



Perfil neuropsicológico a los 6-8 años de niños sanos hijos de madres con infección por el VIH o por el VHC

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

Roser Colomé Roura

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, 2015

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:

**PERFIL NEUROPSICOLÓGICO A LOS 6-8 AÑOS DE NIÑOS SANOS HIJOS DE MADRES
CON INFECCIÓN POR EL VIH O POR EL VHC**

Firma,

Dra. Claudia Fortuny Guasch

Dr. Carlos Jacas Escarcelle

Roser Colomé

Barcelona, 2015

There are billions of neurons in our brains. But what are neurons? Just cells. The brain has no knowledge until connections are made between neurons. All that we know, all that we are, comes from the way our neurons are connected!

Tim Berners-Lee (from Weaving The Web: the original design and ultimate destiny of the world wide web by its inventor, 1999)

*Al meu estimat pare, sempre has estat amb mi
A la meva mare, la dona més valenta que he conegut
Al Queco i en Miquel, el motor de la meva vida*

Agradecimientos

Cuando empecé este proyecto, no podía imaginar que este momento llegaría. Una vez terminado un trabajo que ha llevado tanto tiempo y esfuerzo no puedo evitar mirar hacia atrás y acordarme de toda la gente que ha participado directa o indirectamente en él.

En primer lugar, mi agradecimiento más sincero es para los directores de esta tesis Claudia y Carlos:

A la Clàudia, no he conegut mai ningú amb la teva capacitat de treball i dedicació vers la teva feina. Sempre has tingut un moment per mi, per els meus dubtes i per les meves pors. Gràcies per el positivisme i el teu gran somriure que mai perds. En els moments més dolents has fet que treies forces per tirar endavant aquest treball.

A Carlos, uno de mis maestros de la neuropsicología. Hace tiempo que nos conocemos, y tu rigor y amplio conocimiento teórico siempre han hecho mella en mí. Tu pasión por el trabajo hace que actualmente seas un referente dentro del campo de la neuropsicología.

A en Ton, per tot l'ajut que vaig rebre a l'inici d'aquest treball. Gràcies per totes les explicacions que em donaves i que m'ajudaven a entendre un tema que desconeixia.

A l'Emilia per els teus consells estadístics i sobretot a en Jaume, peça clau doncs res d'això no hagués estat possible sense el teu ajut. Gràcies a vosaltres dos he entès una mica més un món força desconegut per mi com és l'estadística.

El meu agraïment també per altres membres que han participat en aquest projecte: Patri, Marco i Marta i també vull fer una menció especial a totes les famílies i nens, que han participat en el projecte.

Al Pep, per el suport, confiança i sobretot comprensió que sempre m'ha demostrat.

Al Dr. Campistol i a tots els companys del servei de neurologia i de la UTAE. Amb ells i elles convisc i d'ells i elles n'aprenc cada dia.

Un agraïment especial a l'Anna Sans, per haver-me obert la porta a nous horitzons professionals. Gràcies per la teva confiança i per la paciència que has tingut amb mi. Crec que a la fi ha valgut la pena.

A l'Anna López i Cristina Boix. Hem crescut juntes professionalment parlant i juntes hem passat molt bons i alguns mals moments. Gràcies per tot, gràcies per recolzar-me i acceptar-me tal com sóc. Sense aquesta acceptació desinteressada i incondicional no haguéssim estat juntes tant de temps.

A la Rosa Gassió i a la Montse Guitet, per els vostres consells amables, per les vostres aportacions i crítiques en la confecció d'aquesta tesi. I sobretot per els ànims que sempre he rebut de vosaltres.

En aquest camí, no em vull oblidar de les meves amistats, amistats importants que he anat trobant al llarg de la meva vida que no tenen res a veure amb la meva feina i d'altres que han estat a partir de compartir una professió. Gràcies per les vostres paraules d'ànim i comprensió en una trucada telefònica, en un sopar, en un congrés, en un partit de tennis, en caps de setmana compartits....

I per últim a la Pili, la meva amiga de l'ànima i a la meva família: a la meva mare que gràcies a ella he entès que amb esforç i dedicació arribes, quasi sempre, a on vols, al meu estimat germà que sempre he rebut el seu suport incondicional des de la llunyania i als meus sogres, l'Assumpta i en Manolo, per tot l'ajut que he rebut durant les vacances d'aquests darrers anys. Sempre han seguit entusiasmats el meu treball i han fet possible que pogués treballar al màxim en un entorn immillorable.

I sobretot a les persones que han seguit amb més passió i constància el meu treball, en Queco i el meu fill Miquel que des de ben petit s'ha acostumat a dir "la mama ara no pot jugar perquè està treballant". Ells sempre han estat al meu costat, sempre han entès el meu esforç i dedicació, i sempre ho han acceptat tot. Gràcies per estimar-me tant i per la paciència que han tingut durant tot aquest temps. Bona part del nostre temps s'ha quedat aquí..... en aquestes pàgines.

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS	XVII
ÍNDICE DE FIGURAS	XIX
ÍNDICE DE GRÁFICAS	XXI
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	XXIII
I. INTRODUCCIÓN	1
1. INFECCIONES POR TRANSMISIÓN VERTICAL	7
1.1 VIH	8
1.1.1 Mecanismo de acción de los ITIANs.....	12
1.1.1.1.Mitocondria.....	12
1.1.1.2 Toxicidad mitocondrial y estrés oxidativo.....	13
1.2 VHC	16
2. NEURODESARROLLO	19
2.1 Periodo prenatal	19
2.1.1 Proliferación neuronal	20
2.1.2 Migración neuronal.....	20
2.1.3 Desarrollo dendrítico y sinaptogénesis.....	21
2.1.4 Diferenciación neuronal.....	22
2.1.5 Muerte celular programada (Apoptosis)	22
2.2 Periodo postnatal	23

2.2.1	Mielinización	24
2.2.2	Sinaptogénesis e incremento del tamaño celular	25
2.2.3	Proliferación postnatal y migración.....	26
2.2.4	Gliogénesis.....	26
2.2.5	Periodos críticos.....	27
3.	DESARROLLO COGNITIVO-CONDUCTUAL.....	29
3.1	Lenguaje.....	29
3.2	Memoria	30
3.3	Visoconstrucción/visoespacial.....	32
3.4	Funciones ejecutivas.....	32
4.	FACTORES QUE PUEDEN ALTERAR EL DESARROLLO DEL SNC	37
4.1	Abuso de sustancias tóxicas durante el embarazo.....	38
4.1.1	Nicotina.....	38
4.1.2	Alcohol	39
4.1.3	Cocaína.....	40
4.2	Fármacos durante el embarazo	41
4.3	Prematuridad.....	42
5.	PLASTICIDAD VERSUS VULNERABILIDAD.....	45
5.1.	Factores que influyen en el daño cerebral	46
5.1.2	Edad en el momento de la lesión.....	46
5.1.3	Gravedad, naturaleza y localización de la lesión	47
5.1.4	Género	47

5.1.5 Contexto psicosocial	48
5.1.6 Funciones cognitivas	48
6. EXPOSICIÓN A ARV Y NEURODESARROLLO	51
7. EXPOSICIÓN A VHC Y NEURODESARROLLO	57
II. JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA E HIPÓTESIS DE TRABAJO	59
1. JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA.	61
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	62
3. OBJETIVOS	63
3.1 Objetivo principal	63
3.2 Objetivos secundarios.....	63
III. MATERIAL Y MÉTODOS	65
1. PARTICIPANTES	67
2. PROCEDIMIENTO	69
3. INSTRUMENTOS	71
3.1 Variables sociodemográficas y socioeconómicas	71
3.2 Variables relacionadas con la gestación y el nacimiento	72
4. EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA	75
4.1 Funcionamiento cognitivo global	75
4.2 Funciones cognitivas específicas	75
4.2.1 Lenguaje.....	76
4.2.1.1. Vocabulario	76
4.2.1.2. Denominación	76

4.2.1.3 Morfosintaxis	76
4.2.1.4 Comprensión	76
4.2.2 Memoria	77
4.2.2.1. Memoria verbal.....	77
4.2.2.2. Memoria visual.....	77
4.2.3 Visoconstrucción.....	77
4.2.4 Función ejecutiva	78
4.2.4.1 Control atencional.....	78
4.2.4.2 Flexibilidad cognitiva.....	79
4.2.4.3 Establecimiento de objetivos.....	79
4.2.4.4 Procesamiento de la información	81
4.2.5 Velocidad motriz	81
4.3. Cuestionarios conductuales.....	82
4.4. Valoración del rendimiento escolar.....	83
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	85
5.1 Estandarización de las puntuaciones.....	85
5.2 Análisis estadístico.....	86
5.2.1 Análisis descriptivo	86
5.2.2 Análisis multivariante.....	86
IV. RESULTADOS.....	93
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	95
1.1 Características sociodemográficas y socioeconómicas	95

1.2 Variables asociadas a la gestación y nacimiento	96
1.3 Exploración neuropsicológica	99
1.3.1 Funcionamiento cognitivo global.....	99
1.3.2 Funcionamiento cognitivo específico	100
1.4 Síntomas externalizantes y internalizantes	104
1.5 Rendimiento escolar a los 4 años de la exploración neuropsicológica	105
2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	107
2.1 Análisis factorial confirmatorio	107
2.1.1 Modelo 1.....	109
2.1.2 Modelo 2.....	111
2.1.3 Modelo 3.....	113
2.1.4 Modelo 4.....	116
2.1.5 Modelo 5.....	119
2.1.6 Modelo 6.....	120
2.2 Análisis de clases latentes.....	123
2.2.1 Comparación de las funciones neuropsicológicas globales entre los clústers ...	129
2.2.2 Comparación de las variables que forman parte de las funciones cognitivas globales entre los clúster	131
2.2.2.1 Control atencional.....	131
2.2.2.2 Establecimiento de objetivos.....	132
2.2.2.3 Flexibilidad cognitiva.....	132
2.2.2.4 Procesamiento de la información	133
2.2.2.5 Lenguaje	134

2.2.2.6 Visoconstrucción	134
2.2.2.7 Memoria verbal y visual	135
2.2.2.8 Velocidad motriz	136
2.2.3 Comparación de las funciones neuropsicológicas globales intracluster	137
2.2.4 Comparación de las variables conductuales en los tres clúster	138
2.2.5 Identificación de las variables sociodemográficas y socioeconómicas, variables asociadas a la gestación y nacimiento que se asocian a los clúster	141
2.2.5.1 Descripción y comparación de las variables sociodemográficas y socioeconómicas en los tres clúster.....	141
2.2.5.2 Descripción y comparación de las variables asociadas a la gestación y nacimiento en los tres clúster	146
2.2.6 Variables predictoras de los subgrupos cognitivos.....	150
2.2.7 Rendimiento académico a los 4 años de la exploración neuropsicológica	152
V. DISCUSIÓN.....	154
VI. CONCLUSIONES	184
VII. BIBLIOGRAFÍA	190

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales trabajos realizados con niños sanos expuestos a VIH durante la gestación	56
Tabla 2. Pruebas administradas	70
Tabla 3. Índices de ajuste en el AFC	87
Tabla 4. Resumen de la nomenclatura de las variables dependientes	89
Tabla 5. Características sociodemográficas y socioeconómicas (n=115).....	95
Tabla 6. Variables asociadas a la gestación y nacimiento.....	97
Tabla 7. Tratamiento ARV durante el período prenatal, parto y/o período neonatal (n=90)	98
Tabla 8. Descripción del CIT y subíndices de las escalas de Wechsler	99
Tabla 9. Clasificación de los resultados del CIT (Cociente Intelectual Total) de las escalas de inteligencia de Wechsler en el conjunto de la muestra de pacientes (n= 115) y la distribución normal teórica de la población general	100
Tabla 10 Descripción de las variables que forman parte de las funciones cognitivas generales	101
Tabla 11. Descripción de la frecuencia en que las variables que forman parte de las funciones cognitivas generales están alteradas	103
Tabla 12. Descripción de la conducta externalizante e internalizante (n=93) obtenidas del inventario de conducta para padres (CBCL).....	104
Tabla 13. Porcentaje de dificultades en el rendimiento escolar a los 4 años de la valoración cognitiva	105
Tabla 14. Variables derivadas de la exploración neuropsicológica con la correspondiente etiqueta y la función cognitiva específica y el factor latente al que pertenece.	108
Tabla 15. Índices de ajuste del Modelo 1.....	111
Tabla 16. Índices de ajuste del Modelo 3.....	115
Tabla 17. Índices de ajuste del Modelo 3 eliminando las variables “intrusiones y tiempo FCR”	116

Tabla 18. Índices de ajuste del Modelo 4.....	117
Tabla 19. Correlaciones entre los factores del Modelo 4	119
Tabla 20. Índice de ajuste del Modelo 5	120
Tabla 21. Índices de ajuste del Modelo 6.....	122
Tabla 22. Correlaciones entre los factores del Modelo 6	122
Tabla 23. Índices de ajuste de los modelos evaluados en el análisis de clúster latente.....	124
Tabla 24. Distribución de los tres clústeres.....	126
Tabla 25. Orden de las variables del PCB con mayores dificultades ejecutivas y del lenguaje	127
Tabla 26. Orden de las variables del PCM.....	127
Tabla 27. Orden de las variables del PCA con buen funcionamiento ejecutivo.....	128
Tabla 28. Medias y comparaciones dos a dos entre clase para las funciones neuropsicológicas globales	130
Tabla 29. Comparación realizadas dos a dos en el clúster PCB.....	137
Tabla 30. Comparación de los cuestionarios de conducta entre los clústeres. <i>Odds ratio</i> (IC 95%).....	141
Tabla 31. Efecto de las variables sociodemográficas y socioeconómicas en la probabilidad de pertenencia a los clústeres. <i>Odds ratio</i> (IC 95%).....	145
Tabla 32. Efecto de las variables gestacionales en la probabilidad de pertenencia a los clústeres. <i>Odds ratio</i> (IC 95%)	149
Tabla 33. Modelo multivariante de predictores de las clases latentes. <i>Odds ratio</i> (IC 95%)....	151
Tabla 34. Probabilidad de dificultades escolares de cada clúster a los 4 años de la valoración cognitiva	152
Tabla 35. Propuesta de exploración neuropsicológica reducida	180

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de la estructura de la mitocondria	13
Figura 2. Secuencia de eventos en la maduración cerebral. Adaptado de Casey, 2005.....	27
Figura 3. Modelo de Funciones Ejecutivas propuesto por Anderson (2002).....	36
Figura 4. Modelo 1	110
Figura 5. Modelo 2	112
Figura 6. Modelo 3	114
Figura 7. Modelo de 4 factores para las FE.	118
Figura 8. Modelo de 5 factores (lenguaje, memoria verbal, memoria visual, visoconstrucción y velocidad motriz.....	121
Figura 9. Modelo socio-cognitivo del rendimiento académico.....	181

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Consumo de sustancias de abuso durante el embarazo	98
Gráfica 2. Perfiles de pacientes identificados en el análisis de clases latentes	125
Gráfica 3. Comparaciones dos a dos de las variables de control atencional	131
Gráfica 4. Comparaciones dos a dos de las variables de establecimiento de objetivos	132
Gráfica 5. Comparación dos a dos de las variables de flexibilidad cognitiva	133
Gráfica 6. Comparaciones dos a dos de las variables de procesamiento de la información	133
Gráfica 7. Comparación dos a dos de las variables de lenguaje	134
Gráfica 8. Comparaciones dos a dos de las variables de visoconstrucción.....	135
Gráfica 9. Comparaciones dos a dos de las variables de memoria verbal.....	135
Gráfica 10. Comparaciones dos a dos de las variables de memoria visual.....	136
Gráfica 11. Comparaciones dos a dos de las variables de velocidad motriz.....	136
Gráfica 12. Conducta externalizante en el inventario de conducta para padres (CBCL) en los tres clústeres identificados	139
Gráfica 13. Conducta internalizante en el inventario de conducta para padres (CBCL) en los tres clústeres identificados	140
Gráfica 14. Distribución de sexo en los 3 clústeres.....	142
Gráfica 15. Distribución de la etnia en los 3 clústeres	142
Gráfica 16. Distribución del núcleo familiar en los tres clústeres.....	143
Gráfica 17. Distribución del nivel económico en los tres clústeres	143
Gráfica 18. Distribución de la EG en los tres clústeres.....	146
Gráfica 19. Distribución del peso al nacer en los tres clústeres.....	147
Gráfica 20. Distribución de la exposición a tóxicos en los tres clúster	147

Gráfica 21. Distribución de la exposición a ARV en los tres clústeres	148
Gráfica 22. Rendimiento escolar de cada clúster a los 4 años de la valoración cognitiva	152

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACL:	Análisis de clases latente
ADN:	Ácido desoxiribonucleico
AFC:	Análisis factorial confirmatorio
AFE:	Análisis factorial exploratorio
AL:	Ácido láctico
ARBD:	Trastornos congénitos relacionados con el alcohol (del inglés, <i>alcohol-related birth defects</i>)
ARND:	Trastornos del neurodesarrollo relacionados con el alcohol (del inglés, <i>alcohol-related neurodevelopmental disorders</i>)
ARV:	Antirretrovirales
BIC:	Criterio Bayesiano de información (del inglés, <i>Bayesian information criterion</i>)
CI:	Cociente intelectual
CIT:	Cociente intelectual total
CMV:	Citomegalovirus
CV:	Comprensión verbal
EG:	Edad gestacional
FAE:	Fármacos antiepilépticos
FE:	Función ejecutiva
IAC:	Índice de ajuste comparativo
IC:	Intervalo de confianza
ICG:	Índice de capacidad general
IE	Inhibidores de la entrada
IF:	Inhibidores de la fusión
II	Inhibidores de la integrasa
IP:	Inhibidores de la proteasa
ITIAN:	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
ITINAN:	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
MT	Memoria de trabajo
NSE:	Nivel socioeconómico
PACTG:	<i>Pediatrics AIDS Clinical Trials Group</i>
PCA:	Perfil cognitivo alto
PCB:	Perfil cognitivo bajo
PCM:	Perfil cognitivo medio
PT:	Puntuación Típica
RCME:	Residuo cuadrático medio estandarizado
RECMA:	Raíz del error cuadrático medio de aproximación
RM:	Resonancia magnética
RN:	Recién nacido
RP:	Razonamiento perceptivo
SAF:	Síndrome alcohólico fetal
SIDA:	Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
SNC:	Sistema nervioso central
TA:	Trastornos de aprendizaje

TAR: Tratamiento antirretroviral
TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad
TDHA: Trastorno por déficit de atención/hiperactividad
TEA: Trastorno del espectro autista
TEAF: Trastorno del espectro alcohólico-fetal
VHB: Virus de la hepatitis B
VHC: Virus de la hepatitis C
VHS: Virus herpes simple
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1
VP: Velocidad de procesamiento
ZDV: Zidovudina

I. Introducción

La infección por el virus hepatitis C (VHC) y por el virus de la Inmunodeficiencia humana tipo I (VIH) constituyen un importante problema de salud a nivel mundial. Ambas infecciones comparten, con ciertas diferencias, las vías de transmisión: fundamentalmente la transmisión parenteral y la transmisión madre-hijo o vertical. En nuestro entorno más de la mitad de los adultos infectados por el VIH, el VHC o por ambos virus adquirieron la infección a través del consumo de drogas vía parenteral. En el caso de los niños, la casi totalidad se infectaron a través de sus madres (transmisión vertical), durante el embarazo, parto o excepcionalmente a través de la lactancia materna.

