

funcionamiento en las escalas globales del K-ABC (Ruel TD, 2012). También el grupo de Jeremy y col., describieron que niveles altos de carga viral basales, se asociaba a peores puntuaciones en el funcionamiento cognitivo global y en las habilidades motrices finas (Jeremy RJ, 2005). Un metanálisis llevado a cabo por Lindsey y col, ha demostrado que solo los marcadores virológicos eran predictores de disfunción cognitiva en niños (Lindsey J, 2000). En cambio el grupo de Martin y col. no encontraron asociación entre las funciones cognitivas y la carga viral, a diferencia de los resultados descritos en nuestro estudio (Martin SC, 2006).

Por otro lado, hemos encontrado que los niños con una situación de inmunodeficiencia grave obtuvieron mayor riesgo de presentar déficits en la comprensión de vocabulario. De tal forma, el grupo de Wolters y col., y el grupo de Rice y col., describieron resultados similares encontrados en este estudio. Estos autores hallaron relación entre un estado de inmunosupresión grave y déficits en las habilidades lingüísticas en pacientes pediátricos con infección por VIH (Wolters PL, 1997; Rice M, 2012).

En la literatura, existen diversos estudios que han descrito déficits graves en funciones lingüísticas en los niños con infección VIH, pero cabe destacar que la mayoría de estos hallazgos corresponden a la era pre-TARGA, en la cual la repercusión del virus sobre el SNC no era mitigada por el efecto del TAR (Epstein LG, 1986; Tardieu M, 1995; Wolters PL, 1997; Coplan J, 1998). Desde la introducción del TARGA, varios estudios han descrito mejoría en las funciones lingüísticas, pero no normalización, siendo el vocabulario y la comprensión de vocabulario algunas de las funciones lingüísticas más susceptibles de alteración (Smith R, 2006; Brackis-Cott E, 2009). Estos hallazgos,

sustentan los resultados descritos en el presente estudio acerca de las funciones lingüísticas.

Por otro lado, parece ser que una situación de inmunodeficiencia grave, un inicio tardío del TARGA, y la edad del paciente se ha relacionado con mayor disfunción motora, tanto en coordinación motriz fina como en velocidad motora.

Cabe destacar, no obstante, que la práctica totalidad de los pacientes estudiados, estaban recibiendo TARGA en el momento de la valoración, y seguían presentando alteración de las funciones motrices. Estos resultados, apoyan los hallazgos recientes en algunos estudios sobre el deterioro de las funciones motrices en pacientes con estabilidad virológica e inmunológica. Varios autores han descrito que en pacientes asintomáticos y no tratados (naïve) que inician tratamiento (TARGA) con respuesta inmunoviológica al mismo, todas las funciones cognitivas, a excepción de las funciones motrices, se mantenían estables o mejoraban a lo largo del tiempo. De hecho, algunas funciones motrices no sólo no mejoraban sino que empeoraban a lo largo del tiempo (Von Giesen HJ, 2003; Koekkoek S, 2006).

En cuanto a la velocidad de procesamiento cognitivo, aun siendo una de las funciones cognitivas más preservadas en los pacientes estudiados, los resultados han mostrado que los niños que iniciaron más tardíamente el tratamiento con TARGA obtuvieron más riesgo de presentar enlentecimiento en el procesamiento de la información. Hay que tener en cuenta, que como hemos comentado anteriormente, la mayoría de pacientes presentaban estabilidad inmunológica y virológica y estaban recibiendo TARGA en el momento de la valoración, por lo que cabe suponer que esta función está mayormente preservada por estos motivos.

Uno de los hallazgos resultantes de nuestro estudio en relación a las funciones ejecutivas, ha sido que los niños más mayores y, en consecuencia, aquellos que nacieron antes de la disponibilidad del TARGA, obtuvieron peores resultados en algunas de las funciones ejecutivas. A su vez, cuanto más tardío fue el inicio del TAR mayor riesgo de disfunción ejecutiva, específicamente en flexibilidad cognitiva y capacidad de inhibición. Estos resultados se pueden interpretar de dos maneras, la primera podría ser que el tratamiento antirretroviral combinado (TARGA) representa un factor protector para las funciones ejecutivas, y la segunda sería que la progresión de la enfermedad conlleva a un deterioro progresivo de éstas. Esta última hipótesis se relacionaría con los datos extraídos de un reciente estudio de neuroimagen llevado a cabo por Hoare y col. Estos autores, valoraron el funcionamiento cognitivo a través de la técnica de neuroimagen de tractografía en 12 niños con infección VIH pero asintomáticos, y un grupo control de niños no infectados. En su metodología incluyeron la evaluación de una serie de pruebas neuropsicológicas que valoraban la memoria visual, las funciones ejecutivas y el procesamiento visoespacial en ambos grupos. Estos autores revelaron diferencias significativas en la tractografía entre ambos grupos, y encontraron correlación entre las funciones ejecutivas y la atención con algunas de las alteraciones halladas en la tractografía, concretamente, en el cuerpo calloso y en el fascículo longitudinal superior. Estos autores sugirieron que dichos datos podían relacionarse con un posible proceso de desmielinización en el curso de la enfermedad por VIH (Hoare J, 2012). Estos datos no descartan la hipótesis del factor protector del TARGA, debido a que algunos de los pacientes incluidos en el estudio de Hoare y col., no estaban recibiendo tratamiento antirretroviral o el tratamiento antirretroviral no era TARGA.

En cuanto a las variables socioeconómicas, hemos encontrado que una situación socioeconómica baja se ha relacionado con mayor alteración en las funciones lingüísticas, más concretamente la comprensión de vocabulario. Los resultados obtenidos concuerdan con diversas investigaciones realizadas sobre el desarrollo infantil, en las que tanto la situación socioeconómica como aspectos del ambiente familiar repercuten sobre el desarrollo cognitivo y, más específicamente, sobre las funciones lingüísticas (Bradley RH, 1994; Brooks-Gunn J, 1996; Karmiloff-Smith A, 2012).

Como variable ambiental, el consumo de drogas en el ambiente familiar ha mostrado relación con peores resultados en el CIT, en el índice de comprensión de vocabulario, en memoria verbal, en coordinación motriz fina, y en algunas funciones ejecutivas. Dichos resultados respaldan la teoría de que el ambiente familiar es una de las variables ambientales con mayor repercusión sobre el desarrollo neurocognitivo del niño y adolescente con VIH (Knight WG, 2000; Coscia J, 2001).

Es interesante remarcar que la observación y valoración del pediatra especialista en enfermedades infecciosas sobre la funcionalidad en la vida diaria de estos niños, se haya relacionado con la disfunción de prácticamente todas las áreas cognitivas evaluadas. Estos resultados sugieren que la observación clínica del especialista resulta fundamental para alertar de posibles déficits cognitivos sutiles que pueden pasar desapercibidos en una exploración neurológica de rutina.

En resumen:

- Los niños con carga viral detectable tienen mayor riesgo de obtener un CIT alterado.
- Los niños con una situación inmunológica grave tienen mayor riesgo de presentar alteración en la comprensión de vocabulario.
- Un inicio tardío en el tratamiento antirretroviral y una mayor edad del paciente se relaciona con mayor disfunción motora y disfunción ejecutiva.
- Una situación socioeconómica baja se relaciona con mayor alteración en funciones lingüísticas.
- Un ambiente familiar desfavorecedor se relaciona con la presencia de déficits neurocognitivos.

Repercusión del TARGA en el funcionamiento neurocognitivo de los pacientes con infección VIH

Hemos podido constatar que los niños que se beneficiaron desde el inicio del TARGA, obtuvieron mejor rendimiento en funciones motrices aunque únicamente en coordinación motriz fina.

Aun así, hemos podido observar que las medias de ambos grupos tanto en coordinación motriz fina como en velocidad motriz se hallan alteradas. Consecuentemente, las funciones motrices están alteradas en ambos grupos, aun siendo el grupo de niños nacidos en la era pre-TARGA los más afectados por esta disfunción.