En los últimos años hemos asistido a importantes avances en relación al tratamiento y prevención de la transmisión vertical de la infección VIH, que han supuesto una mejora en la esperanza y calidad de vida de los pacientes infectados y la reducción del riesgo de transmisión. Ello ha determinado que muchas de las mujeres infectadas decidan ser madres o no interrumpen su gestación al saberse infectadas. En ausencia de medidas de prevención, la tasa de transmisión vertical de la infección VIH oscila entre el 15-40%, siendo especialmente elevada en aquellos lugares donde la lactancia materna no está contraindicada y los niños son amamantados durante los primeros años. La introducción de la zidovudina (ZDV), el primer antirretroviral (ARV) frente al VIH, durante el embarazo, parto y primeras semanas de vida del neonato y posteriormente del tratamiento combinado con nuevos antirretrovirales (tratamiento antirretroviral combinado de gran actividad (TARGA)), han permitido reducir las tasas de transmisión vertical de forma progresiva, hasta las cifras actuales que se sitúan cerca del 1%. Sin embargo algunos de éstos fármacos inhiben tanto la replicación del virus como de la gamma-polimerasa mitocondrial y la exposición prenatal y postnatal a los mismos supone un riesgo potencial de afectar las mitocondrias. La alteración de función de las mitocondrias, en especial de la cadena respiratoria, condiciona un aumento estrés oxidativo, con acúmulo de sustratos (lactato entre otros) tóxicos para el sistema nervioso central (SNC).

En el caso del VHC, el riesgo de transmisión vertical es mucho menor y aun cuando actualmente están disponibles nuevos antivirales que pueden curar la infección, están

contraindicados durante el embarazo. De hecho si bien la cesárea programada puede resultar protectora en algunos casos, no está indicada de forma sistemática en las madres infectadas, y a diferencia de la infección VIH tampoco está contraindicada la lactancia materna para proteger al recién nacido (RN).

Durante el período comprendido entre la concepción y el tercer año de vida postnatal, el encéfalo crece a una velocidad incomparable a cualquier otra etapa del desarrollo. Aunque la secuencia de crecimiento y desarrollo está guiada por la información genética, el resultado final del desarrollo cerebral está determinado por la interacción de esa información genética con factores ambientales (Streissguth, Bookstein, Barr, Sampson, O'Malley, & Young, 2004). Cualquier noxa que se produzca durante el periodo prenatal y el primer año de vida puede alterar el adecuado desarrollo del SNC.

La introducción de las pautas de profilaxis de la transmisión vertical del VIH ha demostrado ser la medida con mayor relación coste-beneficio en la lucha contra la epidemia, y ha conseguido reducir y casi eliminar los nuevos casos de infección en pacientes pediátricos. No obstante desconocemos las consecuencias de la exposición intraútero/perinatal y durante las primeras semanas de vida a los fármacos antirretrovirales y su posible impacto sobre el desarrollo cognitivo de los niños expuestos. Algunos de éstos niños pueden además verse así mismo afectados por la exposición a otras sustancias durante la gestación, como las drogas, que han demostrado su influencia negativa en el desarrollo cognitivo. Los primeros años de vida de los niños y niñas son decisivos no solamente en el desarrollo cognitivo sino también en el desarrollo personal y social, y el entorno social en el que se encuentran tiene un papel crucial en este desarrollo neuropsicológico. La coexistencia de más de un factor que puede influir en el desarrollo del SNC del feto o RN (etapas más susceptibles a cualquier noxa) hace difícil identificar con claridad el papel de cada uno de los factores implicados.

En la consulta de Enfermedades infecciosas del Hospital Sant Joan de Déu se realiza el seguimiento, entre otros pacientes, de los niños expuestos al VIH y al VHC tanto infectados como no infectados. Las madres de estos pacientes comparten además

características sociodemográficas y antecedentes de consumo de tóxicos durante el embarazo. En los últimos años nos ha llamado la atención la elevada incidencia de niños con mal rendimiento académico en este grupo de pacientes motivo por el que nos planteamos el presente estudio.

1. Infecciones por transmisión vertical

Los procesos infecciosos que afectan al feto y al RN pueden clasificarse en función del momento en el que se producen (infecciones prenatales o congénitas, perinatales y postnatales) y en función de los microorganismos responsables de las mismas (infecciones víricas, bacterianas, fúngicas y parasitarias). Algunas de las infecciones que presenta la gestante pueden transmitirse al feto o RN durante el embarazo, el parto o el periodo de lactancia materna (transmisión vertical). No obstante los RN también pueden infectarse por contacto directo con los microorganismos a partir de una fuente o persona infectada (transmisión horizontal) y a través de sangre o derivados (transmisión parenteral). Además del VIH, otros virus comparten las mismas vías de transmisión, y pueden afectar al feto o RN cuando infectan a la gestante, tales como: el citomegalovirus (CMV), el virus de la Rubeola, el virus herpes simple (VHS), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la Hepatitis C (VHC), el parvovirus B-19 y el virus del papiloma humano. Sin embargo por las implicaciones de la infección materna sobre el feto o RN sólo se realiza un cribado sistemático en las mujeres embarazadas de la infección por el virus de la rubeola, VHB, VHC y VIH. Actualmente disponemos de pauta de profilaxis efectiva para la infección por el virus de la rubeola, que consiste en la inmunización sistemática de toda la población infantil, hecho que determina que los excepcionales casos descritos de rubeola congénita se produzcan en madres no vacunadas. Así mismo la profilaxis de la transmisión vertical del VHB ha conseguido evitar la mayoría de infecciones perinatales y consiste en la administración de gammaglobulina específica para el VHB al nacer y 3 dosis de vacuna frente al VHB (al RN, al primer mes y 6ª mes de vida). Así mismo el tratamiento con fármacos activos frente al VIH, junto a la indicación de cesárea programada en casos seleccionados y a la inhibición de la lactancia materna, han conseguido reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH a cifras inferiores al 1% (Cooper, y otros, 2002; Ioannidis, y otros, 2001; Stevens & Lyall, 2014; Warszawski, y otros, 2008). Por el contrario no

disponemos, por el momento, de ninguna profilaxis para evitar la transmisión vertical del VHC, salvo la indicación de cesárea programada en casos seleccionados según algunos autores (Gibb, y otros, 2000; Jhaveri & Swamy, 2014). Los fármacos activos, de reciente introducción para el tratamiento de la infección por el VHC, están contraindicados durante el embarazo. En un futuro próximo el tratamiento de las mujeres en edad fértil evitará la transmisión vertical del VHC.

La identificación de las gestantes, con infecciones susceptibles de afectar al feto, resulta imprescindible para poder ofrecer el tratamiento adecuado y las medidas de profilaxis que puedan evitar o reducir el riesgo de infección del feto y RN. Los neonatos expuestos a estas infecciones deben entrar en programas de seguimiento con el fin de completar las pautas de profilaxis, en el caso de que sea necesario durante el periodo postnatal y poder descartar o confirmar precozmente la infección a la que han estado expuestos.

Nuestro Hospital es centro de referencia para el control y seguimiento de los neonatos expuestos a diferentes infecciones susceptibles de afectar al feto y al RN, entre ellas el VIH y el VHC.

En los últimos años la mejora en la esperanza y calidad de vida de las mujeres con infecciones crónicas en edad fértil ha hecho que muchas de ellas se planteen la maternidad. Al mismo tiempo, el desarrollo de fármacos activos y el mejor conocimiento de los factores asociados a la transmisión vertical han permitido desarrollar protocolos de actuación que han reducido considerablemente el riesgo de infección en los hijos de madres infectadas.

1.1 VIH

Actualmente 35,3 millones de personas en el mundo están infectadas por el virus de VIH, de las cuales 3,2 millones son niños menores de 15 años, según datos proporcionados por UNAIDS (*Join United Nations Program on HIV/AIDS*) en 2013.

En diciembre de 1982, se publicaron los primeros casos de SIDA en pacientes pediátricos (*Centers for Disease Control and Prevention (CDS), 1982*). La transmisión madre-hijo o vertical constituye la principal vía de infección VIH en la población pediátrica. Ésta puede ocurrir intraútero, en el momento del parto o por lactancia materna (Newell, 1998).

La infección por el VIH cursa con una profunda alteración de la inmunidad celular, favoreciendo la predisposición a padecer infecciones oportunistas, a desarrollar algunos tipos de neoplasias y a presentar patología secundaria al efecto citopático o la inflamación que condiciona la infección. La infección VIH tiene, en la edad pediátrica, particularidades propias. La mayoría de niños se infectan por transmisión vertical, en una etapa de pleno desarrollo y diferenciación celular. Puesto que la mayoría de los niños adquieren la infección en las últimas semanas del embarazo o en el momento del parto, son asintomáticos al nacer. Los recién nacidos con sintomatología sugestiva de infección VIH (adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia) tienen un elevado riesgo (40%) de progresar a SIDA antes del año. El periodo de incubación de la infección VIH por transmisión vertical se sitúa como media en 4-5 meses (mediana 5 meses). La sintomatología clínica es inespecífica e incluye, entre otras manifestaciones: las linfadenopatías (en especial axilares e inguinales), la candidiasis oral, la hepatomegalia, la esplenomegalia y la dermatitis o eccema seborreico. A estas manifestaciones se asocian con frecuencia una escasa ganancia de peso o detención del crecimiento. Entre el 15 y el 25% de los niños con infección VIH por transmisión vertical presentan una forma de enfermedad con peor pronóstico y progresión más rápida, caracterizada por infecciones bacterianas graves (sepsis, neumonías, abscesos, meningitis) así como enfermedades diagnósticas de SIDA (infecciones oportunistas, encefalopatía asociada al VIH), antes de cumplir los 12 meses de vida, con una supervivencia inferior a 2 años. La edad media de progresión a sida en pacientes con infección VIH por transmisión vertical es de 4 a 6 años, en contraposición a los 9,8-15 años de los adultos. El riesgo de progresar a SIDA es especialmente alto durante el primer año de vida (10-30 %) y disminuye a partir de entonces al 2-3 % anual. El VIH es un virus neurotrópico, siendo los pacientes pediátricos especialmente susceptibles a su efecto. De hecho, en ausencia de tratamiento

antirretroviral, más de la mitad de los niños infectados presentan manifestaciones neurológicas, y entre un 12-20% la forma más grave de la misma: la encefalopatía progresiva asociada al VIH, que constituye un criterio diagnóstico de sida y es irreversible una vez establecida (Fortuny & Noguera, 2013).

En los últimos años la introducción de fármacos activos frente al VIH y el mejor conocimiento de los factores asociados a la transmisión vertical han permitido desarrollar protocolos de actuación. Éstos incluyen la administración de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) durante el embarazo, de zidovudina (ZDV) en el parto y vía oral en el neonato durante las primeras 4-6 semanas de vida, además de la cesárea electiva y la lactancia artificial. Todo ello ha reducido la tasa de transmisión vertical del VIH de un 25% a cifras inferiores al 1% en los países desarrollados (Cooper, y otros, 2002; Ioannidis, y otros, 2001; Warszawski, y otros, 2008; Stevens & Lyall, 2014; Warszawski, y otros, 2008).

De acuerdo con las recomendaciones actuales en nuestro país (Recomendaciones de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), del Grupo de Estudio de Sida (GeSida/SEIMC), de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y de la Asociación Española de Pediatría (AEP)) que coinciden con las establecidas en Europa y América del Norte, el hijo de una madre infectada por el VIH va a estar, en la mayoría de los casos, expuesto a un tratamiento combinado (TARGA) durante todo o la mayor parte del embarazo y va a recibir ZDV por vía oral hasta las 4 semanas de vida, con el propósito de evitar la transmisión vertical (Volmink, Siegfried, Van der Merwe, & Brockehurst, 2007).

Los fármacos ARV de los que se dispone en la actualidad se clasifican en seis grandes familias según su naturaleza y la etapa del ciclo viral en la que actúan:

- inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)
- inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN)
- inhibidores de la proteasa (IP)

- inhibidores de la fusión (IF)
- inhibidores de la entrada (IE)
- Inhibidores de la integrasa (II)

Los ITIAN constituyen la base de la mayoría de los tratamientos TARGA de inicio. Éstos fueron los primeros fármacos desarrollados para tratar la infección VIH. Uno de estos fármacos es la ZDV, que en monoterapia es el fármaco con el que se tiene mayor experiencia en el manejo de la gestante con infección VIH y puede considerarse razonablemente seguro, al menos a corto y medio plazo. Los estudios de seguimiento de estos niños hasta casi 6 años después de exposición intrauterina mostraron diferencias en diversos parámetros neurológicos, inmunológicos o de desarrollo con respecto a los que recibieron placebo (Culnane, y otros, 1999).

Los IF, IE e II son familias de fármacos que se han incorporado al arsenal terapéutico para la infección VIH en los últimos años. Su uso en la embarazada es escaso, debido a que se desconocen datos farmacológicos específicos para esta población y por presentar un riesgo potencial de toxicidad, tanto para la mujer gestante como para el feto.

En la actualidad, la monoterapia con ZDV (o con cualquier otro fármaco antirretroviral), que hasta poco constituía una de las alternativas de tratamiento en las gestantes infectadas asintomáticas, y sin alteración de la inmunidad, está desaconsejada. Todas las mujeres infectadas, aun sin criterios de recibir tratamiento antirretroviral (TAR) por su situación clínica y/o inmunológica, iniciarán TARGA después del primer trimestre del embarazo. El régimen TARGA más utilizado en el paciente adulto combina dos ITIAN con un IP o un ITINAN (nevirapina en mujeres con linfocitos CD4<250/mcL, o efavirenz después del primer trimestre). Durante el embarazo, no obstante, se ha de tener en cuenta los potenciales efectos secundarios de algunos fármacos en la gestante y en el RN ya que la exposición a estos fármacos aumenta el riesgo de disfunción mitocondrial y de estrés oxidativo.

1.1.1 Mecanismo de acción de los ITIANs.

1.1.1.1 Mitocondria

Las mitocondrias son “pequeños órganos” (organelas) dentro de las células, donde se produce la energía que éstas precisan para su funcionamiento. Las mitocondrias están formadas por dos membranas, una externa y otra interna. La primera está compuesta por un 50% de proteínas y otro tanto de lípidos, y tiene poros que la hacen permeable a moléculas de alto peso molecular. La membrana interna contiene más lípidos que proteínas (80% y 20% respectivamente) y es mucho menos permeable. Esta última membrana, además, forma unas crestas (crestas mitocondriales) que incursionan en el interior de la organela, aumentando así enormemente su superficie. El interior de la mitocondria se denomina matriz y el espacio entre las dos membranas es el espacio intermembrana. La principal función de las mitocondrias es la oxidación de metabolitos y la obtención de ATP (adenosina trifosfato) mediante la fosforilación oxidativa que utiliza oxígeno (**Figura 1**)

Los tejidos con mayor actividad metabólica, tales como el SNC, tienen una mayor concentración de mitocondrias, y ello explica que la alteración en el funcionamiento de las mismas interfiera a nivel cerebral. Han sido descritas encefalopatías graves secundarias a mutaciones a nivel del ácido desoxiribonucleico (ADN)-mitocondrial o depleción del mismo (Parikh, 2010). La clínica secundaria a la disfunción mitocondrial es polimorfa, y viene condicionada por la intensidad de la afectación, que no siempre es igual en los distintos tejidos implicados

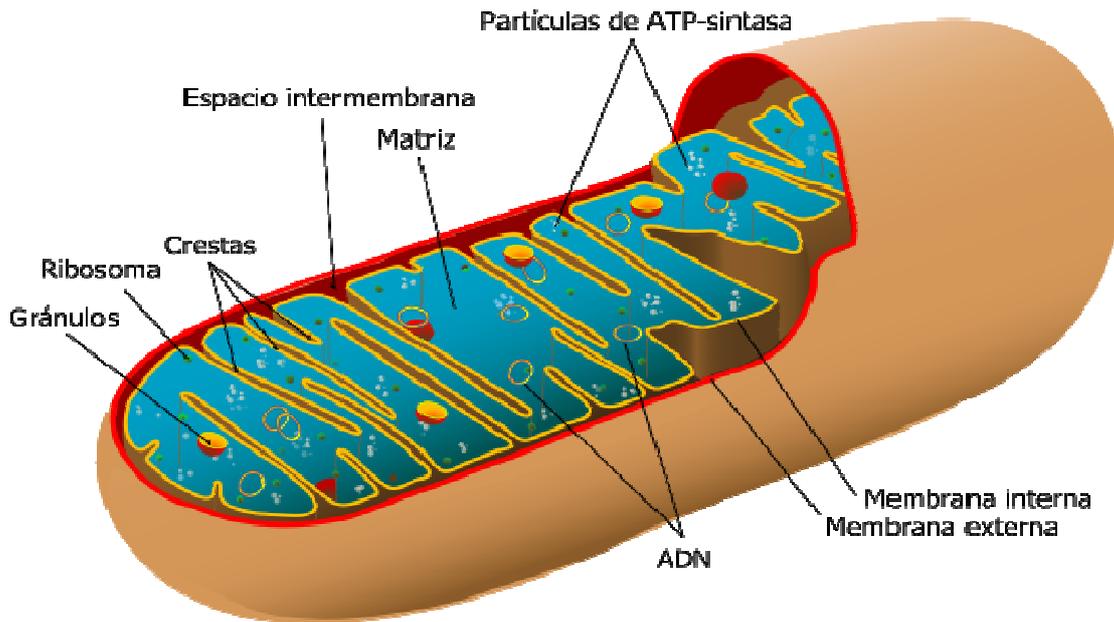


Figura 1. Esquema de la estructura de la mitocondria

1.1.1.2 Toxicidad mitocondrial y estrés oxidativo

Todos los ITIANs son dideoxynucleósidos y actúan simultáneamente como inhibidores y sustratos de las ADN-polimerasas, las enzimas encargadas de sintetizar nuevas cadenas de ácido nucleico. Los ITIANs inhiben la replicación del VIH al actuar en la ADN-polimerasa del virus: la transcriptasa inversa.

La toxicidad de dichos fármacos se deriva de su capacidad de actuar también sobre las ADN-polimerasas humanas. Las células humanas contienen cinco tipos de ADN-polimerasas, aunque los NITIs sólo han demostrado toxicidad in vivo para la ADN-polimerasa gamma, encargada de la replicación del ADN mitocondrial disminuyendo el número de copias en los tejidos afectados (depleción) (Brinkman, ter Hofstede, Burger, Smeitink, & Koopmans, 1998). Las alteraciones en la síntesis de ADN mitocondrial reducen la producción de subunidades o complejos de la cadena respiratoria codificados

por el ADN mitocondrial afectándose la fosforilación oxidativa y determinando un desequilibrio en el proceso de óxido-reducción con acúmulo de piruvato. Secundariamente, aumentarán también el ácido láctico (AL), los cuerpos cetónicos y la alanina, provocando hiperlactacidemia, acúmulo de grasa intracelular y hiperalaninemia, respectivamente. El acúmulo de AL es tóxico para las células en especial del SNC.

En relación a los niños expuestos al TAR hace más de una década, la *Enquête Périnatale Française* (Barret, y otros, 2003; Blanche, y otros, 1999) alertó de un importante incremento de la incidencia de disfunción mitocondrial grave (del 0,26% frente al 0,01% de mitocondriopatías de origen congénito en la población general) entre los lactantes hijos de madres infectadas expuestos a ARV. Describieron un cuadro de disfunción mitocondrial en 8 niños no infectados de VIH nacidos de madres tratadas con ARV, de los que dos murieron, generando una inquietud considerable respecto a la seguridad de los ARV durante el embarazo. Posteriormente, series muy amplias de niños expuestos a ARV tanto europeas como africanas y americanas, no observaron efectos adversos tan graves ni mortalidad secundaria a posible disfunción mitocondrial (Culnane, y otros, 1999; European Collaborative Study, 2003; Thorne & Newell, 2007). Aun cuando estos estudios poblacionales con datos retrospectivos de cohortes europeas y americanas han sido incapaces de demostrar un aumento de la morbimortalidad atribuible a patología de origen mitocondrial en niños expuestos a ITIANs, sí han sido comunicadas hiperlactacidemia transitoria y asintomática, y alteraciones hematológicas (disminución de linfocitos totales y CD8 en niños de raza negra expuestos al TARGA). La determinación de la elevación del AL en los niños expuestos a ARV, pone en evidencia la disfunción mitocondrial en los lactantes expuestos a ARV (Aldrovandi, y otros, 2009; Alimenti, Forbes, Oberlander, Money, Grunau, & Papsdorf, 2006; Noguera, y otros, 2004). En estos trabajos, la mayoría de pacientes no mostraron sintomatología, y cuando fue así, ésta consistió en un leve retraso en el neurodesarrollo, con síntomas inespecíficos y autolimitados en los primeros meses de vida.

Por otro lado, se ha demostrado también una alteración de la concentración de ADN mitocondrial, aun cuando los datos no son concluyentes pues mientras algunos autores describen una depleción del mismo, tanto en tejido placentario (Shiramizu, y otros, 2003) como en células mononucleares de sangre periférica de los lactantes expuestos a ARV (Aldrovandi, y otros, 2009), otros trabajos describen un aumento de las concentraciones del mismo, como mecanismo compensador de la toxicidad inducida (Côte, y otros, 2008). Más recientemente en relación a las mutaciones del ADN mitocondrial en lactantes expuestos, algunos trabajos encuentran un incremento de las mismas y otros no, no obstante cabe destacar importantes diferencias y limitaciones metodológica, tal y como pone en evidencia la revisión de Venhoff (Venhoff & Walker, 2006).

En relación a la toxicidad mitocondrial, existe cierta controversia, y algunos autores plantean que las alteraciones descritas (genéticas y bioquímicas) tengan un impacto o repercusión clínica real en los pacientes afectos, ya que la sintomatología neurológica propia de una disfunción mitocondrial, congénita o adquirida, en edades precoces de la vida es inespecífica y puede confundirse fácilmente con otras situaciones clínicas mucho más prevalentes como pueden ser: prematuridad, pérdida del bienestar fetal, ingesta de tóxicos durante la gestación, infección por CMV o la influencia de un ambiente sociofamiliar desfavorable (Barret, y otros, 2003). Sin embargo, la toxicidad potencial del TARGA en la gestante, el feto y en el neonato (Taylor & Low-Beer, 2001; Thorne & Newell, 2007), sigue constituyendo un motivo de preocupación, y determina la necesidad de un adecuado seguimiento tanto de las embarazadas como de los recién nacidos. De hecho las toxicidades más importantes que se han descrito en el lactante sano expuesto a ARV, por su prevalencia y su morbilidad, son la hematológica (que se relaciona con el uso durante la gestación y en el neonato de ZDV) y mitocondrial, pero más recientemente también una disminución del peso y talla, no asociados a la edad gestacional en los RN expuestos al TARGA.

Se ha descrito también un aumento del estrés oxidativo asociado al TARGA en los pacientes infectados por VIH, probablemente por la mayor producción de metabolitos

oxidados derivados de la interacción entre los radicales libres de oxígeno y las biomoléculas infectadas (Mandas, y otros, 2009). El estrés oxidativo es el efecto adverso que se produce en las células del organismo cuando existe una alteración de la estructura de sus biomoléculas por los radicales libres de oxígeno, pudiendo llegar a provocar la muerte celular (Vilaseca-Buscà, y otros, 2002)

Para confirmar o descartar alteración mitocondrial se requieren complejos procedimientos diagnósticos (bioquímicos, genéticos e histológicos). Los estudios bioquímicos detectan el acúmulo de ciertos metabolitos implicados en el metabolismo energético ya sea en condiciones basales o a través de pruebas dinámicas. El AL es el marcador principal para la identificación y seguimiento de la disfunción mitocondrial. En nuestra serie, la mitad (51%) de los niños expuestos al VIH y a los ARVs pero no infectados, presentaron hiperlactacidemia con hiperalaninemia en alguna de las determinaciones durante el primer año de vida, con normalización posterior (Noguera, y otros, 2004).

El beneficio obtenido del uso de ARV para la prevención de la transmisión vertical supera claramente el riesgo de toxicidad en el niño sano, a corto y a medio plazo, aún cuando se desconoce el impacto que pueda tener a largo plazo, en especial sobre el neurodesarrollo de los niños expuestos. El SNC es uno de los tejidos con mayor gasto energético y por tanto es susceptible de sufrir un daño derivado de la disfunción mitocondrial o del estrés oxidativo secundarios a la exposición a TARGA.

1.2 VHC

La infección por el VHC es mucho más prevalente que la del VIH, según datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en abril de 2014, se estima que actualmente hay entre 130 y 150 millones de personas infectadas por el VHC en el mundo (tasas de prevalencia de la infección entre el 0,5-3%).

La principal vía de transmisión es la parenteral. La hepatitis C se asocia fundamentalmente con las transfusiones sanguíneas y la recepción de productos plasmáticos así como con el uso de drogas por vía parenteral. El VHC puede así mismo adquirirse por transmisión horizontal, transmisión sexual o transmisión vertical. La transmisión vertical o materno-fetal del VHC es, tras el control de las donaciones de sangre y hemoderivados, la principal vía de infección en la edad pediátrica. Las gestantes infectadas pueden transmitir esta infección durante la gestación o en el momento del parto. La transmisión postnatal a través de la lactancia materna no ha sido bien establecida, aun cuando no puede ser excluida. Los estudios prospectivos de cohortes madre-hijo determinan que entre un tercio y hasta la mitad de los RN adquieren la infección durante el embarazo (probablemente al final del mismo), resultando el resto de niños infectados en el momento del parto. La tasa de transmisión vertical del VHC considerada en la actualidad es del 5%, con un rango entre el 3 y el 7% (Benova, Mohamoud, Calvert, & Abu-Raddad, 2014; Mok, Pembrey, Tovo, Newell, & European Paediatric Hepatitis C Virus Network, 2005).

La infección por el VHC es asintomática en el paciente pediátrico pero con evolución a la cronicidad en el 80% de los casos. Además entre un 20% y un 30% de los pacientes desarrollan cirrosis hepática. Este hecho determina que los niños expuestos al VHC deban ser objeto de seguimiento y control. En nuestro entorno, la mayoría de las gestantes infectadas adquirieron la infección por transmisión parenteral (trasfusiones durante la infancia, contacto con material contaminado con sangre: jeringuillas, tatuajes, intervenciones quirúrgicas, etc), transmisión sexual e incluso algunas de ellas son hijas de madres infectadas. De hecho muchas de las madres son o fueron consumidoras de drogas, o parejas de adictos a drogas vía parenteral, con características socio-culturales parecidas a las de la población de madres infectadas por el VIH que atendemos.

2. Neurodesarrollo

El desarrollo del cerebro es un proceso extraordinariamente complejo, no del todo conocido, y con una gran variabilidad entre sus diferentes regiones. Se inicia en la época embrionaria, produciéndose un mayor desarrollo durante el segundo y tercer trimestre (época fetal) y en el periodo neonatal.

2.1 Periodo prenatal

El período prenatal es la fase más rápida del desarrollo en donde se produce la formación estructural del SNC (Papalia & Olds, 1992). El aumento de las conexiones cortico-corticales conllevan a la formación de las redes neuronales que sustentarán la complejidad del comportamiento humano

Aunque la secuencia de crecimiento y desarrollo está guiada por la información genética, el resultado final del desarrollo del SNC está determinado por la interacción de esa información con factores ambientales (Streissguth, Bookstein, Barr, Sampson, O'Malley, & Young, 2004).

El periodo prenatal consta de dos fases: embrionaria y fetal.

La *época embrionaria* empieza en el momento de la concepción hasta la semana 8 de gestación (8SG). Durante este periodo la morfología del SNC cambia de manera drástica. Al final de este periodo la mayoría de las estructuras más rudimentarias del cerebro están establecidas y forman la organización más primaria del SNC (Stiles, Stern, Appelbaum, Nass, Trauner, & Hesselink, 2008).

Durante la *época fetal* del periodo prenatal los cuatro mecanismos que actúan de modo combinado en el desarrollo del sistema nervioso son: proliferación, migración, diferenciación y muerte celular.

2.1.1 Proliferación neuronal

Consiste en el incremento del número de células nerviosas. El proceso de proliferación celular, denominado neurogénesis, se realiza a partir de las células madre plurifuncionales (*stem cells*). Las células filiales reciben el nombre de neuroblastos y serán las futuras células del sistema nervioso (neuronas y glía). Los neuroblastos se originan en las paredes de los ventrículos cerebrales, en la denominada capa ependimaria. En sus etapas iniciales, los neuroblastos presentan indiferenciación morfológica. La velocidad de proliferación en este periodo es abismal ya que se forman alrededor de 250.000 neuronas por minuto (Cowan, 1979).

La secuencia de la proliferación celular es característica para cada región del cerebro. Las que empiezan pronto son las que ocupan los lugares más profundos de las capas corticales, mientras que las que empiezan más tarde son las que forman las capas más superficiales.

En la especie humana la neurogénesis se completa aproximadamente en la 6ª semana de gestación (Clancy, Darlington, & Finlay, 2001). No se conocen bien los factores que regulan la proliferación de los neuroblastos. Sin embargo, existe la posibilidad de que algunos neurotransmisores, como la serotonina, la noradrenalina, la acetilcolina, el GABA y la dopamina actúen como señales reguladoras de la neurogénesis (Herschkowitz, 1988).

2.1.2 Migración neuronal

Una vez finalizada la proliferación celular, las células filiales se desplazan desde las paredes ventriculares hasta las zonas definitivas que van a ocupar en el córtex cerebral.

El destino de la célula en migración se determina por el patrón en el que emigra: radial o

tangencial. La mayoría de las neuronas (80-90%) migran en un patrón radial. La glía radial es el soporte a través del cual las neuronas alcanzan la ubicación definitiva (Rakic, 1995). Cada una de las células gliales radiales puede encargarse de la migración de varias neuronas.

Las neuronas restantes (10-20%) migran en un patrón tangencial. En la migración tangencial, las neuronas se mueven paralelas a la superficie del cerebro a lo largo de axones de otras neuronas (Rakic, 1990).

La migración de los neuroblastos tiene lugar en oleadas formando un estrato inicial denominado placa cortical. Las primeras neuronas en llegar a la placa cortical darán lugar a la capa VI, la capa más profunda de la corteza, mientras que las células más tardías migran atravesando placas ya existentes hacia la superficie de esas placas. El orden de la migración se ensambla de dentro a fuera (Stiles & Jerningan, 2010)

2.1.3 Desarrollo dendrítico y sinaptogénesis

Una vez que las neuronas han alcanzado las áreas donde van a permanecer, e incluso antes, empiezan a desarrollar tanto el axón como las dendritas. Este proceso comienza alrededor de la 15ª semana de gestación (Webb, Monk, & Nelson, 2001).

El crecimiento del axón es guiado por el cono de crecimiento (Cowan, 1979). En el interior del axón se desarrollan activamente las neurofibrillas (neurotúbulos y neurofilamentos), que son el sistema de transporte de las moléculas químicas precursoras, imprescindibles para que se puedan producir las sinapsis. Al alcanzar el objetivo, la elongación axonal cesa y empieza la formación de las sinapsis (Webb, Monk, & Nelson, 2001). La densidad sináptica aumenta hasta un nivel que excede en gran medida a los niveles alcanzados en la edad adulta (Spencer-Smith & Anderson, 2009).

A medida que los axones se extienden y se ramifican las dendritas, la superficie del cerebro adquiere surcos y circunvoluciones para dar cabida a este aumento de masa cortical (Monk, Webb, & Nelson, 2001).

2.1.4 Diferenciación neuronal

La diferenciación neuronal constituye la última fase de desarrollo de las células nerviosas y tiene lugar cuando las células han llegado a su destino. Una vez que alcanzan sus asentamientos definitivos modifican su forma, adaptándola al lugar donde se encuentran y a la función que vayan a desempeñar.

La diferenciación de la corteza sigue una secuencia determinada. Las neuronas situadas en las regiones más profundas de la corteza se diferencian antes que las neuronas que migran a las capas más superficiales de la corteza (Monk, Webb, & Nelson, 2001). En el hombre, la diferenciación neuronal empieza en el período prenatal y puede durar hasta los cuatro años de edad (Herschkowitz, 1988).

La diferenciación neuronal representa una época de crecimiento rápido del cerebro pero también es una etapa muy vulnerable a agentes teratogénicos pudiendo repercutir en la multiplicación glial, en la mielinización y en el crecimiento del cerebro en general (Rabinowicz, de Courten-Myers, Petetot, Xi, & de los Reyes, 1996).

2.1.5 Muerte celular programada (Apoptosis)

Durante el rápido proceso de proliferación celular en la etapa prenatal se producen más células de las que finalmente serán necesarias. Se estima que más de un 50% de las células mueren durante esta etapa prenatal (Stiles & Jerningan, 2010). En algunas capas puede llegar al 70% aproximadamente

Esta pérdida tan elevada de neuronas parece ser un mecanismo de adaptación durante el desarrollo del SNC (Oppenheim, 1991).

La muerte celular programada o apoptosis es un proceso no patológico que juega un papel esencial en el establecimiento de circuitos neuronales efectivos y funcionales (Buss, Sun, & Oppenheim, 2006). Tan sólo los neuroblastos que alcanzan más rápidamente sus

objetivos son los que se transformarán definitivamente en neuronas, mientras que otras células que no establecen conexiones sinápticas mueren.

La producción inicial de sinapsis rebasa el número final de conexiones neuronales, como mecanismo de aprendizaje para posibilitarle al organismo adquirir todas las experiencias relevantes para su adaptación y supervivencia. Mediante la poda sináptica se eliminan todas aquellas conexiones débiles entre neuronas, dejando sólo aquellas que codifican informaciones relevantes y usadas regularmente en la interacción ambiente-organismo.

La muerte celular programada en poblaciones neuronales se produce en periodo prenatal, mientras que la apoptosis en las poblaciones de células gliales y la poda sináptica neuronal son en gran medida acontecimientos postnatales.

2.2 Periodo postnatal

Durante la vida postnatal, el cerebro humano experimenta importantes cambios que completan su configuración morfofuncional. Estos cambios ocurren a un ritmo especialmente acelerado durante los dos primeros años de vida, pero prosiguen, a un ritmo más lento, hasta el final de la adolescencia (Narbona & Fernández, 2001). A partir del nacimiento se consolidan los procesos cognitivos, perceptivos, psicomotores y socioafectivos en el niño. Procesos como la sinaptogénesis, la arborización dendrítica, la poda sináptica, la ramificación axonal y la mielinización se producen durante la etapa postnatal, brindando especificidad y especialización a los diferentes elementos neuronales, gracias a la interacción entre genética y ambiente (Casey, Galvan, & Hare, 2005; Johnson, 1998).

2.2.1 Mielinización

Este proceso se inicia a partir de la 24 semana de gestación y continúa después del nacimiento. Los axones se recubren durante el desarrollo con una vaina de mielina, que facilita la conducción del potencial de acción.

El peso del cerebro del recién nacido es aproximadamente de 350 gramos. Se duplica a los 8 meses (700 gramos) y se triplica a los 18 meses (1100 gramos). El tamaño total del cerebro hacia los 6 años de edad es aproximadamente el 90% del tamaño adulto (Giedd, 2004; Reiss, Abrams, Singer, Ross, & Denckla, 1996). Este aumento de volumen es debido en gran parte a un aumento de la mielina, también denominada sustancia blanca (Rivkin, 2000).

El proceso de mielinización es uno de los factores que más activamente interviene en el desarrollo cognitivo y en el procesamiento emocional del niño. Determinadas noxas producidas en la gestación o durante el periodo perinatal pueden impedir el correcto desarrollo de la capa de mielina que envuelve a los axones.

La mielinización se inicia en momentos distintos y posee un ritmo y duración variables para cada región del sistema nervioso (Yacolev & Lecours, 1967). Dentro del cerebro se mielinizan antes las áreas sensoriales que las motoras. La corteza secundaria inicia su mielinización a los cuatro meses y la corteza asociativa terciaria lo hace a partir de los seis meses y continúa toda la vida. Se supone que este proceso de mielinización es paralelo al desarrollo cognitivo del niño.

Se han descrito picos de mielinización alrededor de los 2 años, entre los 7-9 años y entre los 11-12 años, con algunos cambios durante la adolescencia y en etapas posteriores (Giedd, y otros, 1996).