Estos resultados concuerdan con varios estudios realizados hasta la fecha sobre el impacto del TAR sobre las funciones cognitivas y, más específicamente, sobre las funciones motrices. De tal forma, el grupo de Koekkoek, llevó a cabo un estudio en el que evaluaron y compararon el funcionamiento psicomotor en 3 grupos de pacientes con infección VIH a lo largo de 12 meses de seguimiento. El primer grupo nunca habían recibido tratamiento antirretroviral de ningún tipo y comenzaron TARGA al inicio del estudio, el segundo grupo no estaban recibiendo tratamiento antirretroviral en el momento del estudio, y el tercer grupo estaba en tratamiento con TARGA al inicio del estudio. Estos autores observaron que después de un año de seguimiento, el grupo que comenzó con TARGA, había aumentado de forma significativa el número de CD4, pero no se había evidenciado ningún beneficio en el funcionamiento psicomotor. Es más, se constató un deterioro significativo en el funcionamiento psicomotor tanto en el grupo que inició TARGA por primera vez, como el grupo de niños sin ningún tipo de tratamiento antirretroviral (Koekkoek S, 2006). A su vez, otros autores han descrito hallazgos electrofisiológicos que sugieren que la actividad motora continúa deteriorándose aun habiendo una respuesta efectiva del TARGA (Von Giesen HJ, 2003). De hecho en nuestro estudio pudimos observar que el grupo de niños de la era TARGA, mostraron alteración en las funciones motrices, tanto de velocidad como de coordinación motriz fina; aun obteniendo mejores puntuaciones respecto al grupo pre-TARGA.

Hay que tener en cuenta, que probablemente el grupo de la era TARGA tiene más preservadas las funciones motrices que el grupo pre-TARGA, debido a que llevan menos años de desarrollo de la enfermedad. Es importante señalar que algunas investigaciones realizadas hasta el momento sobre las funciones motrices, han

concluido que el deterioro de éstas es progresivo y, por tanto, podrían convertirse en un factor de riesgo de progresión de la enfermedad por VIH (Pearson DA, 2000).

Por otro lado, los resultados encontrados en el presente estudio acerca del funcionamiento ejecutivo y la era de inicio de las terapias de gran actividad resultan interesantes. Se ha evidenciado que los niños nacidos en la era TARGA obtuvieron mejor rendimiento en la mayoría de funciones ejecutivas en comparación a los niños nacidos en la era pre-TARGA.

Además, las medias de todas las funciones ejecutivas, a excepción de la fluencia fonológica, en el grupo que iniciaron TARGA desde el inicio se encuentran dentro de la normalidad. En cambio, en el grupo pre-TARGA, todas las medias de las funciones ejecutivas valoradas están alteradas.

Como hemos comentado anteriormente, estos resultados podrían sugerir por un lado, que las terapias combinadas podrían tener un efecto protector en el funcionamiento ejecutivo de los pacientes que se beneficiaron desde el inicio de éstas, lo cual sería importante a tener en cuenta para las opciones terapéuticas futuras, ya que las funciones ejecutivas, son una de las funciones que más repercuten en la funcionalidad y la calidad de los pacientes en su vida diaria. Por otro lado, podrían sugerir que el tiempo y la propia progresión de la enfermedad conllevarían a un empeoramiento de éstas.

No hemos encontrado estudios que evalúen el funcionamiento ejecutivo y su relación con el tratamiento antirretroviral de inicio, con el fin de contrastar nuestros resultados. Por lo que se necesitarían nuevos estudios que valoren las funciones ejecutivas y su relación con el TARGA y con la enfermedad VIH en sí misma.

En general, los estudios realizados sobre el tratamiento antirretroviral TARGA en la edad pediátrica son limitados y con resultados contradictorios.

En donde parece ser que hay unanimidad tras la reciente introducción del TARGA, es en la reducción del riesgo y la gravedad del cuadro de Encefalopatía y/o manifestaciones neurológicas asociadas al VIH (Chiriboga MD, 2005; Heidari S, 2012).

En cuanto a la mejoría de las funciones neurocognitivas los resultados son contradictorios. Hay autores que han descrito mejoría en el CIT tras la introducción del TARGA (McCoig C, 2002; Shanbhag MC, 2005) o estabilidad en el funcionamiento cognitivo (Hazra R, 2007), sugiriendo un posible efecto protector del TARGA. Por otro lado, otros autores como Jeremy y col, no han hallado mejoría en el funcionamiento cognitivo global, ni en la memoria a corto plazo, ni en las habilidades motoras tras casi un año de tratamiento (Jeremy RJ, 2005).

En nuestro caso, hemos podido observar, que a diferencia de lo que esperábamos, no hemos hallado diferencias significativas en el CIT entre ambos grupos, aun siendo la media del CIT del grupo TARGA ligeramente superior a la del grupo pre-TARGA. Por lo cual, tal como han señalado otros autores, es posible que las terapias TARGA tengan un efecto protector sobre el funcionamiento cognitivo global y otras funciones cognitivas específicas.

Hay que precisar, que aun cuando algunos de los pacientes iniciaron tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) como primera opción terapéutica, lo hicieron cuando ya presentaban clínica. Actualmente, todas las guías de tratamiento antirretroviral en niños con infección VIH, recomiendan el inicio del tratamiento independientemente de la clínica, la situación inmunológica y la carga viral en todos los niños menores de 1 año. Es decir, establecen que debe iniciarse el tratamiento una

vez se confirma el diagnóstico y antes de iniciar la sintomatología. Ninguno de los niños de nuestra cohorte que inició tratamiento antirretroviral de forma precoz, presenta clínica neurológica. Las manifestaciones neurológicas son irreversibles una vez establecidas, o al menos aquellas con afectación piramidal.

En resumen:

- Las funciones motrices han mostrado estar alteradas en ambos grupos, aun siendo el grupo de niños nacidos en la era pre-TARGA los más afectados.
- Hemos encontrado un mayor grado de disfunción en casi todas las funciones ejecutivas, en el grupo de pacientes nacidos en la era pre-TARGA.
- El grupo de niños de la era TARGA ha mostrado preservación del funcionamiento ejecutivo, a excepción de la fluencia fonológica.
- Un inicio temprano en el tratamiento con TARGA podría ser un factor protector de disfunción ejecutiva y otras funciones cognitivas.
- Aun siendo las puntuaciones del CIT ligeramente superiores en el grupo de pacientes de la etapa TARGA, las diferencias con el grupo de pacientes pre-TARGA no fueron significativas.

Repercusión de la exposición a drogas vía parenteral sobre el funcionamiento neurocognitivo en la infección VIH

Respecto a la repercusión de la exposición a drogas (opiáceos) durante la gestación, se ha podido corroborar que los niños expuestos, obtuvieron peores resultados en varias funciones cognitivas específicas en comparación al grupo de niños no expuestos.

Concretamente puntuaron peor en funciones mnésicas (memoria verbal a corto y largo plazo), funciones lingüísticas (fluencia semántica), funciones ejecutivas (fluencia fonológica), y funciones motrices (coordinación motriz fina y velocidad motriz).

Los hallazgos sobre la alteración en memoria verbal, concuerdan con un estudio llevado a cabo por Šlamberová y col. en el cual estudiaron el efecto de los opiáceos sobre el SNC, y hallaron déficits en la capacidad de aprendizaje y en la memoria. Estos déficits se relacionaron con el compromiso de varias estructuras subcorticales como la amígdala, hipocampo, núcleo subtalámico, núcleo accumbens y la sustancia negra (Šlamberová R, 2012).

También otros autores han descrito retraso en el desarrollo cognitivo, en la atención mantenida y en el funcionamiento académico (Soeptami S, 1994). Estos hallazgos concuerdan con los resultados encontrados en nuestro estudio, en el que el grupo de niños expuestos, obtuvieron mayor alteración en funciones atencionales, además de en algunas funciones ejecutivas.

En la literatura existen escasos estudios que han comparado la exposición o no exposición a drogas vía parenteral durante la gestación en los niños con infección VIH. Mellins y col., evaluaron el efecto de la infección del VIH, y la exposición a drogas durante la gestación sobre el desarrollo motor y mental a través de las escalas de desarrollo de Bayley. Los niños infectados por el VIH, se compararon con los niños expuestos, no infectados y con los niños expuestos a drogas y fármacos durante la gestación pero de madres no infectadas. Estos autores hallaron que los niños con infección VIH y los que habían estado expuestos a drogas durante la gestación, rindieron significativamente peor en los índices de desarrollo mental y motor que los niños nacidos sin estos factores de riesgo (Mellins CA, 1994). Estos autores, no

obstante, no compararon el factor exposición a drogas entre el grupo de niños con infección VIH, a diferencia de lo realizado en nuestro estudio. Además, las edades de los niños y las pruebas utilizadas, las cuales se basaban en escalas de desarrollo, difieren de las edades y pruebas utilizadas en el presente estudio.

El resto de estudios, han evaluado el impacto de la infección por VIH en el desarrollo motor y cognitivo de los niños, controlando el factor exposición a drogas durante la gestación. Lo que estos autores han mostrado, es que los niños con infección por VIH, muestran peores resultados en el funcionamiento cognitivo y motor que los niños expuestos al VIH y a drogas pero no infectados, o expuestos a drogas prenatalmente seronegativos (Gay C, 1995; Drotar D, 1997; Chase C, 2000; Knigth WG, 2000; Fishkin PE, 2000).

En resumen:

- Los niños expuestos a drogas vía parenteral presentaron peores puntuaciones en funciones mnésicas, específicamente en la memoria verbal, en funciones motrices y en la fluencia semántica y fonológica en comparación a los niños no expuestos a drogas.
- En comparación a los niños no expuestos, obtuvieron mayor alteración en funciones atencionales y algunas de las funciones ejecutivas.

Recomendaciones:

- Los estudios neurocognitivos deberían estar incluidos en el seguimiento de los pacientes pediátricos infectados por el VIH, con el fin de diagnosticar precozmente las alteraciones cognitivas y establecer intervenciones dirigidas a mejorarlas.
- El aumento de la supervivencia tras la introducción del tratamiento antirretroviral combinado, ha prolongado la esperanza de vida de estos niños y adolescentes; por lo cual, se hace imprescindible el seguimiento y el estudio de los efectos, tanto de la infección como de los fármacos antirretrovirales, en el SNC a largo plazo.
- Son necesarios estudios a largo plazo que evalúen las funciones cognitivas específicas en su totalidad, y más concretamente las funciones ejecutivas y su relación con el TAR.

6 CONCLUSIONES

En función de los resultados obtenidos, se derivan las siguientes conclusiones del presente estudio:

- La mitad de los pacientes obtuvieron un CIT<80 con una disminución global de las funciones cognitivas específicas evaluadas.
- Todos los pacientes con un funcionamiento cognitivo global dentro de los límites normales presentaron algún tipo de déficit neurocognitivo. Las funciones cognitivas específicas más frecuentemente alteradas fueron la atención, las funciones ejecutivas, las funciones lingüísticas y las funciones motrices.
- Se han evidenciado problemas emocionales y conductuales leves en el conjunto de niños infectados por el VIH, principalmente problemas de ansiedad, aislamiento y depresión
- Todos los pacientes con infección VIH por transmisión vertical evaluados, incluso aquellos sin enfermedad activa, ausencia de inmunodepresión y control completo de la replicación viral, presentaron algún tipo de afectación neurocognitiva.
- Los déficits de memoria encontrados son secundarios a un déficit atencional más que a un trastorno de memoria en sí, excepto para los niños que estuvieron expuestos a drogas durante la gestación en donde se ha evidenciado mayor alteración en las funciones mnésicas.

- La comprensión de vocabulario ha sido la función lingüística más afectada, a diferencia de estudios anteriores de la era pre-TARGA en los que se describían mayores alteraciones en la vertiente expresiva del lenguaje.
- Las funciones motrices han mostrado alteración en el conjunto de pacientes con independencia de la estabilidad virológica e inmunológica, presentando mayor gravedad cuanto mayor edad tenía el paciente.
- La velocidad de procesamiento cognitiva se encuentra preservada en el grupo de pacientes con infección VIH con un CIT normal.
- Las funciones ejecutivas se han revelado como una de las funciones cognitivas específicas más susceptibles de alteración en la infección.
- Los niños con pobre control virológico tienen mayor riesgo de presentar alteración en el CIT.
- Los niños que presentan una inmunodepresión grave, secundaria a la infección VIH (Clase 3 de la clasificación CDC) tienen mayor riesgo de presentar alteración en la comprensión de vocabulario.
- Una situación socioeconómica baja se ha asociado a un déficit en la comprensión de vocabulario; y la exposición del niño a drogas dentro del ambiente familiar se ha relacionado con mayor alteración en el funcionamiento cognitivo global, las funciones lingüísticas y las funciones ejecutivas.
- El tratamiento antirretroviral combinado (TARGA) ha mostrado tener un efecto protector en algunas de las funciones cognitivas, específicamente en el funcionamiento cognitivo global y en alguna de las funciones ejecutivas.

- Los niños nacidos en la era pre-TARGA presentan mayor alteración en funciones motrices y funciones ejecutivas que los niños nacidos en la era TARGA.
- Los niños expuestos a drogas (opíáceos) durante la gestación y con infección por VIH, presentan mayor alteración en funciones mnésicas, funciones motrices, fluencia semántica y fluencia fonológica.

7 BIBLIOGRAFÍA

Abramowitz, S., Koenig, L., Chandwani, S., Orban, L., Stein, R., LaGrange, R., & Barnes, W. (2009). Characterizing social support: Global and specific social support experiences of HIV-infected youth. *AIDS Patient Care and STDs*, 23(5), 323-330.

Achenbach T. M. and Edelbrock, C. (1983). Manual for the child behavior checklist and revised child behavior profile University of Vermont, Department of Psychiatry, Burlington, VT.

Achenbach, T.M. (1978). The Child Behavior Profile, I: Boys aged 6-11. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 46, 478-488.

American Psychiatric Association. (2002). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 4 ed (DSM-IV-TR). *Barcelona: Masson*.

Angelini L., Zibordi F., Triulzi F., et al. (2000). Age-dependent neurologic manifestations of HIV infection in childhood. *Neurol Sci*, 21:135-42.

Armstrong F.D., Seidel J.F., Swales T.P. (1993). Pediatric HIV infection: A neuropsychological and educational challenge. *J Learn Disabil*, 26: 92-103.

Aylward, G.P. (1997). Infant and early childhood Neuropsychology. *Plenum Press, Nueva York*.

Belman A.L., Ultmann M.H., Horoupian D, Novick B., Spiro A.J., Rubinstein A., et al. (1985). Neurological complications in infants and children with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol*, 18: 5606.

Belman A.L., Lantos G., Horoupian D., Novick B., Wisnia A., Ultmann M.(1985). Basal ganglionic calcifications in patients with AIDS. *Neurology*, 35 (Supl 1): S308.

Belman A.L. (1993). Neurologic syndromes. *Ann. N. Y. Acad. Sci*, 693: 10722.

Benedet M.J., Alexandre M.A. (1998). Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense. (TAVEC). *Madrid: TEA Ediciones*.

Benveniste, E.N. (1994). Cytokine circuits in brain implications for AIDS dementia complex. In Price RW, Perry SW, eds. HIV, AIDS and the brain. *New York: Raven Press*;p. 7188.

Berembaum, S.A. (1998). *Developmental Neuropsychology. Eua: Lawrence Erlbaum Association*.

Bisiacchi P.S., Suppiej A., Laverda A. (2000). Neuropsychological evaluation of neurologically asymptomatic HIV-infected children. *Brain Cogn*, 43(1-3):49-52.

Blanche S., Tardieu M., Duliege A.M., Rouzioux C., Le Deist F., Fukunaga K., et al. (1990). Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired HIV infection: evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. *Am. J. Dis. Child*, 144: 12105.

Blanchette N., Smith M., King S., Fernandes-Penney A., Read S. (2002). Cognitive development in school-age children with vertically transmitted HIV infection. *Dev Neuropsychol*, 21:223–41.