2.2.2 Sinaptogénesis e incremento del tamaño celular

Este proceso se inicia en la fase prenatal y continúa de modo muy activo a partir del nacimiento. Se produce de forma simultánea con la mielinización. Las neuronas que sobreviven tras el proceso de apoptosis consolidan sus sinapsis y lo hacen en proporción directa al grado de estimulación que reciben. Cada neurona establece varios centenares o miles de sinapsis con otras neuronas y, a medida que avanza el ciclo vital, el número de sinapsis aumenta intensamente, siendo este hecho un factor en estrecha relación con la plasticidad cerebral.

El aumento de la densidad sináptica es seguido por la poda sináptica, que también se da en diferentes períodos según la región. Este proceso de poda selectiva proporciona una oportunidad para que las estructuras del SNC puedan ser influenciadas por el medio ambiente y la experiencia (Luciana, 2003; Uylings, 2006). Por ejemplo, la corteza visual adopta niveles de densidad sináptica adulta a los 2-4 años, mientras que el área prefrontal no lo alcanza hasta los 20 años de edad (Johnson, 1998).

Tanto el proceso de mielinización como el exceso de sinapsis durante los primeros años de vida, genera tasas metabólicas de glucosa de hasta casi 2,5 veces más que las presentes en adultos, sugiriendo una rápida formación y maduración del SNC a lo largo del desarrollo postnatal y principalmente durante las dos primeras décadas de vida. En el momento del nacimiento los niños tienen un metabolismo cerebral más activo en región subcortical, tálamo y cerebelo. La corteza cerebral tiene un menor grado de perfusión sanguínea que las áreas subcorticales. Al final del primer año de vida, los patrones de actividad metabólica en esta región cerebral son cualitativamente similares a los observados en el adulto. El metabolismo cerebral local de la glucosa aumenta aproximadamente 2,5 veces más que el del cerebro adulto entre los 3 y 9 años, para descender hasta niveles similares a los del adulto a principios de la primera década de vida (Chugani, 1998).

2.2.3 Proliferación postnatal y migración

En el período postnatal, la neurogénesis continúa de forma muy limitada. En contraste, la proliferación y la migración de las neuronas precursoras gliales (oligodendrocitos y astrocitos) empieza prenatalmente y continúa posnatalmente durante un período prolongado (Stiles & Jernigan, 2010). De hecho, los precursores gliales parecen persistir indefinidamente en el cerebro adulto y pueden diferenciarse en respuesta a la lesión. A diferencia de los progenitores neurales, las progenitoras gliales continúan proliferando a medida que emigran (Cayre, Canoll, & Goldman, 2009).

2.2.4 Gliogénesis

El proceso de formación de nuevas células gliales resulta crucial para la supervivencia neuronal. El número de células gliales (que proporcionan energía y nutrición a las neuronas) supera en aproximadamente cien veces el de neuronas. Además de estas funciones, las células gliales cumplen un papel fundamental en el proceso de comunicación neural y se consideran reguladores dinámicos de la fuerza y formación sináptica. También se ocupan de procesar receptores para los neurotransmisores y esteroides que, de forma parecida a los receptores neuronales, pueden desencadenar actividad eléctrica y bioquímica en la célula.

En la **Figura 2** se resume la secuencia de eventos pre y postnatales durante la maduración cerebral.

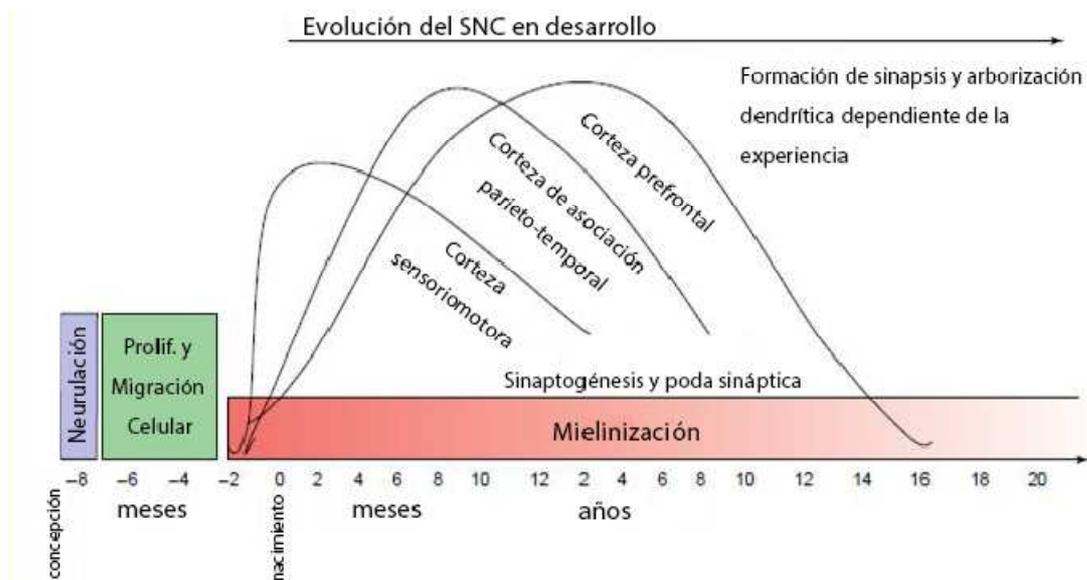


Figura 2. Secuencia de eventos en la maduración cerebral. Adaptado de Casey, 2005

2.2.5 Periodos críticos

La maduración del cerebro no es lineal, sino que está marcada por una serie de procesos durante el desarrollo, algunos aditivos y otros regresivos (Kolb, Gibb, & Gorny, 2000). Vinculado con estos procesos es de crucial importancia el concepto de período "sensible" o "crítico".

En el contexto de un desarrollo normal, los períodos críticos son momentos en que las redes neuronales son más sensibles a influencias ambientales. Cualquier noxa acaecida durante un período crítico altera el curso normal de desarrollo cerebral perjudicando el adecuado desarrollo funcional (Johnston, 2009; Kolb, Monfils, & Sherren, 2008).

El cerebro realiza múltiples funciones cognitivas, todas ellas sumamente sofisticadas. Algunas de ellas están absolutamente desvinculadas de los períodos críticos y otras están regidas por períodos críticos, complejos y todavía poco conocidos (Fox, Levitt, & Nelson, 2010). A pesar del escaso conocimiento del que disponemos actualmente, algunos estudios han mostrado que cualquier noxa antes de los dos años tiene unas

consecuencias peores en capacidad intelectual, lenguaje, memoria, atención y funciones ejecutivas (FE) (Anderson & Catroppa, 2005; Anderson, y otros, 2009).

3. Desarrollo cognitivo-conductual

El desarrollo del cerebro y sus funciones neuropsicológicas asociadas es un proceso impulsado genéticamente y está modificado por influencias ambientales tanto positivas como negativas.

3.1 Lenguaje

El lenguaje es una función cognitiva compleja que se desarrolla con una extraordinaria rapidez durante la infancia (Berk, 2003). Es un indicador clave del desarrollo del cerebro en los primeros años de vida, además de ser una herramienta básica en las relaciones interpersonales.

Se inicia de una manera gradual, especialmente entre los dos y tres años de vida. A pesar de que la estimulación ambiental es decisiva para el desarrollo adecuado del lenguaje, la adquisición del lenguaje depende de un proceso de maduración cerebral.

A partir de los 7-8 meses de vida, el niño comienza a producir bisílabos no propositivos. A partir del año se inicia la etapa verbal. El comienzo de los aprendizajes articulatorios se asocia con la maduración de las áreas corticales anteriores. Entre los 12 y los 24 meses se producen las primeras palabras con valor propositivo (ej: mamá, papá, tete etc... y después nombres de objetos). La estructura de frase se comienza a observar entre los 18 y los 24 meses. A partir de este momento el lenguaje del niño se desarrolla rápidamente. El cambio cortical más prominente entre el segundo año de vida, época de iniciación del lenguaje, y los 12 años, edad a la que se logra la adquisición completa del repertorio lingüístico (fonología, léxico, morfosintaxis), es el número creciente de interconexiones

neuronales. Durante este periodo se reduce el número de sinapsis y se incrementa la complejidad de las arborizaciones dendríticas (Fantie & Kolb, 1993).

Por lo general, a los 6-7 años de edad, la expresión verbal del niño es comprensible para cualquier adulto ajeno a su entorno. A esta edad poseen un vocabulario compuesto por 14.000 palabras y dominan reglas gramaticales completas que les permiten generarlas y comprender su lengua materna. No obstante, en la edad escolar el lenguaje oral continúa su desarrollo, pero los cambios no son tan evidentes como lo fueron durante los primeros años de vida.

La lectura y la escritura son aprendizajes académicos que se adquieren durante la vida escolar después de haber desarrollado un lenguaje oral adecuado. Su adquisición es un proceso complejo que implica dominar un conjunto diverso de funciones cognitivas y conocimientos variados.

En la mayoría de los individuos se desarrolla el lenguaje predominantemente en el hemisferio izquierdo. Esto es cierto para los casi todos los diestros, y también para la mayoría de los zurdos, a pesar de que en estos sujetos se produce con mayor frecuencia la organización del lenguaje en el hemisferio derecho o a nivel bilateral (Pujol, Deus, Losilla, & Capdevila, 1999).

3.2 Memoria

Desde el inicio de la época postnatal, los seres humanos pueden reconocer imágenes, sonidos y olores relacionados con sus vivencias.

La capacidad de reconocer (hay un estímulo presente y el sujeto debe decidir si es conocido o no) está presente desde el nacimiento y se desarrolla de manera considerable durante los 6 primeros meses. La capacidad de recordar (recuperar una estructura

cognitiva consolidada según la experiencia pasada, en ausencia de cualquier dato perceptivo) no es tan fácil de precisar (Soprano & Narbona, 2007).

Cuando se empieza a dominar el lenguaje, más o menos a los 2-3 años, los niños son capaces de recordar pero no hay evidencia de que estos recuerdos sean integrados al sistema de memoria autobiográfica o personal. Este fenómeno se conoce como amnesia infantil (West & Bauer, 1999). La memoria autobiográfica empieza a vislumbrarse entre los 3 años y medio y los 4 años. En esta edad el lenguaje no está totalmente afianzado y puede subestimar las capacidades mnésicas del niño hasta los 6 años (Nelson, 1996). El cambio importante que va a darse en el desarrollo de la memoria será cuando se empiece a usar de manera progresiva el lenguaje como herramienta del pensamiento.

No todos los sistemas de memoria se desarrollan por igual en el niño pequeño (Goswami & Brown, 1998). Entre los sistemas de memoria que cambian a lo largo del desarrollo se encuentra la memoria explícita. Hay evidencias de que la memoria a corto plazo se pone en juego precozmente en el ser humano. Sin embargo, la consolidación de memorias explícitas a largo plazo sólo ha podido ser evidenciada durante el segundo año de vida (Bauer, 1996). En edades posteriores, la capacidad mnésica aumenta de forma exponencial en los años preescolares y posteriormente a un ritmo más lento hasta el inicio de la adolescencia (Siegel, 2001).

La cronología madurativa de las estructuras temporales relacionadas con la memoria en el ser humano no es del todo conocida. El hipocampo, la corteza entorrinal, perirrinal y parahipocámpica así como la corteza asociativa terciaria prefrontal y perisilviana, ya poseen un funcionamiento eficaz aunque inmaduro, a lo largo del primer año de vida. Pero en los años siguientes hasta la vida adulta van a seguir experimentando cambios madurativos (Soprano & Narbona, 2007). Algunos estudios mediante resonancia magnética (RM) han demostrado que el crecimiento de todo el lóbulo temporal, en especial el hipocampo, y las regiones prefrontales es mucho más lento y prolongado que el de otras estructuras cerebrales. Así, a los 4 años aproximadamente, el volumen del hipocampo viene a ser la mitad que a la edad adulta (Giedd, y otros, 1996).

3.3 Visoconstrucción/visoespacial

Las habilidades visoespaciales y visoconstructivas experimentan un rápido desarrollo (Del Giudice, y otros, 2000). Los estudios de niños con un desarrollo normal han demostrado que durante el primer año de vida se puede llevar a cabo un procesamiento visoespacial y durante los años preescolares y escolares se produce un cambio importante en la complejidad y sofisticación de este procesamiento (Stiles, Stern, Appelbaum, Nass, Trauner, & Hesselink, 2008).

Durante la infancia, las funciones visoespaciales desempeñan un importante papel en los procesos de aprendizaje, ya que resultan fundamentales para la representación mental de los objetos, los lugares, la representación numérica y la copia de dibujos y, por lo tanto, contribuyen al desarrollo del pensamiento abstracto (Atkinson & Braddick, 2007).

Las funciones visoconstructivas y visoespaciales se desarrollan en el hemisferio derecho concretamente en áreas prefrontales y en áreas parietales superiores (Everts, y otros, 2009).

3.4 Funciones ejecutivas

El desarrollo de las funciones ejecutivas (FE) sigue un curso lento y progresivo. Estas habilidades emergen en la infancia, concretamente durante el primer año de vida (Anderson, Anderson, Northam, Jacobs, & Catroppa, 2001), y continúan desarrollándose y perfeccionándose en la edad adulta temprana. Se desarrollan en varias etapas y de forma jerárquica (Klenberg, Korkman, & Lahti-Nuutila, 2001) en paralelo a los cambios neurofisiológicos que se observan durante el desarrollo del córtex prefrontal (Goldman-Rakic, 1987). Las FE que se desarrollan más tempranamente podrían actuar como “andamios” para las nuevas FE.

Actualmente, se asume que las FE dependen de sistemas neuronales en los cuales el córtex prefrontal desempeña un destacado papel. En los niños, a diferencia de los adultos, además del córtex prefrontal otras regiones cerebrales y redes neuronales difusas pueden mediar las FE (Anderson, 2002), debido a la inmadurez de las estructuras cerebrales y en particular del córtex prefrontal (Spencer-Smith & Anderson, 2009). Estas funciones no solamente están relacionadas con funciones estrictamente cognitivas, sino que también están relacionadas con aspectos conductuales y emocionales (Anderson & Ylvisaker, 2009).

Extrapolando de modelos de adultos, Anderson (2002) propuso un modelo integrador de FE formado por cuatro subcomponentes que funcionan de manera integradora (**Figura 3**): control atencional, flexibilidad cognitiva, establecimiento de objetivos y el procesamiento de la información (Anderson P. , 2002):

- *Control atencional*: incluye la capacidad para atender selectivamente a un estímulo (tanto visual como auditivo) e inhibir respuestas verbales y motoras. Cuando existen alteraciones en el control atencional se observa distractibilidad fácil, comportamiento impulsivo, pobre autocontrol y dificultades para supervisar y detectar errores así como en completar las tareas asignadas. La alteración en el control atencional puede tener implicaciones en el aprendizaje de nuevas habilidades, en la adquisición de conocimientos y también en el desarrollo de las habilidades sociales (Beauchamp & Anderson, 2010).

El desarrollo del control atencional precede al desarrollo de los otros procesos. Antes de los tres años de edad empieza a emerger produciéndose un desarrollo muy rápido a partir de entonces, alcanzando niveles funcionales a la edad de 4-5 años.

- *Flexibilidad cognitiva*: incluye la memoria de trabajo, la generación de conceptos, el cambio y la utilización de la retroalimentación. La memoria de trabajo se refiere a la capacidad para mantener la información durante un período de tiempo determinado y utilizar esta información de manera flexible para dirigir nuestra conducta. La

generación de conceptos implica la capacidad para extraer información de diferentes estímulos. Esta habilidad subyace a las actividades cognitivas que requieren la organización de las percepciones, de los pensamientos o de las acciones. La capacidad de cambio implica un cambio de enfoque, que incluye el cambio entre diferentes dimensiones y cambiar entre reglas complejas. Un sistema de *feedback* es necesario para la adaptación de la acción en curso con el fin de completar con éxito las actividades.

Los niños con dificultades dentro de este dominio pueden tener dificultades en adaptarse a los cambios en la rutina o cambios en la conversación, mostrando un comportamiento perseverante. Además, la alteración específica de la memoria de trabajo puede influir en la capacidad del niño para guardar información en la mente, y por lo tanto, mientras realiza alguna tarea puede experimentar problemas para recordar lo que tenía que hacer. Un niño con estos déficits puede tener dificultades en la vida cotidiana.

La capacidad de flexibilidad cognitiva parece surgir en torno a los tres años de edad, con habilidades básicas funcionales de razonamiento conceptual a la edad de 4 años. Sin embargo, los procesos cognitivos dentro de este dominio no parecen llegar a niveles maduros antes de la edad de 7 años.

- *Establecimiento de objetivos*: Los procesos dentro de este dominio incorporan la capacidad de planificar, establecer metas, resolver problemas, anticipar acontecimientos futuros, y formular los pasos necesarios para completar una tarea. Los niños con dificultades en este ámbito es probable que experimenten dificultades para hacer frente a situaciones complejas, utilicen estrategias ineficaces, se cansan fácilmente ante tareas largas, o son incapaces de planificar acciones con antelación. Estas dificultades pueden afectar a un gran número de habilidades de la vida diaria. Aunque la planificación sencilla y habilidades para resolver problemas se han observado en los niños pequeños (Espy, Kaufmann, Glisky, & McDiarmid, 2001), el

desarrollo más significativo de estas habilidades se lleva a cabo después de los 7 años de edad (Anderson P. , 2002).

- *Procesamiento de la información*: se refiere a la velocidad y la eficiencia de las actividades cognitivas y se cree que desempeñan un papel importante en la cantidad y la calidad de la producción. Las deficiencias en estos procesos se manifiestan a través de un rendimiento más lento, indecisión y producción reducida de la respuesta. La velocidad de procesamiento también se ha asociado con dificultades en el ámbito social. En el contexto de la interacción social un niño puede tener dificultades en seguir la rápida evolución de las conversaciones o seguir el ritmo del procesamiento de las demandas de una situación social compleja. Esta habilidad se desarrolla de forma lineal, muy rápido durante la infancia y más lentamente durante la adolescencia (Kail & Ferrer, 2007).

Los procesos de control atencional influyen en el funcionamiento de los otros procesos, mientras que el procesamiento de información, la flexibilidad cognitiva y el establecimiento de objetivos son procesos que se interrelacionan y son interdependientes.

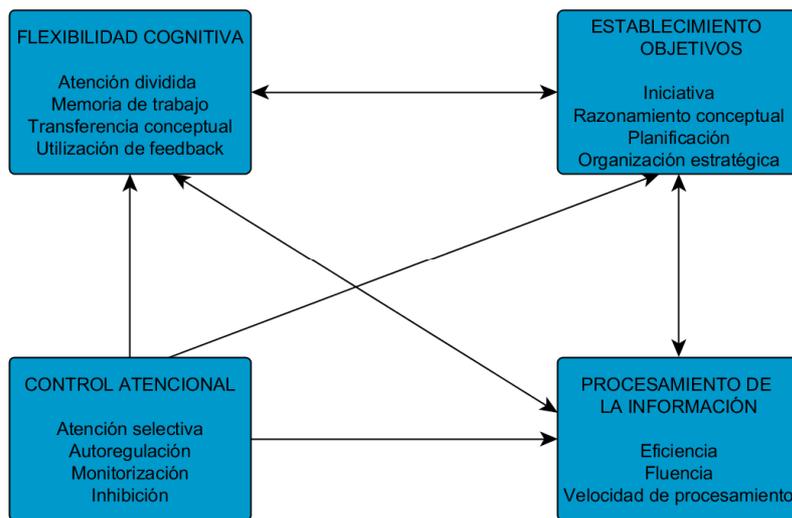


Figura 3. Modelo de Funciones Ejecutivas propuesto por Anderson (2002).

4. Factores que pueden alterar el desarrollo del SNC

La programación genética ayuda al cerebro en desarrollo a prepararse para el ambiente postnatal, sin embargo, existen diferentes noxas que pueden interferir en el desarrollo del SNC y por tanto en el desarrollo cognitivo. Las noxas pueden ser de diversos tipos: infecciones, mecanismos tóxicos químicos (drogas o fármacos) o físicos (radiaciones), trastornos metabólicos de la embarazada (diabetes) o complicaciones obstétricas durante el embarazo. Sus consecuencias van a ser diferentes según sea el momento del ciclo vital en el que se producen: prenatal, perinatal y posnatal.

Algunas agresiones en el SNC durante el periodo prenatal, perinatal o en los primeros meses de vida pueden ser el origen de trastornos sensoriales, discapacidad intelectual, y/o alteraciones psíquicas. Este tipo de discapacidades no sólo se definen por su mayor gravedad, sino por su aparición inmediata como consecuencia del daño cerebral. Otras agresiones de menor gravedad pueden presentar un periodo silente en el que las alteraciones neuropsicológicas sean poco significativas, ya que sus síntomas se pueden poner de manifiesto varios años más tarde, después de haberse producido el daño cerebral.

Son muchos los factores que influyen durante el periodo prenatal de manera significativa en el neurodesarrollo (Radley, y otros, 2004). Sin embargo en los niños expuestos al VIH y VHC, las noxas más frecuentes que nos encontramos son la exposición a drogas y fármacos durante la gestación y las posibles complicaciones obstétricas (partos prematuros o niños con bajo peso al nacimiento) dadas las características de esta población en particular.

4.1 Abuso de sustancias tóxicas durante el embarazo

Uno de los factores prenatales que afectan al desarrollo neurológico es el abuso de sustancias tóxicas durante el embarazo (Streissguth, Bookstein, Barr, Sampson, O'Malley, & Young, 2004). El cerebro en desarrollo es más susceptible a los daños causados por estos agentes tóxicos que el cerebro desarrollado de un adulto. Esta vulnerabilidad se debe principalmente a los cambios dramáticos que se producen en el cerebro en las primeras etapas de su desarrollo.

El daño potencial al feto debido a la ingestión materna de drogas específicas no solamente depende de la propia droga, sino que se ve influenciada por la dosis ingerida, la edad gestacional en el momento de la exposición y la interacción con otros agentes a los cuales el feto se expone además de la carga genética que tengan tanto la madre como el feto. A todo esto, no hay que olvidar los factores ambientales que pueden acompañar a la madre que ingiere sustancias y que evidentemente interfieren en la relación madre-hijo.

En los años ochenta y principio de los 90, la droga más consumida era la heroína. En la actualidad su consumo ha disminuido pero han aparecido nuevas drogas, fundamentalmente las denominadas de síntesis. El tabaco y el alcohol siguen siendo las sustancias tóxicas más consumidas; el cannabis y sus derivados, junto con la cocaína lo son de las drogas ilegales.

4.1.1 Nicotina

Es la sustancia de abuso más frecuente en nuestra sociedad. Su principal componente es la nicotina. Aunque no se ha demostrado que se asocie a patología neonatal importante, sí que se asocia a neonatos de bajo peso para la edad gestacional debido a un aumento de los niveles de carboxihemoglobina materna y fetal (Soothill, Morafa, Ayida, & Rodeck, 1996), a una disminución del flujo sanguíneo uterino y de cierta acción vasoconstrictora secundaria a la nicotina (Morrow, Ritchie, & Bull, 1988). El consumo de tabaco por parte

de la madre se asocia a mayor riesgo de muerte súbita del lactante (Lambers & Clark, 1996).

Los niños expuestos a la nicotina durante el embarazo presentan una amplia gama de déficits neuropsicológicos y problemas conductuales. Los estudios a medio plazo han asociado la exposición prenatal a tabaco con un amplio espectro de alteraciones con especial referencia a retrasos en el desarrollo del lenguaje, problemas de aprendizaje y memoria y déficits en funciones ejecutivas (Cornelius, Ryan, Day, Goldschmidt, & Wilford, 2001; Ernst, Moolchan, & Robinson, 2001), problemas de conducta y comportamiento negativista-desafiante (Williams, y otros, 1998). La exposición prenatal a la nicotina se ha llegado incluso, a relacionar con problemas de conducta, conducta antisocial, y delincuencia en la vida adulta (Ernst, Moolchan, & Robinson, 2001). Sin embargo, no todos estos estudios controlan la exposición prenatal a otras sustancias psicoactivas, lo que obviamente en este tipo de investigaciones resulta necesario, del mismo modo que resulta complejo valorar el impacto de variables ambientales. A pesar de que la asociación entre exposición al tabaco durante la gestación y TDAH (Trastorno por déficit atención/hiperactividad) ha sido ampliamente reportada (Markussen Linnet, y otros, 2006; Silva, Colvin, Hageman, & Bower, 2014; Thapar, Cooper, Eyre, & Langley, 2013), aún es objeto de debate. Algunas investigaciones evidencian que la exposición prenatal a la nicotina se asocia con subtipos específicos de TDAH en niños genéticamente susceptibles (Neuman, Lobos, Reich, Henderson, Sun, & Todd, 2007).

4.1.2 Alcohol

Existe una amplia evidencia clínica sobre las consecuencias negativas del alcohol prenatal en el neurodesarrollo. El síndrome alcohólico fetal (SAF) representa el síndrome clásico y la manifestación más grave originada por los cambios epigenéticos inducidos por dicha exposición (Kodituwakku, 2009; Liu, Balaraman, Wang, Nephew, & Zhou, 2009). Se define como un patrón caracterizado por malformaciones faciales, retraso del crecimiento y diversas alteraciones del neurodesarrollo (O'Connor & Paley, 2009). El término TEAF (Trastornos del espectro alcohólico-fetal) engloba, por un lado, a los casos completos y

parciales de SAF y, por otro, a los trastornos congénitos relacionados con el alcohol – *alcohol-related birth defects (ARBD)* y trastornos del neurodesarrollo relacionados con el alcohol – *alcohol-related neurodevelopmental disorders (ARND)* (Evrard, 2010; May, y otros, 2014).

Los niños expuestos al alcohol durante el embarazo presentan una amplia gama de déficits neuropsicológicos y problemas conductuales. Uno de los hallazgos más comunes entre los niños expuestos a alcohol durante el embarazo es un cociente intelectual (CI) en la franja baja de la normalidad (Chasnoff, Wells, Telford, Schmidt, & Messer, 2010; Kodituwakku, 2009; Streissguth, Barr, & Sampson, 1990). También se han reportado dificultades en aprendizaje y de memoria (Crocker, Vaurio, Riley, & Mattson, 2011), en las funciones visoespaciales (Uecker & Nadel, 1996), en la coordinación motriz (Roebuck-Spencer & Mattson, 2004) y en el lenguaje (O'Connor, y otros, 2006). Además, estos niños presentan más problemas de conducta internalizantes y externalizantes, y trastornos psiquiátricos comórbidos.

Con frecuencia se ha asociado, aunque de manera inconsistente, la exposición prenatal al alcohol y TDAH y/o conductas dentro del Trastorno del espectro autista (TEA) (Diav-Citrin, 2011; Fernández-Mayoralas, Fernández-Jaén, Muñoz-Jareño, Calleja Pérez, & Arroyo-González, 2010; Kodituwakku, 2009; Landgren, Svensson, Strömmland, & Andersson Grönlund, 2010; Mattson, Calarco, & Lang, 2006).

4.1.3 Cocaína

La cocaína se asocia a un elevado número de complicaciones obstétricas. Este tipo de complicaciones se relacionan con el incremento en la contractibilidad uterina debida al consumo de cocaína por la gestante y a los importantes efectos hipertensivos y vasoconstrictores de esta sustancia. La afectación del flujo uterino disminuye el transporte de oxígeno y de los nutrientes a través de la placenta (Pastrakuljic, Derewlany, Knie, & Koren, 2000), lo que se relaciona con restricción en el crecimiento fetal (Bandstra, y otros, 2001), a lo que se añade el efecto anorexígeno de este tipo de sustancias. Otro

riesgo derivado de la vasoconstricción por cocaína son los fenómenos de hipoxia intermitente que pueden conducir a lesiones cerebrales isquémicas en el neonato.

La exposición prenatal a la cocaína afecta al desarrollo cognitivo de los niños posiblemente a través de su efecto en el desarrollo de sistemas de neurotransmisores críticos en la diferenciación neuronal y formación de las estructuras del cerebro.

Los estudios neuropsicológicos aportan resultados poco consistentes. Se han reportado alteraciones o retrasos en el desarrollo del lenguaje (Bandstra, y otros, 2002; Lewis, y otros, 2007), problemas conductuales y alteraciones en las funciones atencionales y ejecutivas (Accornero, y otros, 2011). Por el contrario, otros estudios no han mostrado un efecto directo de la exposición intrauterina a la cocaína sobre las funciones cognitivas, ni disminución de la capacidad intelectual así como del rendimiento escolar (Lester & Lagasse, 2010).

Parte de la variabilidad en los resultados se debe a la imposibilidad de controlar todos los factores que se correlacionan con el consumo de cocaína materna como por ejemplo pueden ser el nivel socioeconómico, el abuso de otras drogas, los antecedentes mentales familiares y la distocia familiar.

4.2 Fármacos durante el embarazo

La exposición del feto a según qué fármacos en periodos sensibles del neurodesarrollo puede ser perjudicial. En el cerebro inmaduro, los neurotransmisores desempeñan un papel diferente, si se compara con cerebros maduros, funcionando como señales para el desarrollo. El impacto de drogas sobre los sistemas de neurotransmisión en vías de desarrollo, se pueden traducir en alteraciones estructurales o funcionales. La utilización de estas drogas se ha asociado a tres tipos de situaciones adversas:

1. Anomalías congénitas: ocurren cuando la exposición aparece en el primer trimestre del embarazo
2. Complicaciones perinatales: exposición en el último trimestre dando lugar a prematuridad, bajo peso al nacer, síndrome de abstinencia y toxicidad neonatal
3. Secuelas cognitivo-conductuales: exposición a lo largo de toda la gestación. Pueden aparecer retrasos generalizados en el desarrollo, trastornos de aprendizaje y trastornos del neurodesarrollo (Diav-Citrin, 2011).

La exposición prenatal a algunos fármacos antiepilépticos (FAE) se ha asociado a un mayor riesgo de malformaciones congénitas. Además dicha afectación parece ser dependiente de la dosis y especialmente acentuada ante el empleo concomitante de otras drogas (Tomson, y otros, 2011).

El valproato es un FAE utilizado en el tratamiento de trastornos convulsivos y también como estabilizador del estado de ánimo. La exposición prenatal al valproato se ha asociado además de malformaciones congénitas a un CI bajo (Bromley, y otros, 2010; Meador, y otros, 2009) y con diferentes trastornos del neurodesarrollo como por ejemplo TEA o TDAH (Bromley, Mawer, Clayton-Smith, & Baker, 2008; Cohen, y otros, 2013). También han sido reportado dificultades específicas en el área del lenguaje (Nadebaum, Anderson, Vajda, Reutens, Barton, & Wood, 2011; Wood, y otros, 2014).

4.3 Prematuridad

Al final del segundo trimestre y principios del tercer trimestre de gestación se inician una serie de eventos complejos e interrelacionados, que posibilitan el correcto desarrollo cerebral. Estos eventos incluyen: migración neuronal, proliferación de células gliales, formación de axones y espinas dendríticas, establecimiento de sinapsis, mielinización, muerte celular programada y estabilización de las conexiones corticales. Esto último implica una reducción en la densidad de sinapsis existentes, lo cual representa un tipo de

refinamiento cualitativo en el proceso de conseguir un manejo más eficiente de la información (Naberhaus & Segarra, 2002).

El parto prematuro tiene mayor riesgo de complicaciones médicas, como pueden ser: lesión cerebral perinatal, déficit visual y discapacidad cognitiva (Deng, Pleasure, & Pleasure, 2008). Los niños más vulnerables son aquellos que nacen con una edad gestacional menor de 28 semanas. Muchos estudios informan que cuanto más prematuro nace un niño, mayor será el riesgo para tener alteraciones en el desarrollo neurológico (Leversen, y otros, 2011).

El desarrollo cognitivo de los niños prematuros es incierto, si bien varios estudios han demostrado que existe relación entre prematuridad y trastornos cognitivos y bajo rendimiento académico. A nivel cognitivo, algunos estudios evidencian una disfunción cognitiva global (Hoff Esbjorn, Hansen, Greisen, & Mortensen, 2006), mientras que otros reportan déficits específicos a pesar de tener una capacidad intelectual dentro de la normalidad. Las FE (Aylward, 2014; Tanis, Van Braeckel, Kerstjens, Bocca-Tjeertes, Reijneveld, & Bos, 2015), las funciones visoespaciales (Bayless & Stevenson, 2006; Butcher, Bouma, Stremmelaar, Bos, Smithson, & Van Braeckel, 2012) y la memoria (Aanes, Bjuland, Skranes, & Lohaugen, 2015; Cimadevilla, Roldán, París, Arnedo, & Roldán, 2014) son especialmente vulnerables en esta población de niños.

Numerosos estudios han venido prodigándose en las última década sobre la evolución a más largo plazo y la conclusión final es que en la edad escolar los niños muy prematuros o con muy bajo peso tienen un riesgo importante de presentar un espectro variable de alteraciones de conducta, de mala adaptación social, de dificultad para el aprendizaje (Johnson & Wolke, 2013; Johnson, Wolke, Hennessy, & Marlow, 2011), cuando se les compara con niños nacidos a término. La repercusión negativa de las alteraciones cognitivas en edades posteriores, adolescentes y adultos jóvenes, inducen a menudo a una baja autoestima, inseguridad, que pueden ser el origen a su vez de trastornos emocionales tales como ansiedad y depresión (Boyle, y otros, 2011; Saigal, Lambert, Russ, & Hault, 2002).

5. Plasticidad versus vulnerabilidad

Ante un daño cerebral se ha observado una gran variabilidad en los déficits cognitivos y conductuales, destacando que los niños pueden tener una gran capacidad de plasticidad pero también pueden experimentar una pobre recuperación (Giza & Prins, 2006). La expresión del daño cerebral en la infancia depende de dos procesos opuestos que forman parte de un mismo *continuum*: la plasticidad y la vulnerabilidad temprana.

La *plasticidad* neural puede ser definida, en circunstancias normales, como la capacidad del sistema nervioso para modelar su estructura y su función, lo que da lugar a los procesos de aprendizaje. La premisa de la plasticidad tras sufrir alguna noxa alude a la capacidad de transferir o reorganizar funciones desde un tejido dañado a otro sano. Este postulado que parte de los trabajos iniciales de Kennard y se denomina “principio de Kennard”, defiende la idea de que el cerebro inmaduro es menos susceptible al daño cerebral precoz.

La *vulnerabilidad temprana* se basa en que el cerebro inmaduro es especialmente sensible a un daño cerebral. Donald Hebb (1947,1949) argumentó que las teorías de la plasticidad ignoraban la posibilidad de que la lesión cerebral podría tener diferentes consecuencias en diferentes momentos del desarrollo. Un daño cerebral temprano puede ser más perjudicial debido a que el desarrollo cognitivo depende fundamentalmente de la integridad de determinadas estructuras cerebrales. Por lo tanto, si una región cerebral se daña en un momento crítico del desarrollo puede ser que las habilidades cognitivas que dependen de esa región se alteren de manera irreversible (Kolb, 1995; Luciana, 2003). Kolb y su grupo aportaron resultados interesantes en sus estudios realizados en ratas jóvenes con lesiones focales en diferentes etapas de desarrollo y en diferentes regiones cerebrales. Lesiones durante el periodo de migración neuronal o en etapas iniciales de la

sinaptogénesis producían un efecto devastador y mucho más grave de lo que cabría esperar si hubiese ocurrido en una fase posterior de la vida (Kolb & Gibb, 1993).

Una evaluación crítica de la literatura demuestra que ni la plasticidad ni la vulnerabilidad temprana son capaces de explicar la variedad de secuelas después de un daño cerebral temprano.

5.1. Factores que influyen en el daño cerebral

La evolución del daño cerebral infantil dependerá de la interacción de un conjunto de factores: la edad en el momento de la lesión, naturaleza, localización, severidad, factores ambientales y personales (Taylor & Alden, 1997).

5.1.2 Edad en el momento de la lesión

Algunos estudios describen secuelas importantes después de una lesión prenatal, con poca evidencia de transferencia de la función a áreas cerebrales sanas y mayor riesgo de presentar un trastorno del desarrollo (Leventer, Phelan, Coleman, Kean, Jackson, & Harvey, 1999; Liegeois, Connelly, Cross, Boyd, Vargha-Khadem, & Baldewag, 2004; Spencer-Smith & Anderson, 2009). Asimismo, se ha reportado ampliamente una gran vulnerabilidad del cerebro antes de los 2 años de edad (Anderson & Ylvisaker, 2009), periodo en el cual se produce un aumento en el desarrollo axodendrítico y de la sinaptogénesis (Huttenlocher, 1979; Huttenlocher, 1994) y a la vez, empiezan a desarrollarse las funciones cognitivas.

Tener en cuenta la edad en el momento del daño cerebral de forma aislada puede ser engañoso, ya que este factor puede interactuar con otras variables como por ejemplo la naturaleza, la localización y la severidad del daño cerebral.