Blanchette N., Smith M.L., Fernandes-Penney A., King S., Read S. (2001). Cognitive and motor development in children with vertically transmitted HIV infection. *Brain Cogn. Jun-Jul*, 46(1-2):50-3.

Brackis-Cott E., Kang E., et al. (2009). The Impact of Perinatal HIV Infection on Older School-Aged Children's and Adolescents' Receptive Language and Word Recognition Skills. *AIDS Patient Care and STDs*. 23(6): 415-421.

Bradley R.H., Whiteside L., Mundfrom D.J., Casey P.H., Kelleher K.J., Pope S.K. (1994). Early indications of resilience and their relation to experiences in the home environments of low birthweight, premature children living in poverty. *Child Dev. Apr*, 65(2 Spec No):346-60.

Brooks-Gunn J., Klebanov P.K., Duncan G.J. (1996). Ethnic differences in children's intelligence test scores: role of economic deprivation, home environment, and maternal characteristics. *Child Dev. Apr*, 67(2):396-408.

Brouwers P., DeCarli C., Citivello L., et al. (1995). Correlation between computed tomographic brain scan abnormalities and neuropsychological functioning in children with symptomatic human immunodeficiency virus. *Arch Neuro*, 52: 39-44.

Brouwers P., Belman A. and Epstein L. (1993). Central Nervous System involvement: manifestations, evaluation, and pathogenesis. Chap. 23 in Pizzo PA, Wilfert CA (ed) *Pediatric AIDS. 2nd ed.* Williams and Wilkins, Baltimore pp 433-455.

Brouwers, P., Moss, H. A., Wolters, P. L., & Schmitt, F. A. (1994). Developmental deficits and behavioral change in pediatric AIDS. In I. Grant & A. Martin (Eds.), *Neuropsychology of HIV Infection* (pp. 310–338). New York: Oxford University Press.

Brouwers P., DeCarli C., Heyes M.P., Moss H.A., Wolters P.L., Tudor-Williams G., et al. (1996). Neurobehavioral manifestations of symptomatic HIV-1 disease in children: can nutritional factors play a role? *J Nut*, 126: 2651-62.

Brown L.K., Lourie K.J., Pao M. (2000). Children and adolescents living with HIV and AIDS: a review. *J Child Psychol Psychiatry*, 41(1):81-96.

Burns S., Hernandez-Reif M., Jessee P. (2008). A review of pediatric HIV effects on neurocognitive development. *Issues Compr Pediatr Nurs*, 31(3): 107-21.

Burton, D. B., Sepehri, A., Hecht, F., VandenBroek, A., Ryan, J. J., & Drabman, R. (2001). A confirmatory factor analysis of the WISC–III in a clinical sample with cross-validation in the standardization sample. *Child Neuropsychology*, 7(2), 104–116.

Castro P.M., Martínez V.Y., González N.I., Velásquez A.J., Castillo I.G., Sánchez V.L. (2011). Neuropsychological evaluation, psychosocial factors, and psychiatric comorbidity of children with HIV infection. *Rev Chilena Infectol*, 28(3):248-54.

Cattie J.E., Doyle K., Weber E., Grant I., Woods S.P.; HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group (2012). Planning deficits in HIV-associated neurocognitive

disorders: component processes, cognitive correlates, and implications for everyday functioning. *J Clin Exp Neuropsychol*, 34(9):906-18.

Chase C., Ware J., Hittelman J., Blasini I., Smith R., Llorente A., Anisfeld E., Diaz C., Fowler M.G., Moye J., Kaligh L.I. (2000). Early cognitive and motor development among infants born to women infected with human immunodeficiency virus. Women and Infants Transmission Study Group. *Pediatrics*, 106(2).

Chiriboga C.A., Fleishman S., Champion S., Gaye-Robinson L., Abrams E.J. (2005). Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *J Pediatr*, 146(3):402-7.

Cohen S.E., Mundy T., Karassik B., Lieb L., Ludwig D.D., Ward J. (1991). Neuropsychological functioning in human immunodeficiency virus type 1 seropositive children infected through neonatal blood transfusion. *Pediatrics*, 88(1):58-68.

Cooper E.R., Hanson C., Diaz C., et al. (1998). Encephalopathy and progression of human immunodeficiency virus disease in a cohort of children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Women and Infants Transmission Study Group. *J Pediatr*, 132:808–12.

Coplan J., Contello K.A., Cunningham C.K. et al. (1998). Early language development in children exposed to or infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics*, 102(1):e8.

Coscia, J.M., Christensen, B.K., & Henry, R.R. (1997). Risk and resilience in the cognitive functioning of children born to HIV-1-infected mothers: A preliminary report. *Pediatric*

AIDS HIV Infection, 8(2), 108–113.

Coscia J.M., Christensen B.K., Henry R.R., et al. (2001). Effects of home environment, socioeconomic status, and health status on cognitive functioning in children with HIV-1 infection. *J Pediatr Psychol* 26: 321-329.

Cullberston W., Zillmer E. (2001). Tower of London-Drexel University: 2nd Edition. MHS.

Cysique L.A., Maruff P., Brew B.J. (2006). The neuropsychological profile of symptomatic AIDS and ADC patients in the pre-HAART era: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*, 12(3):368-82.

Czornyj L.A. (2006). Encefalopatía en niños con infección por virus de inmunodeficiencia humana de transmisión vertical. *Rev Neurol*, 42 (12): 743-753.

DeCarli C., Civitello L.A., Brouwers P., Pizzo PA. (1993). The prevalence of computed axial tomographic abnormalities of the cerebrum in 100 consecutive children symptomatic with the human immunodeficiency virus. *Ann Neurol*, 34: 198-205.

Del Palacio M., Alvarez S., Muñoz-Fernández M.Á. (2012). HIV-1 infection and neurocognitive impairment in the current era. *Rev Med Virol*, 22(1):33-45.

Drotar, D., Olness, K., Wiznitzer, M., Guay, L., Marum, L., Svilar, G., Hom, D., Fagan, J. F., Ndugwa, C., & Kiziri-Mayengo, R. (1997). Neurodevelopmental outcomes of Ugandan infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatrics*, 100 (1), e5.

Dunn L.L., Dunn L.M., Arribas D. (2006). Peabody, Test de vocabulario en imágenes. (PPVT-III). Madrid: TEA Ediciones.

Ellis R.J., Calero P., Stockin M.D. HIV infection and the central nervous system: a primer (2009). *Neuropsychol Rev. Jun; 19(2):144-51.*

Englund J.A., Baker C.J., Raskino C., McKinney R.E., Lifschitz M.H., Petrie B., Fowler M.G., Connor J.D., Mendez H., O'Donnell K., Wara D.W. (1996). Clinical and laboratory characteristics of a large cohort of symptomatic, human immunodeficiency virus-infected infants and children. AIDS Clinical Trials Group Protocol 152 Study Team. *Pediatr Infect Dis J. Nov; 15(11):1025-36.*

Epstein L.G., Sharer L.R., Oleske J.M., Connor E.M., Goudsmit J., Bagdon L., et al. (1986). Neurological manifestations of human immunodeficiency virus infection in children. *Pediatrics, 78: 67887.*

Epstein L.G., Gendelman H.E. (1993). Human immunodeficiency virus type 1 infection of the nervous system: pathogenic mechanisms. *Ann Neurol, 33: 42936.*

Epstein L.G., Gelbard H.A. (1999). HIV-1-induced neuronal injury in the developing brain. *J Leukoc Biol, 65: 453-7.*

European Collaborative Study. (1996). Characteristics of pregnant HIV-1 infected women in Europe. *AIDS Care, 8(1), 33-42.*

Fishkin P., Armstrong F., Routh D., et al. (2000). Brief report: relationship between HIV infection and WPPSI-R performance in preschool-age children. *J Pediatr Psychol, 25 (5): 347-51.*

Foster C., Lyall E.G. (2005). Children with HIV: improved mortality and morbidity with combination antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis*, 18:253–9.