5.1.3 Gravedad, naturaleza y localización de la lesión

Independientemente de la edad en la que sucede el daño cerebral, las lesiones extensas, tanto si es daño cerebral focal o difuso, se asocian con un mayor deterioro de las funciones cognitivas (Catroppa, Anderson, & Stargatt, 1999) debido a que hay menos tejido sano para una recuperación cognitiva óptima.

Respecto a la localización de la lesión, a diferencia de los adultos, es una variable por sí sola poco predictora de secuelas cognitivas, posiblemente debido a la incompleta localización de las funciones cognitivas en el cerebro inmaduro. Estos resultados ponen de manifiesto que en el niño es necesario la integridad de todas las áreas cerebrales para un funcionamiento cognitivo eficaz.

5.1.4 Género

El desarrollo cortical sigue caminos diferentes según el género, en gran parte debido a factores hormonales, con un desarrollo cerebral más rápido en las niñas durante la primera infancia (Kolb & Wishaw, 2006). Estudios realizados con RM mostraron que las niñas incrementan el volumen de sustancia gris alrededor de los 10 años y los niños a los 12 años aproximadamente. También se han reportado patrones específicos de activación cerebral en la edad adulta, mostrando en los varones una mayor lateralización de las funciones y en las mujeres una mayor activación cerebral bilateral (Shaywitz, y otros, 1995). Hay alguna evidencia de que las mujeres muestran una mayor capacidad de transferencia funcional, debido a que los cerebros femeninos tienen una organización más difusa, y puede haber un mayor potencial de plasticidad y de reorganización de la función (Strauss, Wada, & Hunter, 1992). Estas diferencias funcionales de género podría contribuir a una mejor recuperación de los efectos de las lesiones precoces en las mujeres (Anderson, Northam, Hendy, & Wrennall, 2001).

Otras investigaciones han estudiado el papel neuroprotector de los estrógenos en el cerebro femenino, con la evidencia de que los estrógenos se asocian con un incremento en la perfusión cerebral y en la actividad antioxidante (Anderson, Spencer-Smith, &

Wood, 2011). El cerebro masculino es más vulnerable al daño cerebral (Strauss, Wada, & Hunter, 1992).

5.1.5 Contexto psicosocial

Los ambientes enriquecidos son importantes para el desarrollo óptimo en niños sanos, y también desempeñan un papel importante en la recuperación después de un daño cerebral precoz (Giza, Griesbach, & Hovda, 2005).

En los estudios de niños con desarrollo normal, las expectativas educacionales de los padres y las oportunidades de los niños en participar en las actividades de aprendizaje, se han relacionado con el desarrollo cognitivo y académico. Los padres con mayores nivel de la educación hacen participar a sus hijos en más actividades relacionadas con el aprendizaje tanto en el hogar (por ejemplo, la lectura de libros) y fuera del hogar (por ejemplo, música o arte) (Davis-Kean, 2005).

En estudios con niños con daño cerebral, los factores ambientales, incluyendo el bajo nivel socioeconómico, familia disfuncional y un menor acceso a los recursos, se asocian con una peor recuperación cognitiva (Taylor, Yeates, Wade, Drotar, Stancin, & Burant, 2001). Parece que el entorno socioeconómico bajo y la severidad/gravedad interactúan e influyen de manera negativa en las consecuencias después de un daño cerebral. Esta teoría llamada teoría del “doble peligro” (*double hazard*) define que los niños con un daño cerebral grave que pertenecen a familias en desventaja social tienen una peor recuperación (Escalona, 1982). Por el contrario, la presencia de un solo factor (daño cerebral grave o variables de riesgo social) está vinculada a una mejor recuperación (Anderson & Catroppa, 2005; Escalona, 1982; Taylor & Alden, 1997).

5.1.6 Funciones cognitivas

La capacidad de plasticidad y de recuperación funcional son variables en cada función cognitiva. Las habilidades más simples, como pueden ser funciones lingüísticas básicas, funciones visuales y sensorio-motrices, dependen de redes neuronales menos complejas

mostrando evidencias de una buena recuperación funcional tras un daño cerebral (Bates, y otros, 2001; Luciana, 2003; Staudt, Grodd, Gerloff, Erb, Stitz, & Krageloh-Mann, 2002; Wilke, Staudt, Juenger, Grodd, Braun, & Krägeloh-Mann, 2009). No obstante las habilidades más complejas, como pueden ser la atención, las FE o la cognición social, dependen de redes neuronales difusas. Son muy susceptibles a cualquier noxa y es muy difícil llegar a una completa recuperación funcional tras un daño cerebral (Adolphs, 2003; Beauchamp & Anderson, 2010; Hanten, y otros, 2011; Power, Catroppa, Ditchfield, Coleman, & Anderson, 2007).

Debido a la cronología normal del desarrollo de las funciones cerebrales superiores, que se inicia desde las primeras etapas de la vida y continúa hasta la edad adulta, es posible que una agresión en el SNC en el período fetal o neonatal (períodos muy vulnerables) (Spencer-Smith y Anderson, 2009) no se manifieste clínicamente hasta años más tarde, debido a que algunas habilidades no finalizan su desarrollo hasta el final de la adolescencia (Anderson, 2002). Esto es particularmente importante en las FE.

En la población pediátrica se ha descrito alteraciones de las FE en patologías diversas. Específicamente, se han descrito dificultades en las FE en niños con malformaciones estructurales (Anderson V. A., Anderson, Northam, Jacobs, & Mikiewicz, 2002), en niños que han estado expuestos a drogas durante la gestación (Lewis, y otros), en errores congénitos del metabolismo (Huijbregts, Gassió, & Campistol, 2013), en niños nacidos prematuramente (Aylward, 2014), en niños con infecciones del SNC (Llorente, y otros, 2014), en síndromes epilépticos (Jambaqué, Pinabiaux, & Lassonde, 2013) y también en el daño cerebral adquirido tanto difuso (Papotsis, Stargatt, & Catroppa, 2014) como focal (Anderson, y otros, 2014).

6. Exposición a ARV y neurodesarrollo

La transmisión vertical del VIH se ha reducido sustancialmente desde la introducción de los medicamentos antirretrovirales (ARV), lo que lleva a un número creciente de niños no infectados por el VIH que han estado expuestos a múltiples ARV. Debido al poco tiempo de utilización de estas combinaciones de ARV, en la literatura hay pocos estudios acerca de la afectación en el neurodesarrollo de los niños que han estado bajo sus efectos.

Los ARV atraviesan la placenta y estudios en animales sugieren un mayor riesgo de malformaciones asociadas a la exposición a los ARV, aunque la evidencia que apoye esto en humanos es limitada (Thorne & Newell, 2007).

Los pocos trabajos que han estudiado el desarrollo cognitivo en niños sanos expuestos a TARGA muestran diversas limitaciones metodológicas:

- La edad de los niños estudiados no supera los 36 meses de vida
- Se evalúan los hitos del desarrollo psicomotor, sin centrarse en funciones cognitivas concretas (ej: atención, memoria...). Tampoco se dispone de información sobre la adquisición de aprendizajes escolares ni tampoco sobre la conducta de estos niños en edad escolar.
- Existen numerosos factores de confusión (exposición perinatal a otras drogas, ambiente familiar desfavorable...) que no han sido controlados en estos estudios y que por sus características son difíciles de evaluar.
- En ocasiones el número de pacientes es pequeño y no se incluye un grupo control adecuado, lo que dificulta el control de los factores de confusión antes mencionados.

Varios estudios han comparado niños infectados por el VIH con niños no infectados pero expuestos al VIH. En niños infectados menores de 2 años y en edad preescolar, los estudios realizados coinciden en identificar peores resultados en el desarrollo mental y motor (Blanchette, Smith, Fernandes-Penney, King, & Read, 2001), incluso tras el inicio precoz de un tratamiento TARGA (Lindsey, Malee, Brouwers, & Hughes, 2007). En niños más mayores, la mayoría de estudios realizados hasta el momento han determinado importantes déficits neurocognitivos en niños y adolescentes con infección por VIH por transmisión vertical (Le Doare, Bland, & Newell, 2012; Whitehead, Potterton, & Coovadia, 2014). El mayor volumen de las investigaciones se han centrado en valorar el funcionamiento cognitivo global concluyendo que éste es menor en el grupo de niños infectados. Los estudios sobre la repercusión del VIH sobre las funciones cognitivas específicas son menores en comparación a los que valoran el funcionamiento cognitivo global. En un estudio bastante reciente (Rice, y otros, 2012) evaluaron la presencia de dificultades de lenguaje en niños entre 7-16 años infectados por VIH y niños no infectados pero expuestos al VIH durante la gestación. A nivel global, los resultados mostraron que un 39% de la muestra total tenían más riesgo de presentar dificultades de lenguaje que la población normal concluyendo que los niños infectados no tenían más dificultades de lenguaje que los niños expuestos pero no infectados. En estos estudios es difícil sacar conclusiones sobre los riesgos de la exposición *in utero* a ARV en el grupo de niños no infectados, pues no estaban diseñados con esta intención.

Existen pocos estudios diseñados específicamente para valorar el neurodesarrollo de los niños sanos expuestos a fármacos ARV y al virus del VIH (**Tabla 1**). En Canadá, Alimenti (Alimenti, Forbes, Oberlander, Money, Grunau, & Papsdorf, 2006), mediante la utilización de la escala de desarrollo de Bayley-II (BSID-II) y la escala de madurez social de Vineland, no encontraron diferencias ni en el desarrollo psicomotor ni a nivel de conducta adaptativa a los 24 meses de vida entre pacientes sanos expuestos a ARV (n=39) y controles no expuestos (n=24). En el análisis multivariante, sin embargo, las diferencias en el neurodesarrollo sólo se asociaban al consumo materno de diversas drogas durante el embarazo (cocaína, heroína y tabaco), y no al tratamiento con ARV. Otros factores que

influyeron en el desarrollo cognitivo de los niños expuestos a ARV fueron la edad gestacional y el bajo peso al nacer. Los niños nacidos antes de las 37 EG (Edad Gestacional) y con peso inferior a 2500 gr mostraron puntuaciones más bajas en el neurodesarrollo. Los autores concluyeron que el abuso de drogas durante la etapa prenatal y la prematuridad eran factores que contribuían de manera negativa en el desarrollo cognitivo de los niños expuestos a ARV durante la gestación.

En un estudio posterior (Gómez, Archila, Rugeles, Carrizosa, Rugeles, & Cornejo, 2009) sobre el desarrollo psicomotor de 23 niños expuestos a ARV y 20 niños no expuestos a ARV durante los dos primeros años de vida, utilizando la escala de desarrollo Bayley-II, el test de Denver II y un examen neurológico no hallaron diferencias entre los dos grupos. También este estudio adolecía de diversas limitaciones metodológicas (muestra limitada y diferencia en los niveles socio-económicos).

Sin duda, el estudio de Williams et al (Williams et al., 2010) es el más ambicioso publicado hasta la fecha. Se trata de un estudio de cohortes multicéntrico en Estados Unidos (PACTG 219) que incluyó a 1840 pacientes sanos expuestos al VIH, estando el 92% de los participantes expuestos también a ARV durante el embarazo. En dicho trabajo se realizó un estudio transversal en el que se valoró el desarrollo psicomotor mediante la escala de desarrollo de Bayley-II entre los 18 y los 24 meses de vida, sin que se observaran diferencias en relación a la exposición a ARV. Este estudio, a diferencia del grupo de Alimenti (Alimenti, Forbes, Oberlander, Money, Grunau, & Papsdorf, 2006) no mostró una relación entre consumo de drogas durante el embarazo y peores resultados en el funcionamiento cognitivo y motor. No obstante, describió diferencias significativas en lactantes con bajo peso al nacimiento.

Este mismo grupo valoró la adquisición del lenguaje en 824 niños de edades comprendidas entre 1 y 2 años, de los cuales un 85% habían estado expuestos a TARGA durante el embarazo. Los resultados indicaron un mayor riesgo de tener un retraso del lenguaje que la población general. No obstante el retraso del lenguaje estaba asociado a ciertos factores de riesgo (prematuridad, bajo peso al nacer, nivel socioeconómico y

estado de salud de la madre) y no a la exposición prenatal de ARV (Williams, y otros, 2011).

En un estudio realizado con un grupo de niños entre 9 y 15 meses de edad no reportaron ninguna asociación entre la exposición prenatal a ARV y el neurodesarrollo de estos niños valorado con las escalas de desarrollo de Bayley-III (Sirois, y otros, 2013). Únicamente la exposición a atazanavir se asoció con puntuaciones más bajas en el dominio del lenguaje. Posteriormente, con la misma cohorte de niños, se valoró en profundidad el lenguaje entre los 12 y 24 meses de edad. Los resultados reafirmaron una alta prevalencia de niños con retraso del lenguaje al año (26%) y a los dos años de edad (23%) comparándolos con la población general. Los niños expuestos a atazanavir mostraron una mayor incidencia de retraso del lenguaje a los 12 meses de edad (Rice, y otros, 2013).

Un estudio muy reciente realizado en Tailandia y Camboya ha sido el primero en proponer una exploración neuropsicológica para valorar el perfil cognitivo de 160 niños expuestos pero no infectados a la edad de 7 años comparándolos con un grupo control de 167 niños no expuestos al VIH. La batería neuropsicológica utilizada incluyó una prueba de rendimiento cognitivo global (escalas de Wechsler) además de valorar la memoria (escalas Stanford-Binet, test de memoria verbal y visual), funciones visoconstructivas (Test de integración visual de Bender-VMI), funciones ejecutivas (color trail, coordinación motora (Purdue-Pegboard) y cuestionarios de conducta (Inventario de conducta infantil de Achenbach). Los resultados mostraron pequeñas diferencias significativas en la escala total y en la escala verbal de las escalas de inteligencia y también en las escalas de memoria Stanford-Binet. La coordinación motora y las funciones ejecutivas no difirieron entre los grupos. Los cuestionarios de conducta evidenciaron más sintomatología externalizante (dificultades atencionales) en el grupo expuesto pero no infectado al VIH que no persistieron después de ajustar las variables sociodemográficas. La importancia de este estudio radica en ser el primero que intenta describir el perfil cognitivo y comportamental en niños expuestos al VIH pero no infectados en edad escolar (Kerr, y otros, 2014)

Otro estudio, también muy reciente (Nozyce, y otros, 2014,) realizado con 739 niños expuestos pero no infectados entre 5 y 13 años valora el rendimiento cognitivo global (a través de las escalas de Wechsler) y el rendimiento académico (lectura, escritura y aritmética). Los resultados del estudio mostraron puntuaciones dentro de la franja de la normalidad. No se encontraron asociaciones significativas entre algún ARV específico y los resultados cognitivos o académicos. Únicamente, las puntuaciones más bajas en el cociente intelectual (CI) y en el rendimiento académico fueron asociadas a otros factores de riesgo como la prematuridad, bajo peso al nacer, ingesta de alcohol durante la gestación y un CI bajo de la madre.

Estos dos últimos estudios han contribuido a tener un mayor conocimiento sobre los efectos a largo plazo de la exposición prenatal y posnatal de los ARV en el ámbito cognitivo y académico, apoyando la seguridad del uso de éstos fármacos.

Tabla 1. Principales trabajos realizados con niños sanos expuestos a VIH durante la gestación

Primer autor	Año	Lugar	Tipo estudio	N	Grupos estudiados	Edad	Pruebas administradas	Exposición a ARV	Resultados
Alimenti	2006	USA	Cohorte	63	HIV expuestos no infectados= 39 HIV- no expuestos= 24	18-36 meses	Escalas de desarrollo Escalas de conducta adaptativa	Todos expuestos a TARGA. (3 ARV al menos 1 semana durante el embarazo) y zidovudina en el parto y periodo posnatal	No diferencias significativas
Gómez	2009	Colombia	Estudio longitudinal Prospectivo	43	HIV expuestos no infectados= 23 HIV- no expuestos= 20	3,6,9,12,18 y 24 Meses	Escalas de desarrollo	Todos expuestos a TARGA (2 o 3 ARV durante el embarazo y zidovudina en el parto)	No diferencias significativas
Williams	2010	USA	Cohorte	1840	Todos expuestos no infectados	0-24 meses	Escalas de desarrollo	47% TARGA 45% no TARGA 8% no expuestos prenatalmente a antirretrovirales	Ausencia de retraso en el neurodesarrollo
Williams (poster)	2011	USA	Cohorte	824	Todos expuestos no infectados	12-24 meses	Cuestionarios sobre desarrollo del lenguaje	85% TARGA	Ausencia de retraso de lenguaje
Sirois	2013	USA/Puerto Rico	Cohorte	423	HIV expuestos no infectados= 374 HIV- no expuestos= 49	9-15 meses	Escalas de desarrollo	Todos expuestos a TARGA (3 ARV durante el embarazo) y profilaxis neonatal (zidovudina vs 2 ARV durante 6 semanas)	No diferencias significativas excepto atazanavir y dominio del lenguaje
Rice	2013	USA/Puerto Rico	Cohorte	1129	HIV expuestos no infectados	12-24 meses	Cuestionarios sobre desarrollo del lenguaje	86 % expuestos a TARGA	Alta prevalencia de retraso de lenguaje a los 12 y 24 meses Asociación de atazanavir y retraso del lenguaje
Kerr	2014	Tailandia/Camboya	Cohorte	327	HIV expuestos no infectados= 160 HIV- no expuestos= 167	4 años y 3 meses- 10 años y 9 meses	Escalas de Inteligencia, memoria, funciones visoconstructivas, funciones ejecutivas, coordinación motora y conducta	No se precisa tipo de TARGA	Diferencias ligeramente significativas en la escala total y escala verbal
Nozyce	2014	USA/Puerto Rico	Cohorte	739	HIV expuestos no infectados	5-13 años	Escalas de inteligencia Habilidades académicas	Incluyen pacientes expuestos a TARGA, no TARGA y sin tratamiento.	Puntuaciones ligeramente por debajo de la media en CI y rendimiento académico

TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad; ARV: antirretrovirales

7. Exposición a VHC y neurodesarrollo

No existe información relativa al neurodesarrollo de niños expuestos al VHC. De hecho no se ha considerado el interés de realizarlos, dado que el VHC no es un virus neurotrópico y las gestantes infectadas son asintomáticas, tienen una función hepática absolutamente conservada y no reciben tratamiento para esta infección, pues está contraindicado de forma absoluta durante el embarazo. En los estudios de cohortes de niños, hijos de madres mono infectadas por el VHC, las manifestaciones clínicas sugestivas de alteraciones en el neurodesarrollo se han considerado secundarias a otras causas como: consumo de drogas, factores obstétricos o ambientales.