Foster C.J., Biggs R.L., Melvin D., Walters M.D., Tudor-Williams G., Lyall E.G. (2006). Neurodevelopmental outcomes in children with HIV infection under 3 years of age. *Dev Med Child Neurol*, 48(8):677-82.

Frank E., Foley G., Kuchuk A. (1997). Cognitive functioning in schoolage children with human immunodeficiency virus. *Percept Mot Skills*, 85:267–72.

Fundarò C., Miccinesi N., Figliola Baldieri N, Genovese O. et al. (1998). Cognitive Impairment in School-Age Children with Asymptomatic HIV Infection. *AIDS PATIENT CARE and STDs*, Volume 12, Number 2.

Gabuzda D.H., Hirsch M.S. (1987). Neurologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus. Clinical features and pathogenesis. *Ann Intern Med*, 107: 383–91.

Garcia F., Niebla G., Romeu J., et al. (1999). Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels in asymptomatic patients with early stage chronic HIV-1 infection: support for the hypothesis of local virus replication. *AIDS*, 13:1491–6.

Gay C.L., Armstrong F.D., Cohen D., et al. (1995). The effects of HIV on cognitive and motor development in children born to HIV-seropositive women with no reported drug use: Birth to 24 months. *Pediatrics*, 96: 1078 –1082.

Golden C. (1999). Stroop Test de Colores y Palabras. *Madrid TEA Ediciones*.

Gómez M.I., Jiménez de Ory S., Fortuny C. y col. Cohorte Nacional (Española) de Niños

Infectados por VIH-1 (CoRISpe). Primeros resultados. En prensa.

González-Scarano F., Martín-García J. (2005). Neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol*, 5: 69–81.

Hanbhag M.C., Rutstein R.M., et al. (2005). Neurocognitive functioning in pediatric human immunodeficiency virus infection: effects of combined therapy. *J. Arch Pediatr Adolesc Med*, 159(7):651-6.

Havens J., Whitaker A., Feldman J., Alvarado L., Ehrhardt A. (1993). A controlled study of cognitive and language function in schoolaged HIV-infected children. *Ann NY Acad Sci*, 696:249–51.

Havens J.F., Whitaker A.H., Feldman J.F., Ehrhardt A.A. (1994). Psychiatric morbidity in school-age children with congenital human immunodeficiency virus infection: a pilot study. *J Dev Behav Pediatr*. 15(3 Suppl):S18-25.

Hazra R., Jankelevich S., Mackall C.L., Avila N.A., Wolters P., Civitello L., Christensen B., Jacobsen F., Steinberg S.M., Yarchoan R. (2007). Immunologic, virologic, and neuropsychologic responses in human immunodeficiency virus-infected children receiving their first highly active antiretroviral therapy regimen. *Viral Immunol. Spring*, 20(1):131-41.

Heaton R.K., Franklin D.R., Ellis R.J., McCutchan J.A., et al. (2011). CHARTER Group; HNRC Group. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*, 17(1):3-16.

Heidari S., Mofenson L.M., Hobbs C.V., Cotton M.F., Marlink R., Katabira E. (2012). Unresolved antiretroviral treatment management issues in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 59(2):161-9.

Hinelman J. (1990). Neurodevelopmental aspects of HIV infection. In *Brain in Pediatric AIDS*. Edited by Kozlowski P, Snider D, Vietze P. *New York: S Karger: 64-71*.

Hoare J., Fouche J.P., Spottiswoode B., Donald K., Philipps N., Bezuidenhout H., Mulligan C., Webster V., Oduro C., Schrieff L., Paul R., Zar H., Thomas K., Stein D. (2012). A diffusion tensor imaging and neurocognitive study of HIV-positive children who are HAART-naïve "slow progressors". *J Neurovirol*, 18(3):205-12.

Hoegerman G., Wilson C.A., Thurmond E., Schnoll S.H. (1990). Drug-exposed neonates. *West J Med. May*; 152(5):559-64.

Injoque-Ricle I., Burin D.I. (2008). Validez y fiabilidad de la prueba de Torre de Londres para niños: Un estudio preliminar. *Revista Argentina de Neuropsicología* 11, 21-31.

Jeremy R.J., Kim S., Nozyce M., Nachman S., McIntosh K., Pelton S.I., Yogev R., Wiznia A., Johnson G.M., Krogstad P., Stanley K. (2005). Neuropsychological functioning and viral load in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children. *Pediatrics*, 115:380–387.

Karmiloff-Smith A., D'Souza D., Dekker T.M., Van Herwegen J., Xu F., Rodic M., Ansari D.(2012). Genetic and environmental vulnerabilities in children with neurodevelopmental disorders. *Proc Natl Acad Sci*, 16; 109 Suppl 2:17261-5.

Keller M., Venkatraman T., Thomas A., et al. (2004). Altered neurometabolite development in HIV-infected children correlation with neuropsychological tests. *Neurology*, 62:1810–7.

Khan, M., Song, X., Williams, K., Bright, K., Sill, A., & Rakhmanina, N. (2009). Evaluating adherence to medication in children and adolescents with HIV. *Archives of Disease in Childhood*, 94, 970-973.

Knight W.G., Mellins C.A., Levenson R.L. Jr, et al. (2000). Effects of pediatric HIV infection on mental and psychomotor development. *J Pediatr Psychol*, 25: 583-587.

Koekkoek S., Eggermont L., De Sonnevile L., et al. (2006). Effects of HAART on psychomotor performance in children with HIV disease. *J Neurol*, 253(12):1615-24.

Koekkoek S., De Sonnevile L.M., Wolfs T.F., Licht R., Geelen S.P. (2008). Neurocognitive function profile in HIV-infected school-age children. *Eur J Paediatr Neurol*, 12(4):290-7.

Kolb, B. y I. O. Whishaw (1986). Fundamentos de neuropsicología humana. *Madrid: Labor*.

Le Doaré K., Bland R., Newell M.L. (2012). Neurodevelopment in children born to HIV-infected mothers by infection and treatment status. *Pediatrics*. Nov, 130(5):e1326-44.

Levenson R.L., Mellins C.A., Zawadzki R., Kairam R., Stein Z. (1992). Cognitive assessment of human-immunodeficiency-virus exposed children. *Am J Dis Child*, 146:1479–83.

Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W. (2004). *Neuropsychological assessment*. (3rd edition). *New York: Oxford University Press*.

Lindsey J., Hughes M., McKinney R., et al. (2000). Treatment-mediated changes in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA and CD4 cell counts as predictors of weight growth failure, cognitive decline, and survival in HIV-infected individuals. *J Infect Dis*, 182:1385–93.

Llorente A., Brouwers P., Charurat M., Magder L., Malee K., Mellins C., Ware J., Hittleman J., Mofenson L., Velez-Borras J., Adeniyi-Jones S.; Women and Infant Transmission Study Group. (2003). Early neurodevelopmental markers predictive of mortality in infants infected with HIV-1. *Dev Med Child Neurol*, 45(2):76-84.

Lobato M.N., Caldwell B., Paulus N.G., Oxtoby M.J., and the Pediatric Spectrum of Disease Clinical Consortium. (1995). Encephalopathy in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr*, 126:710-715.

Loveland, K., Stehens, J., Mahoney, E., Sirois, P., Nichols, S., Bordeaux, J., et al. (2000). Declining immune function in children and adolescents with hemophilia and HIV infection: Effects on neuropsychological performance. *Journal of Pediatric Psychology*, 25, 309–322.

Lowick S., Sawry S., Meyers T. (2012). Neurodevelopmental delay among HIV-infected preschool children receiving antiretroviral therapy and healthy preschool children in Soweto, South Africa. *Psychol Health Med*, 17(5):599-610.

Malee, K., Williams, P., Montepiedra, G., Nichols, S., Sirois, P., Storm, D. PACTG 219C Team. (2009). The role of cognitive functioning in medication adherence of children and adolescents with HIV infection. *Journal of Pediatric Psychology, 34*, 164-175.

Manga, D. y Ramos, F. (1991). Neuropsicología de la edad escolar. *Madrid: Visor*.