Cabe destacar no obstante que en los adultos infectados por el VIH, la coinfección por el VHC empeora su funcionamiento neurocognitivo. Este hecho debería ser considerado en estudios con pacientes infectados por el VIH, en especial en un país como el nuestro en el que más de la mitad de los pacientes están así mismo coinfectados por el VHC.

II. Justificación de la unidad temática e hipótesis de trabajo

II. Justificación de la unidad temática e hipótesis de trabajo

1. Justificación de la unidad temática.

En los últimos años hemos asistido a un aumento de la incidencia de niños con trastornos del aprendizaje entre los pacientes que atendemos en la consulta de enfermedades infecciosas de nuestro Hospital. La introducción de los estudios neurocognitivos en el seguimiento permitiría la identificación de alteraciones cognitivas y diseñar estrategias para mejorar los resultados escolares.

En la actualidad, sólo hay un estudio que haya descrito el perfil cognitivo de la población de niños expuestos prenatalmente al VIH y haya incluido en su metodología una batería neuropsicológica que valore no sólo las funciones cognitivas globales, sino también las funciones cognitivas específicas. Este estudio ha sido realizado en EEUU, y la población objeto del estudio tiene diferencias importantes con la población de niños expuestos al VIH de nuestro medio. En cambio no hay ningún estudio que valore el perfil neuropsicológico de niños expuestos pero no infectados al VHC.

Cada vez más se plantea la posibilidad que existan varios factores que puedan repercutir de forma negativa en el desarrollo neurocognitivo. En este sentido nos planteamos estudiar la influencia de otras variables (relacionadas con la gestación y nacimiento, sociodemográficas y socioeconómicas) sobre las funciones cognitivas.

Dado que nuestra población se encuentra en la etapa escolar se ha analizado también la repercusión de estas alteraciones cognitivas en el rendimiento escolar. En la literatura reciente solamente existe un estudio hasta la fecha que evalúe las dificultades escolares de los niños expuestos prenatalmente al VIH.

Nos planteamos, por ello, estudiar el funcionamiento neurocognitivo de los pacientes atendidos, con las siguientes hipótesis:

2. Hipótesis de trabajo

Hipótesis 1

- La exposición a fármacos antirretrovirales durante la gestación, parto y periodo neonatal no determina una alteración del funcionamiento neuropsicológico en niños expuestos.

Hipótesis 2

- La exposición a tóxicos durante la gestación comporta que los niños expuestos a las mismas obtengan peores resultados en el perfil neuropsicológico.

Hipótesis 3

- Los niños prematuros y los niños con bajo peso al nacer, hijos de madres con infección VIH o VHC no infectados, tendrán más riesgo de obtener peor rendimiento en el perfil neuropsicológico

Hipótesis 4

- Los niños sanos hijos de madres con infección VIH o VHC que proceden de familias con niveles socioeconómicos más desfavorecidos tienen más riesgo de presentar alteraciones en su funcionamiento neuropsicológico

Hipótesis 5

- Los niños sanos hijos de madres con infección por el VIH o por el VHC presentan más problemas de aprendizaje.

3. Objetivos

3.1 Objetivo principal

- Describir el funcionamiento cognitivo y conductual global en una población de niños sanos expuestos prenatalmente a VIH o VHC a los 6-8 años.
- Determinar el impacto del funcionamiento neuropsicológico en el rendimiento escolar cuatro años después de la valoración neuropsicológica.

3.2 Objetivos secundarios

- Definir y describir los diferentes perfiles neuropsicológicos de la población estudiada.
- Evaluar la asociación de las variables relacionadas con la gestación y nacimiento (edad gestacional, peso al nacimiento, abuso de sustancias durante el embarazo y exposición a fármacos ARV), las variables socioeconómicas y sociodemográficas con los diferentes perfiles neuropsicológicos descritos en la población de estudio.
- Conocer el rendimiento escolar de cada uno de los diferentes perfiles neuropsicológicos de la población estudiada cuatro años después de la valoración neuropsicológica.

III. Material y métodos

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 sanos nacidos de madres infectadas por el VIH o por el virus VHC. De un grupo de 225 niños nacidos en el período 2000-2003, 152 (60.4%) familias accedieron a formar parte del estudio.

Los *criterios de inclusión* fueron:

- Niño/a entre 6 y 8 años de edad
- Hijos de madres infectadas por el VIH o por el VHC y
- Ausencia de infección por el VIH o VHC

Los *criterios de exclusión* fueron:

- Patologías neurológicas de origen congénito o adquirido
- Patologías médicas crónicas que requirieran tratamientos farmacológicos o dietéticos
- No completar el estudio neuropsicológico

De la cohorte de niños sanos pero expuestos a VIH (n=115), 104 familias accedieron al estudio. No obstante, 8 niños fueron excluidos por patología neurológica y 6 niños no completaron el estudio neuropsicológico. De la cohorte de niños sanos pero expuestos al VHC (n=100), 32 familias accedieron al estudio pero un niño fue excluido por presentar patología neurológica y 6 niños no finalizaron la exploración neuropsicológica. La muestra final del grupo estudio se compuso de 115 niños sanos.

Previamente a la inclusión en el estudio, se informó oralmente y por escrito a los padres o tutores legales del paciente sobre los objetivos de la investigación.

Adicionalmente se solicitó la firma del Consentimiento informado de los padres o tutores legales del paciente.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética y por el Comité de Investigación del Hospital San Joan de Déu (CIEC: 25/06).

2. Procedimiento

La propuesta de formar parte del estudio se realizó en una de las visitas pediátricas de seguimiento ambulatorio habitual en las Consultas Externas de Infectología Pediátrica del hospital Sant Joan de Déu. Tras obtener la aceptación de participar en el estudio se citó a cada niño para realizar la exploración neuropsicológica de forma individual.

La administración de las pruebas en todos los niños fue llevada a cabo por el mismo neuropsicólogo infantil. Éste no tenía información previa sobre los pacientes. Únicamente tenía la información de cada paciente el pediatra que realizaba el seguimiento clínico y a su vez revisaba las variables médicas de cada paciente y de sus progenitores.

Las exploraciones se realizaron cuando el paciente había cumplido los 6 años. Se realizaba de forma individualizada en tres sesiones de 1 hora aproximadamente. Entre cada una de las sesiones existía un período de descanso de unos 30'. El orden de administración de las pruebas neuropsicológicas fue el mismo para todos los sujetos.

En la *primera sesión* se realizaba la escala de Inteligencia de Wechsler para Niños-IV (WISC-IV) (Wechsler, 2005) menos los subtests que forman parte del subíndice de razonamiento perceptivo.

En la *segunda sesión de exploración* se realizaba el test de aprendizaje España-Complutense infantil, TAVECI (Benedet, Alexandre, & Pamos, 2001). Entre la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo, se administraron los subtests de razonamiento perceptivo del WISC-IV. A continuación se administraba el CARAS, test de percepción de diferencias (Crespo-Eguílez, Narbona, Peralta, & Reparaz, 2006), la fluencia verbal con consigna fonética (FAS) (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006) y el test de integración visomotora (VMI) (Beery & Beery, 2006).

En la *tercera* y última sesión se administraba el test de la figura compleja de Rey (FCR) (Rey, 2003). Entre la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo visual se realizaron las pruebas de lenguaje (subtests del test Illinois de aptitudes psicolingüísticas (ITPA) (Kirk, McCarthy, & Kirk, 2004), subtest vocabulario del test de inteligencia breve de Kauffman (K.BIT) (Kaufman & Kaufman, 2006) y el test de vocabulario de imágenes Peabody-III (PPVT-III) (Dunn, Dunn, & Arribas, 2006). Para finalizar se administró el test de habilidad manual de Purdue (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006)

A continuación presentamos un cuadro con el orden de las pruebas administradas (**Tabla 2**).

Tabla 2. Pruebas administradas

1r día	WISC-IV (comprensión verbal, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento)
2º día	TAVECI (corto plazo)
	WISC-IV (razonamiento perceptivo)
	TAVECI (largo plazo)
	CARAS
	FAS
	VMI
3r día	FCR (corto plazo)
	ITPA (integración gramatical, comprensión verbal)
	K.BIT (denominación)
	Peabody
	FCR (largo plazo)
	Purdue

Se entregaban cuestionarios de conducta a padres o cuidadores y maestros que eran devueltos mediante correo ordinario. Posteriormente a la realización de la exploración neuropsicológica se realizó para cada paciente un informe neuropsicológico con los resultados obtenidos.

3. Instrumentos

Previo a la evaluación neuropsicológica, se recogió información acerca de un conjunto de variables de los historiales clínicos:

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

3.1 Variables sociodemográficas y socioeconómicas

Como *variables sociodemográficas*, se recogieron las siguientes variables cualitativas:

- Sexo (masculino o femenino)
- Etnia caucásica: europea, no caucasiana: asiática, africana y latina (América central y del sur).
- Composición del núcleo familiar: se dividió en dos grupos: el primer grupo correspondía a los niños cuyo núcleo familiar estaba compuesto por ambos progenitores o por un progenitor. El segundo grupo correspondía a un núcleo familiar no “natural” en el que los niños vivían con alguna persona de la familia extensa, habían sido adoptados o aún se encontraban en centros de acogida.

Como *variable socioeconómica* se registró el nivel socioeconómico (NSE) a partir de la escala Family Affluence Scale (FAS-II) (Schnohr, Kreiner, Due, Currie, Boyce, & Diderichsen, 2008). 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. 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. A partir de la puntuación obtenida se recodifica en 0-3 NSE bajo; 4-5 NSE medio y 6-7 NSE elevado.

3.2 Variables relacionadas con la gestación y el nacimiento

- Exposición prenatal a infecciones

Las categorías asignadas fueron 0 “exposición prenatal a VIH” y 1 “exposición prenatal a VHC”.

- Edad gestacional

La edad gestacional (EG) determina el tiempo de duración del embarazo y se mide en semanas. Esta variable ha sido transformada en variable cualitativa. Una gestación se considera a término cuando la EG es igual o superior a las 37 semanas. Se considera criterio de prematuridad cuando la edad gestacional es inferior a las 37 semanas de gestación.

- Peso al nacimiento

Esta variable también se transformó en variable cualitativa. Se considera un peso normal cuando el peso es igual o superior a 2500 gr. y un peso bajo cuando las cifras son inferiores.

No se ajustó el peso por EG debido a que sólo dos pacientes presentaban un bajo peso cuando se ajustaba por EG y a que en la mayoría de artículos revisados no se había tenido en cuenta este ajuste.

- Exposición a sustancias tóxicas

Se recogió información sobre la exposición prenatal a tóxicos (tabaco, cocaína, heroína, metadona, alcohol, cannabis, benzodiazepinas). Las categorías asignadas fueron 0 "ausencia de exposición a tóxicos" y 1 "exposición prenatal a cada uno de los tóxicos".

- Exposición a fármacos-

En aquellos pacientes que habían estado expuestos a HIV prenatal se recogió información sobre si habían recibido TAR durante la gestación (ZDV o TARGA), en el momento del parto (ZDV o ZDV junto con otros ARV) y en el periodo neonatal.

4. Exploración neuropsicológica

Para obtener el perfil neuropsicológico se administró una prueba que permitió establecer un índice de inteligencia general y un conjunto de pruebas para valorar las funciones cognitivas específicas:

4.1 Funcionamiento cognitivo global

Se valoró a través de la escala de inteligencia de Wechsler para niños versión IV (WISC-IV) (Wechsler, 2005). Como medida representativa del funcionamiento cognitivo global, se utilizó la puntuación del Cociente de Inteligencia Total (CIT) o el Índice de Capacidad General (ICG) en el caso en que no se pudiera calcular el CIT por existir una diferencia de 23 puntos o más entre los diferentes subíndices.

Esta escala consta de cuatro subíndices que proporcionan información sobre el funcionamiento intelectual en ciertos campos específicos (comprensión verbal (CV), razonamiento perceptivo (RP), memoria de trabajo (MT) y velocidad de procesamiento (VP)).

4.2 Funciones cognitivas específicas

Las funciones específicas que se evaluaron fueron: lenguaje, visoconstrucción, memoria, velocidad motriz y función ejecutiva (FE).

4.2.1 Lenguaje

4.2.1.1. Vocabulario

- Subtest de vocabulario de la escala de inteligencia de Wechsler para niños versión IV (WISC-IV) (Wechsler, 2005). El sujeto había de explicar lo mejor posible el significado de una serie de palabras. Esta tarea mide esencialmente el nivel de formación de conceptos y el vocabulario expresivo.

- Test de vocabulario en imágenes Peabody, PPVT-III (Dunn, Dunn, & Arribas, 2006). Consta de 192 láminas con cuatro dibujos cada una de ellas, en las que el niño debe indicar qué dibujo corresponde a la palabra dicha por el examinador. Es una prueba destinada a medir el vocabulario receptivo.

4.2.1.2 Denominación

- Test breve de inteligencia (K-BIT) (Kaufman & Kaufman, 2006). En la parte de vocabulario la denominación consta de 45 láminas en las que se representa un objeto que el sujeto ha de nombrar espontáneamente. Esta prueba valora la capacidad de evocación de las palabras.

4.2.1.3 Morfosintaxis

- Subtest integración gramatical del test Illinois de aptitudes psicolingüísticas, ITPA (Kirk, McCarthy, & Kirk, 2004). Evalúa la habilidad para usar la morfosintaxis de una manera automática mediante una tarea que consiste en completar frases apoyadas en dibujos.

4.2.1.4 Comprensión

- Subtest de comprensión oral del ITPA (Kirk, McCarthy, & Kirk, 2004). Evalúa la capacidad para comprender el lenguaje oral. Después de leer oralmente un fragmento, se formula preguntas sobre la historia leída mostrando una lámina con dibujos en donde el niño ha de señalar el dibujo correspondiente a la pregunta.

4.2.2 Memoria

4.2.2.1 Memoria verbal

- Test de aprendizaje España-Complutense infantil, TAVECI (Benedet, Alejandre, & Pamos, 2001). Se instruye al sujeto para que recuerde el máximo de palabras después de presentar oralmente una lista de 16 palabras (lista A) divididas en 4 categorías semánticas durante 5 ensayos consecutivos. 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 (recuerdo a corto plazo) y también 20 minutos después (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.

Se obtuvieron puntuaciones referidas a las siguientes variables: el nivel de aprendizaje (suma de las palabras recordadas en los 5 ensayos de la lista A), recuerdo libre a corto y largo plazo. La variable intrusiones se utilizó como medida de control atencional dentro del apartado de las FE

4.2.2.2 Memoria visual

- Test de copia de la figura compleja de Rey (Rey, 2003). Después de copiar una figura geométrica, se le pide la reproducción de memoria de la figura a los 3 minutos y pasados 30 minutos. Se valoró la memoria a corto plazo y largo plazo.

4.2.3 Visoconstrucción

- Test de copia de la figura compleja de Rey (Rey, 2003). Esta prueba evalúa la habilidad visoconstructiva (copia) y la planificación visoespacial que se ha incluido en el apartado de Función Ejecutiva (FE). Es una prueba de papel y lápiz que consiste en la copia de una figura bidimensional abstracta valorando la precisión. Tiene un sistema

de corrección según la inclusión y copia de dieciocho partes puntuadas de la siguiente forma:

- 0- Parte mal situada y mal dibujada, incompleta o irreconocible
- 1- Dibujo incorrecto y bien situado o correcto (fiel al modelo) y mal situado
- 2- Correcto y bien situado

- Subtest de cubos de la escala de inteligencia de Wechsler para niños versión IV (WISC-IV) (Wechsler, 2005). Mediante unos cubos que tienen dos caras rojas, dos caras blancas y dos caras mitad rojo y mitad blanco, el niño deberá reproducir un modelo de dibujo en dos colores (blanco y rojo). Se irá incrementando la dificultad, desde diseños simples con sólo dos cubos a otros más complejos con un máximo de 9 cubos.

- Test de integración viso-motora (VMI) (Beery & Beery, 2006). Consiste en copiar de la forma más exacta posible una secuencia de 24 figuras geométricas en grado ascendente de complejidad. El niño debe copiar las figuras en un espacio que se proporciona debajo de cada modelo. No hay límite de tiempo. Se da 1 punto por cada copia correcta.

4.2.4 Función ejecutiva

De acuerdo al modelo de Anderson sobre la FE, los diferentes subcomponentes fueron evaluados mediante diversos subtests:

4.2.4.1 Control atencional

- Test de percepción de diferencias de caras (CARAS) (Crespo-Eguílez, Narbona, Peralta, & Reparaz, 2006). Esta prueba consta de 60 elementos gráficos; cada uno de ellos está formado por tres dibujos esquemáticos de caras. Se utiliza la versión en la que el tiempo de administración de la prueba es de 6 minutos. El sujeto ha de realizar un barrido visual de los cuatro rasgos (cabellos, cejas, ojos y boca) en cada grupo de tres caras y ha de tachar aquella cara que difiere en algún aspecto de las otras dos caras presentadas. Se obtienen puntuaciones sobre los aciertos a los 3' y 6' y sobre el

Índice de control de la impulsividad (ICI) a los 3' y 6'. Es una prueba de discriminación en la que juega un papel importante la atención mantenida y selectiva.

- Intrusiones del test de aprendizaje España-Complutense infantil, TAVECI (Benedet, Alejandre, & Pamos, 2001). La presencia de intrusiones indica una dificultad en el funcionamiento ejecutivo ya que es indicativa de una falta de control mental sobre las palabras de la lista que ha ido aprendiendo. También es indicativo de una falta de estrategia de aprendizaje.

4.2.4.2 Flexibilidad cognitiva

- Subtest de letras y números de la escala de inteligencia de Wechsler para niños versión IV (WISC-IV.) (Wechsler, 2005). Se lee al sujeto una combinación de letras y números, y éste debe recordar la secuencia ordenando primero los números en orden ascendente y luego las letras por orden alfabético. Se valora memoria de trabajo

- Subtest de aritmética de la escala de inteligencia de Wechsler para niños versión IV (WISC-IV) (Wechsler, 2005). El niño ha de resolver mentalmente en un tiempo limitado una serie de problemas aritméticos. Esta prueba requiere memoria de trabajo.

- Subtest de dígitos inversos de la escala de inteligencia de Wechsler para niños versión IV (WISC-IV) (Wechsler, 2005). Consiste en la repetición de unos dígitos presentados en series de creciente dificultad, que han de ser repetidos en orden inverso al que es presentado previamente por el examinador. Se tiene en cuenta el número máximo de dígitos que el sujeto ha sido capaz de repetir en orden inverso.