Martin S.C., Wolters P.L., Toledo-Tamula M.A., Zeichner S.L., Hazra R., Civitello L. (2006). Cognitive functioning in school-aged children with vertically acquired HIV infection being treated with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Dev Neuropsychol, 30(2)*:633-57.

McCoig C., Castrejon M.M., Castano E., et al. (2002). Effect of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA, HIV resistance, and clinical manifestations of encephalopathy. *J Pediatr, 141*:36–44.

Mellins C.A., Levenson R.L., Zawadzki R., Kairam R., Weston M. (1994). Effects of pediatric HIV infection and prenatal drug exposure on mental and psychomotor development. *J Pediatr Psychol, 19*: 617-28.

Millana-Cuevas L.C., Portellano J.A., Martínez-Arias R. (2007). Alteraciones neuropsicológicas en niños infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Neurol, 44(6)*:366-74.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Vigilancia del SIDA en España [actualización 31 Julio del 2012]. *Disponible en: <http://www.msc.es>*.

Mintz M. (1996). Neurological and Developmental Problems in Pediatric HIV Infection 1. *J Nutr, 126(10 Suppl)*:2663S-2673S.

Mintz M. (1999). Clinical features and treatment interventions for Human Immunodeficiency Virus-associated neurologic disease in children. *Semin Neurol*, 19: 165-176.

Mirza A., Rathore M.H. (2012). Human immunodeficiency virus and the central nervous system. *Semin Pediatr Neurol*,19(3):119-23.

Msellati P., Lepage P., Hitimana D.G., et al. (1993). Neurodevelopmental testing of children born to human immunodeficiency virus type 1 seropositive and seronegative mothers: a prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *Pediatrics*, 92:843-848.

Mitchell W. (2001). Neurological and developmental effects of HIV and AIDS in children and adolescents. *Ment Retard Dev Disabil Res Reviews*, 7:211-216.

Mitchell C.D. (2006). HIV-1 encephalopathy among perinatally infected children: Neuropathogenesis and response to highly active antiretroviral therapy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 12(3):216-22.

Nachman S., Chernoff M., Williams P., Hodge J., Heston J., Gadow K.D. (2012). Human immunodeficiency virus disease severity, psychiatric symptoms, and functional outcomes in perinatally infected youth. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 166(6):528- 35.

Nichols S.L., Montepiedra G., Farley J.J., Sirois P.A., Malee K., Kammerer B., Garvie P.A., Naar-King S.; PACTG P1042S Team. (2012). Cognitive, academic, and behavioral correlates of medication adherence in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. *J Dev Behav Pediatr*, 33(4):298-308.

Novello A.C., Wise P.H., Willoughby A., et al. (1989). Final report of the United States Department of Health and Human Services Secretary's Work Group on Pediatric Human Immunodeficiency Virus Infection and Disease: Content and implications. *Pediatrics*, 84:547-555.

Nozyce M., Lee S. et al. (2006). A Behavioral and Cognitive Profile of Clinically Stable HIV-Infected Children. *Pediatrics*, 117:763-770.

Palumbo P.E., Kwok S., Waters S., Wesley Y., Lewis D., McKinney N., et al. (1995). Viral measurement by polimerase chain reactionbased assays in human immunodeficiency virus infected infants. *J Pediatr*, 126:5925.

Papola P., Alvarez M., Cohen H. (1994). Developmental and service needs of school-age-children with human-immunodeficiency virus infection: a descriptive study. *Pediatrics*, 94:914-8.

Parks R.A., Danoff J.V. (1999). Motor performance changes in children testing positive for HIV over 2 years. *Am J Occup Ther*, 53(5):524-8.

Pearson D.A., McGrath N.M., Nozyce M., Nichols S.L., Raskino C., Brouwers P., Lifschitz M.C., Baker C.J., Englund J.A. (2000). Predicting HIV disease progression in children using measures of neuropsychological and neurological functioning. Pediatric AIDS clinical trials 152 study team. *Pediatrics*, 106(6).

Perez L. A., Wolters P. L., Moss H. A., Civitello L, Brouwers, P. (1998). Verbal learning and memory in children with HIV infection [Abstract]. *Journal of Neurovirology*, 4, 362.

Persson A., Newman C. (2012). When HIV-Positive children grow up: a critical analysis of the transition literatura in developed countries. *Qualitative Health Research*, 22(5) 656-667.

Pizzo P.A., Wilfert C., and the Pediatric AIDS Siena Workshop. (1995). Markers and Determinants of Disease Progression in Children with HIV Infection. *J Acquir Immune Syndr*, 8:30-44.

Poli G., Fauci A.S. (1992). The effect of cytokines and pharmacologic agents on cronic HIV infection. *AIDS Res Hum Retrovir*, 8: 1917.

Portella M.J. et al. (2003). Torre de Londres: planificación mental, validez y efecto techo. *Rev Neurol*, 37 (3): 210-213.

Portellano , J. A. (1999). Reflexiones sobre el presente y futuro de la neuropsicología infantil. *Madrid: Polibea*.

Portellano J.A. (2007). Neuropsicología infantil. *Madrid. Editorial Síntesis*.

Rains, G. B. (2003). Principios de neuropsicología humana. *México: Mc Graw Hill*.

Reger M.A., Martin D.J., Cole S.L., Strauss G. (2005). The relationship between plasma viral load and neuropsychological functioning in HIV-1 infection. *Arch Clin Neuropsychol*, 20:137-143.

Reitan R.M., Wolfson, D. (1993). The Halstead-Reitan Neuropsychology Battery: Theory and Clinical Interpretation. *Tucson, AZ: Neuropsychology Press*.

Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. (1991). *Neurology*, 41:778-785.

Rey A. (1984). Test de reproducción de una figura compleja. Manual, versión española, 4 ed. *Madrid: TEA Ediciones*.

Rice M.L., Buchanan A.L., Siberry G.K., Malee K.M., Zeldow B., Frederick T., Purswani M.U., Hoffman H.J., Sirois P.A., Smith R., Torre P., Allison S.M., Williams P.L. (2012). Language impairment in children perinatally infected with HIV compared to children who were HIV-exposed and uninfected. *J Dev Behav Pediatr*, 33(2):112-23.

Rojano i Luque X., Almeda Ortega J., Sánchez Ruiz E., Fortuny i Guasch C., Bertrán i Sanguès J.M., Mur Sierra A., Rodrigo Gonzalo de Liria C., Casabona i Barbarà J.; por el Grupo de estudio NENEXP. (2007). Trends of HIV mother-to-child transmission in Catalonia, Spain, between 1987 and 2003. *Med Clin (Barc)*, 13; 129(13):487-93.

Rotta N.T., Silva C.L.O., Colvero M., Schirmer M., Afonso Galvão N. (1997). Neurosida. *Rev Neurol*, 25: 9035.

Rotta N.T., Silva C.L.O., Ohlweiler L., Lago I., Cabral R., Gonçalves F., et al. (1999). Manifestaciones neurológicas del sida en la infancia. *Rev Neurol*, 29: 31922.

Ruel T.D., Boivin M.J., Boal H.E., Bangirana P., Charlebois E., Havlir D.V., Rosenthal P.J., Dorsey G., Achan J., Akello C., Kanya M.R., Wong J.K. (2012). Neurocognitive and motor deficits in HIV-infected Ugandan children with high CD4 cell counts. *Clin Infect Dis. Apr*, 54(7):1001-9.

Sánchez-Ramón S., Resino S., Bellon Cano J.M., et al. (2003). Neuroprotective effects of early antiretrovirals in vertical HIV infection. *Pediatr Neurol*, 29:218–21

Schnohr C.W., Kreiner S., Due E.P., et al. (2008). Differential item functioning of a Family Affluence Scale: validation study on data from HBSC 2001/02. *Social Indicators Research*, 89:79-95.

Selnes O.A. (2002). Neurocognitive aspects of medication adherence in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 15; 31 Suppl 3:S132-5.

Shanbhag M.C., Rutstein R.M., Zaoutis T., et al. (2005). Neurocognitive functioning in pediatric human immunodeficiency virus infection: effects of combined therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 159:651–6.

Sherr L., Mueller J., Varrall R. (2009). A systematic review of cognitive development and child human immunodeficiency virus infection. *Psychol Health Med*, 14(4):387-404.

Shetty A.K. (2013). Epidemiology of HIV Infection in Women and Children: A Global Perspective. *Curr HIV Res*, 21.

Šlamberová R., Schindler C.J, Pometlová M., Urkuti C., Purow-sokol J.A., Vathy I. (2001). Prenatal morphine exposure differentially alters learning and memory in male and female rats. *Physiol Behav*, 73: 93-103.

Šlamberová R. (2012). Drugs in pregnancy: the effects on mother and her progeny. *Physiol Res*, 61 Suppl 1:S123-35. Review.

Smith R., Chernoff M., Williams P.L., Malee K.M., Sirois P.A., Kammerer B., Wilkins M., Nichols S., Mellins C., Usitalo A., Garvie P., Rutstein R.; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS) Team. (2012). Impact of HIV severity on cognitive and adaptive functioning during childhood and adolescence. *Pediatr Infect Dis J*, 31(6):592-8.

Smith R., Malee K., Leighty R., et al. (2006). Effects of perinatal HIV infection and associated risk factors on cognitive development among young children. *Pediatrics*, 117:851–62.

Soepatmi S. (1994). Developmental outcomes of children of mothers dependent on heroin or heroin/methadone during pregnancy. *Acta Paediatr, Suppl 404*: 36-39.

Solomons R., Slogrove A., Schoeman J., Marais B., Van Zyl G., Maritz J., Van Toorn R. (2011). Acute extrapyramidal dysfunction in two HIV-infected children. *J Trop Pediatr*, 57(3):227-31.

Spren O., Strauss E. (1998). A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. *New York: Oxford University Press*.

Stout, J. C., Salmon, D. P., Butters, N., Taylor, M., Peavy, G., Heindel, W., et al. (1995). Decline in working memory associated with HIV infection. *Psychological Medicine*, 25, 1221–1232.

Tahan T.T., Bruck I., Burger M., Cruz C.R. (2006). Neurological profile and neurodevelopment of 88 children infected with HIV and 84 seroreverter children followed from 1995 to 2002. *Braz J Infect Dis. Oct*, 10(5):322-6.

Talley J.L. (1996). Children's Auditory Verbal Learning Test-2. Professional manual. Odessa, FL: *Psychological Assessment Resources*.

Tamula M.A.T., Wolters P.L., Walsek C., Zeichner S. (2003). Cognitive decline with immunologic and virologic stability in four children with human immunodeficiency virus disease. *Pediatrics*, 112:679–684.

Tardieu M., Mayaux M.J., et al. (1995). Cognitive assessment of school-age children infected with maternally transmitted human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr*, 126:375-379.

Tardieu M., Le Chenadec J., Persoz A., et al. (2000). HIV-1-related encephalopathy in infants compared with children and adults. French Pediatric HIV Infection Study and the SEROCO Group. *Neurology*, 54:1089–95.

Tate D.F., DeLong A., McCaffrey D.E., Kertesz K., Paul R.H., Conley J., Russell T., Coop K., Gillani F., Flanigan T., Tashima K., Hogan J.W. (2011). Recent clinical history and cognitive dysfunction for attention and executive function among human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Clin Neuropsychol*, 26(7):614-23.

Tellechea-Rotta N., Legido A. (2003). Acquired immunodeficiency syndrome by vertical transmission: neurological disorders. *Rev Neurol*, 36(3):255-63.

The European Collaborative Study. (1994). Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. *Pediatrics*, 94(6 Pt 1):815-9.

Thomaidis L., Bertou G., Critselis E., Spoulou V., Kafetzis D.A., Theodoridou M. (2010). Cognitive and psychosocial development of HIV pediatric patients receiving highly active anti-retroviral therapy: a case-control study. *BMC Pediatr*, 27; 10:99.

Turner J.G. (1993). AIDS-related knowledge, attitudes and risk for HIV infection among nurses. *Annual Review of Nursing Research*, 11, 205–294.

Thurstone L.L. & Yela M. (1985). CARAS - Percepción de diferencias. *Madrid: TEA Ediciones*.

Tiffin J. (1948). Purdue Pegboard Dexterity Test. *PAR Edition*.

Tombaugh T.N., Kozak J., Rees L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol*, 14: 167-77.

Toulouse E., Piéron H. (2005). Toulouse Pierón (TP). *Madrid: TEA Ediciones*.

Van Rie A., Harrington P.R., Dow A., Robertson K. (2007). Neurologic and neurodevelopmental manifestations of pediatric HIV/AIDS: a global perspective. *Eur J Paediatr Neurol*, 11(1):1-9. Epub 2006 Nov 29. Review

Vavrinkova B., Binder T., Zivny J. (2001). Characteristics of a population of drug dependent pregnant women in the Czech Republic. *Ceska Gynekol*, 66: 285-291.

Vázquez Pérez J.A., Basualdo Sigales M.C., Reyes-Terán G., Gudiño Rosales J.C., Soler Claudín C. (2006). Human Immunodeficiency Virus type 1 in seronegative infants born to HIV-1-infected mothers. *Viol J*, 29; 3:52.

Vázquez-Justo E., Rodríguez-Alvarez M. (2002). Influencia de factores no relacionados con la infección en el rendimiento neuropsicológico de seropositivos al VIH. *Rev Neurol*, 35(5):474-80.

Von Giesen H.J., Niehues T., Reumel J., Haslinger B., Ndagijimana J., Arendt G. (2003). Delayed motor learning and psychomotor slowing in HIV-infected children. *Neuropediatrics*, 34: 177–81.

Wachsler-Felder J.L., Golden C.J. (2002). Neuropsychological consequences of HIV in children: a review of current literature. *Clin Psychol Rev*, 22(3):443-64.

Wechsler D. (2005). Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV). Adaptación española. *Madrid: TEA Ediciones*.

Wechsler D. (1997). Wechsler Intelligence Scale for Children 3rd ed., Psychological Corporation, San Antonio, TX. *The Psychological Corporation*.

White D., Taylor M., Butters N., Mack C., Salmon D., Peavy G., et al. (1997). Memory for verbal information in individuals with HIV-associated dementia complex. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 357–366.

Willen E.J. Neurocognitive outcomes in pediatric HIV (2006). *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 12(3):223-8.

Wolters P.L., Brouwers P., Civitello L. (1997). Receptive and expressive language function of children with symptomatic HIV infection and relationship with disease parameters: a longitudinal 24-month follow-up study. *AIDS*, 11(9):1135-44.

Wolters P.L., Brouwers, P., Moss, H. A., & Pizzo, P. A. (1995). Differential receptive and expressive language functioning of children with symptomatic HIV disease and relation to CT scan brain abnormalities. *Pediatrics*, *95* (1), 112–119.

Wolters P.L., Brouwers P. (2005). Neurobehavioral function and assessment of children and adolescents with HIV-1 infection. Edited by Zeichner S, Read J. *Cambridge University Press*; 269-284.

Woods S.P., Moore D.J., Weber E., Grant I. (2009). Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev*, *19*(2):152-68.

8 ANEXOS

ANEXO I: CLASIFICACION DE LA INFECCIÓN VIH (CDC)

Tabla 1- Diagnóstico de la infección VIH en niños (CDC.MMWR,1994)

Niños infectados por el VIH

A.- Niños de edad inferior a 18 meses que son seropositivos para el VIH o son hijos de madres infectadas por el VIH

y:

- Presentan resultados positivos en dos determinaciones separadas *(excluyéndose sangre de cordón), frente a una o más de las siguientes pruebas:
 - - Cultivo o cocultivo para el VIH
 - - Reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para el VIH
 - - Antígeno VIH (p24).

o

- cumplen criterios clínicos de diagnóstico de SIDA, basados en la definición de caso de SIDA de 1987 (CDC, 1987).

•

B.- Niños de edad superior o igual a 18 meses hijos de madres infectadas por el VIH o niños infectados por sangre, productos sanguíneos u otros mecanismos conocidos de transmisión (contacto sexual) que:

- Presentan anticuerpos persistentemente positivos para el VIH por enzimoimmuno análisis (EIA-ELISA) y por test confirmatorios (ej. western blot o inmunofluorescencia),

o

- Cumplen cualquiera de los criterios expuestos en A.

Niños expuestos perinatalmente: E

Niños que no cumplen los criterios de infección mencionados hasta ahora, que:

- Son seropositivos por ELISA y test confirmatorios (ej. WB o IFA) y son menores de 18 meses en el momento de efectuar la prueba.

o

Se desconoce su seroestatus pero son hijos de una madre infectada por el VIH.

Niños serorevertidos: SR

Niños hijos de una madre infectada por el VIH y que :

- Son seronegativos para el VIH (ej: dos o más ELISAS negativos realizados entre los 6 y 18 meses de edad, o un test negativo después de los 18 meses);

y

- No han presentado ninguna otra prueba de laboratorio que evidencie la infección VIH (no han presentado dos pruebas de detección viral positivas, si fueron realizadas)

y

- No presentan ninguna condición de definición de SIDA.

*** Ambas determinaciones deben ser realizadas al mes de vida o más allá y al menos una determinación después de los 4 meses. (En la actualidad para favorecer el tratamiento precoz se están valorando estos criterios).**

Tabla 2.-Clasificación clínica de los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

CATEGORÍA N: ASINTOMÁTICA

Niños que no presentan signos o síntomas atribuibles a la infección por VIH o aquellos que manifiestan tan solo una de las condiciones descritas en la categoría A.

CATEGORÍA A: SINTOMATOLOGÍA LEVE

Niños que presentan dos o más de las condiciones que se describen a continuación, pero ninguna de las que se describen en las categorías B y C.

- Linfadenopatía (>0,5 cm en más de dos localizaciones; bilateral=1 localización)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infecciones de vías respiratorias altas recurrentes o persistentes, sinusitis u otitis media

CATEGORÍA B: SINTOMATOLOGÍA MODERADA

Niños que presentan manifestaciones clínicas atribuibles a la infección por el VIH diferentes de las enumeradas en las categorías A y C. Como ejemplo se describen a continuación algunas de las condiciones clínicas de la categoría B:

- Anemia (<8 gr/dL), neutropenia (<1000/mm³), o trombocitopenia (<100.000/mm³) persistentes >30 días.
- Meningitis bacteriana, neumonía, o sepsis (episodio único).
- Candidiasis, orofaríngea (mugüet), persistente (>2 meses) en niños mayores de 6 meses.
- Cardiomiopatía.
- Infección por Citomegalovirus, con inicio durante el primer mes de vida.
- Diarrea, recurrente o crónica.
- Hepatitis.
- Estomatitis herpética (virus herpes simplex-VHS), recurrente (más de dos episodios en un año).
- VHS bronquitis, neumonitis, o esofagitis que se presentan durante el primer mes de vida.
- Herpes zoster que afecta al menos en dos episodios distintos a más de un dermatoma.
- Leiomiosarcoma.
- Neumonía intersticial linfoide (NIL) o Hiperplasia pulmonar linfoide (HPL).
- Nefropatía.
- Nocardiosis.
- Fiebre persistente (>1 mes).
- Toxoplasmosis, con inicio antes del mes de vida.
- Varicela, diseminada.

CATEGORÍA C: SINTOMATOLOGÍA GRAVE

Niños que presentan alguna de las condiciones enumeradas en la definición de caso Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) de 1987, a excepción de la NIL.

- Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (cualquier combinación de al menos dos infecciones confirmadas con cultivo positivo en un periodo de 2 años) del siguiente tipo: septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis o artritis, o abscesos de órganos internos (excluyéndose otitis, abscesos cutáneos o de mucosas, e infecciones relacionadas con catéteres).
- Candidiasis, esofágica o pulmonar (bronquios, tráquea y pulmones)
- Coccidiomicosis, diseminada (en una localización distinta o además de, en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiasis o isosporidiasis con diarrea persistente durante más de 1 mes.
- Citomegalovirus activa de inicio después del primer mes (en otra localización distinta a hígado, bazo o ganglios linfáticos).
- Encefalopatía (como mínimo uno de los siguientes hallazgos progresivos presentes durante al menos 2 meses, en ausencia de otras enfermedades concurrentes con la infección VIH que puedan explicar éstas alteraciones): a) Pérdida o retraso en las adquisiciones propias de la edad o disminución de la capacidad intelectual, verificadas mediante la escala normal de desarrollo evolutivo o test neuropsicológicos. b) Alteración del crecimiento del cerebro o microcefalia adquirida, demostrada mediante la medición del perímetro craneal o atrofia cerebral, evidenciada mediante tomografía axial computerizada o resonancia nuclear magnética (se requieren alteraciones importantes en éstas pruebas para el diagnóstico en niños menores de 2 años). c) Déficit motores simétricos puestos de manifiesto por dos o más de los siguientes hallazgos: paresia, reflejos patológicos, ataxia o alteración de la marcha.
- Infección por herpes simplex con úlcera mucocutánea persistente durante más de 1 mes , o bronquitis, neumonitis, o esofagitis de cualquier duración que se inicie después del mes de vida.
- Histoplasmosis, diseminada (en una localización distinta o además de, en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma primario de SNC.
- Linfoma de Burkitt, o inmunoblástico o linfoma de células B o de fenotipo inmunológico desconocido.
- Infección por Mycobacterium tuberculosis, diseminada o extrapulmonar.
- Infección por otras especies de Mycobacterium o especies no identificadas, diseminadas (en una localización distinta o además de, en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Infección por Mycobacterium avium complex o Mycobacterium kansasii, diseminada (en una localización distinta o además de, en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Neumonía por Pneumocystis carinii.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Bacteriemia por Salmonella (no tifoidea) recurrente.
- Toxoplasmosis cerebral de inicio posterior al mes de vida.

Síndrome de emaciación en ausencia de otra enfermedad que coincida con la infección VIH que justifique los siguientes hallazgos: A) Pérdida mantenida de peso >10% , ó B) Pérdida de peso durante el seguimiento al menos dos percentiles de las tablas en los niños de edad superior a 1 año, ó C) Peso por debajo del percentil 5, en tablas de peso para la talla, en dos controles consecutivos separados al menos 30 días además de: a) diarrea crónica (ej, 2 ó más deposiciones por día durante al menos 30 días, o b) fiebre documentada (durante un período mínimo de 30 días, intermitente o constante).

Tabla 3. CATEGORIAS INMUNOLÓGICAS BASADAS EN EL RECUENTO DE LINFOCITOS T-CD4+ ESPECIFICOS PARA CADA EDAD EN NUMERO TOTAL Y EN PORCENTAJE.

Categoría inmunológica	EDAD DE LOS NIÑOS					
	< 12 meses		1-5 años		6-12 años	
	mL	(%)	ml	(%)	ml	(%)
1: Sin inmunodepresión	≥1500	≥25	≥1000	≥25	≥500	≥25
2: Inmunodepresión Moderada	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3: Inmunodepresión severa	<750	<15	<500	<15	<200	<15

Tabla 4. Clasificación de la infección por el VIH en la edad pediátrica(*)				
Categorías inmunológicas	Categorías clínicas			
	N: Asintomática	A: Sintomatología leve	B+: Sintomatología moderada	C+: Sintomatología grave
1: Sin inmunodepresión	N1	A1	B1	C1
2: Inmunodepresión moderada	N2	A2	B2	C2
3: Inmunodepresión severa	N3	A3	B3	C3

* Los niños cuya situación serológica para el VIH no está confirmada se clasifican usando la tabla anterior con la letra E (Expuestos perinatalmente) precediendo el código de clasificación correspondiente (Ejemplo: EN2).

+ Las condiciones clínicas de la categoría C y la Neumonía Intersticial Linfoide de la categoría B, deben declararse a los departamentos de sanidad de las Comunidades Autónomas y/o al Registro Nacional del SIDA como casos de SIDA.