4.2.4.3 Establecimiento de objetivos

- Test de fluencia verbal fonética (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). Consiste en que el paciente diga el mayor número de palabras posibles que empiece con la letra F, la A y la S en tres ensayos de 1 minuto cada uno. La puntuación es la suma de las palabras dichas con las tres letras. Se considera una medida para organizar una estrategia de búsqueda.

- Test de copia de la figura compleja de Rey (Rey, 2003). La copia de la figura geométrica permite valorar la capacidad de organización y planificación. Se consideran 5 tipos de copia:

I. Construcción sobre el armazón: El sujeto comienza su dibujo por el rectángulo central, sobre el cual agrupa después todos los demás detalles de la figura.

II. Detalles englobados en un armazón: El sujeto comienza por uno u otro detalle contiguo al gran rectángulo

III. Contorno general: El sujeto comienza su dibujo por la reproducción del contorno íntegro de la figura, sin diferenciar explícitamente el rectángulo central.

IV. Yuxtaposición de detalles: El sujeto va construyendo los detalles contiguos unos a otros como si construyera un rompecabezas

V. Detalles sobre un fondo confuso: El sujeto realiza un grafismo, poco o nada estructurado, en el que no sería posible identificar el modelo, pero con ciertos detalles reconocibles

VI. Reducción a un esquema familiar: El sujeto traslada la figura a un esquema que le es familiar; puede recordar vagamente la forma general del modelo o algunos de sus elementos

- Subtest de conceptos (WISC-IV) (Wechsler, 2005). Se presenta al niño una hoja con diferentes filas de imágenes. La tarea consiste en elegir una imagen de cada fila que tenga relación entre sí. Mide esencialmente el razonamiento lógico y la formación de categorías.

- Subtest de matrices (WISC-IV) (Wechsler, 2005): Tras observar una matriz modelo a la que le falta una porción, el niño ha de identificar cuál de las cinco porciones completa la matriz. Valora el razonamiento abstracto visual.

4.2.4.4 *Procesamiento de la información*

- Subtest de claves (WISC-IV) (Wechsler, 2005). Tiene dos formas, la forma A (para niños menores de 6 años) y la forma B (para niños mayores de 6 años). La tarea consiste en copiar una serie de símbolos que aparecen emparejados a una figura geométrica o número según la forma escogida (forma A o B). El niño debe dibujar los símbolos en las casillas de manera consecutiva lo más rápido que pueda, con un límite de tiempo de 2 minutos. Esta prueba mide esencialmente la velocidad de procesamiento.

- Test de habilidad manual de Purdue-Pegboard (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006): 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. Esta tarea está formada por cuatro pruebas. Para valorar el procesamiento de la información se utilizó las pruebas en las que el niño tenía que colocar una serie de clavijas dentro de los agujeros con las dos manos a la vez durante 30 segundos y en segundo lugar se utilizó la tarea de construcción que consistía en colocar de manera secuencial las clavijas, arandelas y pernos alternando la mano derecha y la izquierda en 1 minuto de tiempo.

- Tiempo utilizado en la figura compleja de Rey: Es la puntuación derivada del tiempo en que el niño ha tardado para poder realizar la copia de la figura

4.2.5 **Velocidad motriz**

- Test de habilidad manual de Purdue-Pegboard (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006): El sujeto tiene que colocar en 30 segundos en los agujeros del clavijero el mayor número de clavijas posibles, primero con la mano derecha y luego con la izquierda, sin poder ayudarse con la mano libre de ejecución. En esta prueba se valora destreza motriz fina y gruesa, y velocidad.

4.3. Cuestionarios conductuales

La aproximación a la clínica de los trastornos psiquiátricos en el niño y adolescente puede partir de dos visiones no contrapuestas ni excluyentes: una *perspectiva categorial*, en la que se amparan entre otras las actuales clasificaciones CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades) y DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) y que identifica trastornos y categorías diagnósticas específicos, y otra *dimensional*, acorde al análisis de las interrelaciones entre signos, síntomas o conductas. Desde esta perspectiva es desde la que Achenbach y Edelbrock (Achenbach & Edelbrock, 1978) en su trabajo pionero, identificaron dos dimensiones psicopatológicas en la infancia y la adolescencia, denominadas internalizante y externalizante, a lo largo de las cuales varían los síntomas de los trastornos mentales. La dimensión internalizante hace referencia a conductas resultantes de conflictos emocionales que el sujeto dirige hacia sí mismo, tales como el aislamiento o la evitación; los trastornos de ansiedad y la depresión serían la expresión de estos problemas. La dimensión externalizante comprende conductas dirigidas hacia el entorno, como la agresión, el desafío o la antinormatividad; los trastornos de conducta son aquí la expresión categorial de los signos y síntomas.

Para valorar la sintomatología internalizante y externalizante se administró el Inventario de conducta infantil de Achenbach (ASEBA) (Achenbach & Rescorla, 2001) utilizando los protocolos para padres (CBCL). El inventario de profesores había de ser enviados por correo ordinario una vez cumplimentados por el profesor del niño. Como más de la mitad de estos inventarios no fueron recibidos, se desestimó la posibilidad de valorar la conducta del niño a través de los cuestionarios de profesores.

El cuestionario se compone de una serie de afirmaciones sobre el comportamiento del niño, por ejemplo, “se comporta como si fuera más joven” que los padres y profesores han de valorar según una escala en la que: 0=no es cierto, 1=algo, algunas veces cierto, 2=cierto muy a menudo o bastante a menudo. Contiene 120 preguntas y comprende 8 subescalas: ansiedad/depresión, aislamiento/depresión, quejas somáticas, problemas

sociales, problemas de pensamiento, problemas de atención, conducta disruptiva, conducta agresiva. Algunas de estas escalas se agrupan en dos grandes factores: conducta internalizante (ansiedad/depresión, aislamiento/depresión y quejas somáticas) y otra de conducta externalizante (conducta disruptiva y conducta agresiva). En el presente estudio hemos utilizado estos dos factores (conducta externalizante y conducta internalizante). Se proporcionan unas tablas que determinan si el resultado representa un comportamiento normal ($PT < 60$) dentro de la franja límite ($PT 60$ - $PT 62$) o significativo ($PT \geq 63$).

4.4. Valoración del rendimiento escolar

A los 4 años de la exploración neuropsicológica realizada y en una de las visitas de seguimiento pediátrico de estos niños se llevó a cabo una encuesta sobre el rendimiento escolar: tipo de escolaridad, dificultades de aprendizaje, necesidad de refuerzo escolar, número de asignaturas suspendidas y repetición de curso. Además se revisó los informes escolares de cada niño del último curso que habían realizado.

Consideramos que existían problemas escolares cuando los participantes necesitaron algún tipo de adaptación curricular (o plan individualizado), algún tipo de refuerzo escolar, habían suspendido dos asignaturas o más y/o habían repetido algún curso.

5. Análisis estadístico

5.1 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 se convirtió las puntuaciones normalizadas con los baremos poblacionales a una misma escala de puntuaciones T, con media de 50 y desviación típica de 10, a través de la fórmula:

$$PT = \left(\frac{PD - \mu}{\sigma} \right) \times 10 \pm 50$$

De esta forma, se homogeneizaron todas las puntuaciones con independencia de las medidas escogidas en cada uno de ellas. En el caso de las puntuaciones brutas obtenidas en los test de inteligencia WISC-IV, se limitó a convertir éstas en puntuaciones típicas (PT), con media de 100 y desviación típica de 15, a través de los baremos por edad establecidos en el manual de dicha prueba.

Posteriormente se transformaron todas las variables cuantitativas neuropsicológicas de cada prueba o test en puntuaciones Z:

$$Z = \frac{x - \mu}{\sigma}$$

Una vez convertidas las puntuaciones de las distintas variables cognitivas en puntuaciones Z, se agruparon y promediaron las puntuaciones Z de una misma función creando lo que denominamos megazetas para describir funciones neuropsicológicas:

$$\text{Megazetas} = \frac{\sum Z}{n}$$

5.2 Análisis estadístico

Se utilizaron los siguientes análisis de datos:

5.2.1 Análisis descriptivo

En primer lugar, se ha realizado un análisis descriptivo univariante. En variables cuantitativas se describe la media, desviación típica, valor mínimo y valor máximo. En variables cualitativas describimos el porcentaje.

5.2.2 Análisis multivariante

Análisis Factorial Confirmatorio

Para estudiar la adecuación de las agrupaciones factoriales propuestas se ha llevado a cabo un análisis factorial confirmatorio (AFC). Este tipo de análisis parte de una hipótesis o de un modelo teórico ya descrito sobre unos determinados factores preestablecidos (factores latentes) y cada uno de estos factores incluye un determinado conjunto de variables (variables manifiestas/variables derivadas de la exploración neuropsicológica). Esta técnica permite evaluar también, varios modelos alternativos a la propuesta teórica inicial con el fin de conocer hasta qué punto los datos se ajustan mejor al modelo propuesto o a otro conjunto de modelos alternativos.

La estimación de los modelos se ha llevado a cabo por el método de Máxima Verosimilitud y el ajuste del modelo se valoró en base a tres indicadores (Hu & Bentler, 1998):

- Raíz del Error Cuadrático Medio de Aproximación (RECMA). Se requiere un valor RECMA ≤ 0.08 para la aceptación del modelo propuesto.
- Índice de Ajuste Comparativo (IAC). Muestra el ajuste del modelo con valores comprendidos entre 0 (ajuste muy pobre) y 1 (ajuste perfecto), donde un ajuste aceptable tendría un índice IAC ≥ 0.95 .
- Residuo Cuadrático Medio Estandarizado (RCME). Para este índice se adopta generalmente como punto de referencia SRMR ≤ 0.05 .

Consideramos que el modelo propuesto hipotetizado presenta un ajuste adecuado a los datos utilizados si los tres índices de bondad de ajuste (RECMA, IAC, RCME) tienen valores adecuados. En caso que los tres índices no tengan valores adecuados propondremos que el modelo presenta un ajuste pobre a los datos utilizados.

A continuación presentamos la **Tabla 3** con los tres valores de referencia.

Tabla 3. Índices de ajuste en el AFC

Índices de Ajuste	Valores de referencia
RECMA	$\leq 0,08$
IAC	$\geq 0,95$
RCME	$\leq 0,05$

RECMA=Raíz del error cuadrático medio de aproximación

IAC= Índice de ajuste comparativo

RCME= Residuo cuadrático medio estandarizado

Una ventaja del análisis factorial confirmatorio (AFC) frente al análisis factorial exploratorio (AFE) es la posibilidad que tiene el investigador para establecer relaciones entre los factores latentes. Se ha considerado una correlación baja valores en torno a 0.10, una correlación moderada valores 0,30 y una correlación alta con valores 0,50.

Otra ventaja del AFC frente al AFE es que separa de la varianza de cada variable (variable manifiesta/variable derivada de la exploración neuropsicológica), la parte de la varianza explicada por el factor y la parte que no explica el factor. Los factores latentes están libres de error de medida, ya que estos errores son parámetros distintos

a las variables a las que van asociados. Además se considera que cada variable manifiesta ha saturado sólo sobre un factor.

Para valorar la magnitud de la relación entre la variable manifiesta y el factor latente se utilizarán los pesos factoriales. Se considerará un peso factorial óptimo aquellos con valores $>0,30$.

Para representar los datos de cada AFC sin repetir los nombres de cada variable dependiente, hemos elaborado la tabla 4 que permite consultar el nombre de cada una de las variables que contribuyen al mismo.

Tabla 4. Resumen de la nomenclatura de las variables dependientes

VARIABLES EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA	ETIQUETA
Vocabulario WISC-IV	Vocabulario
Peabody (PPVT-III)	Peabody
Denominación K-BIT	Denominación
Comprensión Oral ITPA	Comprensión
Integración Gramatical ITPA	Int.gramatical
Nivel Aprendizaje TAVECI	Aprendizaje
Memoria verbal corto plazo TAVECI	Verbal MCP
Memoria verbal largo plazo TAVECI	Verbal MLP
Memoria visual corto plazo FCR	Visual MCP
Memoria visual largo plazo FCR	Visual MLP
VMI	VMI
FCR	FCR
Cubos	Cubos
Aciertos 3' y 6' (CARAS)	Aciertos 3'/Aciertos 6'
ICI 3' y 6' (CARAS)	ICI 3/ICI 6'
Intrusiones memoria TAVECI	Intrusiones
Planificación FCR	Modelo FCR
FAS	FAS
Conceptos WISC-IV	Conceptos
Matrices WISC-IV	Matrices
Letras y números WISC-IV	LyN
Aritmética WISC-IV	Arit
Span dígitos inversos WISC-IV	Span inversos
Claves WISC-IV	Claves
Purdue Pegboard ambas manos	PP2manos
Purdue Pegboard construcción	PPconstrucción
Tiempo FCR	Tiempo FCR
Purdue Pegboard mano dominante	PPmD
Purdue Pegboard mano no dominante	PPmnd

Análisis de clases latentes.

Una vez establecida la mejor agrupación de las variables manifiestas en factores, se utilizaron las puntuaciones megazetas de los factores para clasificar a los pacientes en grupos (clústeres o clase). Se utilizó como método de clasificación el análisis de clases latentes (ACL). Mediante este análisis se clasificó a la muestra en subgrupos en función del rendimiento en los factores establecidos en el análisis factorial confirmatorio (AFC). Este método se conoce como modelo de mixturas para variables latentes (*'latent variable mixture model'*) donde el término latente hace referencia a la variable categórica de clase (clúster) que el análisis trata de descubrir basándose en las respuestas de los individuos a variables observadas. El análisis se basa en probabilidades, es decir clasifica a los individuos en la clase más adecuada teniendo en cuenta la probabilidad de pertenencia a las diferentes clases. A diferencia del análisis de clúster clásico, esta técnica no está limitada a datos que siguen una distribución normal y permite la inclusión de factores predictores en el mismo modelo. Eso hace de ésta técnica una opción superior al análisis de clústeres (Magidson & Vermunt, 2002).

Para evaluar el ajuste de los modelos de clase se utilizó:

- Criterio bayesiano de información (BIC)
- Índice de entropía.

El BIC ha sido recomendado para muestras inferiores a los 200 sujetos (Magidson & Vermunt, 2004) y permite discriminar entre dos modelos escogiendo aquel que tenga el menor valor de BIC. El índice de entropía es un indicador que valora en qué medida el modelo es capaz de clasificar de forma correcta a los pacientes, con valores cercanos a 1 indicando una mejor clasificación.

Una vez seleccionado el modelo de clases latente que mejor ajusta los datos y por ende el número de clases, se comparan en base a diferentes variables de interés.

En resumen, el modelo de clases latentes nos permitirá:

1. describir los perfiles de pacientes en base a los factores establecidos en el análisis factorial confirmatorio (AFC) y comparar las medias de cada factor usando un test de Wald.
2. identificar factores de riesgo (variables asociadas a la gestación y nacimiento, variables socioeconómicas y sociodemográficas) de los diferentes clúster. Se introducirá a la vez en el modelo las variables que hayan sido significativas en los análisis individuales y también aquellas variables consideradas de interés a pesar de no tener significación estadística. Estos análisis se realizarán usando el método en tres pasos (*3-step approach* o *Modal Maximum Likelihood*) (Vermunt, 2010) y se obtendrán valores de significación, *odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza (IC).
3. valorar el rendimiento académico de cada clúster a los 4 años de haber realizado la valoración neuropsicológica. Para ello se siguió la reciente metodología desarrollada por Lanza (Lanza, Tan, & Bray, 2013) que se basa en los mismos modelos de clases latentes descritos más arriba. Se obtendrá la probabilidad de tener dificultades escolares para cada una de las clases y el contraste de hipótesis para testar si estas probabilidades son iguales.

Como análisis secundarios se compararan entre las clústeres, las puntuaciones Z de cada una de las variables que forman parte de las funciones cognitivas globales observadas en el AFC. Para estos análisis se considerará que cada paciente pertenece a su clase más probable según el modelo de clase latentes. Se compararan las medias de las puntuaciones entre clústeres utilizando pruebas ANOVA y aplicando el ajuste de Bonferroni. Además se compararan las puntuaciones Z de las variables dentro de cada clúster. Se llevaran a cabo pruebas t de Student para datos apareados para comparar dos a dos todas las variables dentro de un mismo clúster y así poder inferir hasta qué punto son homogéneas las variables dentro de cada clúster.

Los análisis estadísticos descriptivos se llevaron a cabo usando el software SPSS19, SAS 9.3 y los AFC y ACL con M-Plus 7. En el análisis de las variables el nivel de significación estadística se fijó en $p < 0,05$ y en el caso de comparaciones múltiples se aplicó el ajuste de Bonferroni.

IV. Resultados

1. Análisis descriptivo

1.1 Características sociodemográficas y socioeconómicas

La media de edad de los pacientes del estudio (n=115) fue de $7 \pm 0,3$ años de edad y el rango entre 6,2 y 8 años; 54 (48%) eran de sexo femenino.

En cuanto a la procedencia, el 88% eran de origen Caucásico. Respecto a la constitución del núcleo familiar, un 82,14% vivían con sus progenitores y un 17,85% vivía con algún miembro de la familia extensa o con una familia adoptiva.

En cuanto a la situación socioeconómica valorada a través de la escala *Family Affluence Scale (FAS)* (Schnohr CW, 2008), se encontró que un 25,89% de los niños pertenecían a un nivel socioeconómico bajo, el 50% pertenecían a un nivel socioeconómico medio y el 24,10% pertenecían al nivel alto. En la siguiente tabla se muestran los datos de las características sociodemográficas y socioeconómicas de la muestra de estudio (**Tabla 5**).

Tabla 5. Características sociodemográficas y socioeconómicas (n=115)

		n	%
SEXO	Niñas	55	48
	Niños	60	52
ETNIA	Caucásica	101	88
	No caucásica	14	12
NÚCLEO FAMILIAR	Ambos o 1 progenitor	94	82,1
	Familia extensa/adopción/acogida	21	17,9
NIVEL SOCIOECONÓMICO	Bajo	30	25,9
	Medio	57	50,0
	Alto	28	24,1

1.2 Variables asociadas a la gestación y nacimiento

En cuanto a las variables asociadas a la gestación y nacimiento un 78% de los niños habían estado expuestos durante la gestación al VIH y un 22% habían estado expuestos al VHC.

La media de la edad gestacional (EG) fue $37,4 \pm 1,6$ y el rango entre 33 y 41 semanas. Del total de la muestra, el 22%, 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. En cuanto al peso al nacer la media expresada en gramos, fue de 2811,9 con una desviación típica de 474,8 (rango 1580-4020). El 78% de los pacientes nacieron con un peso superior a 2500gr.

Del total de la muestra, un 46% han estado expuestos a tóxicos durante la gestación y un 78% han estado expuestos prenatalmente a ARV para prevenir la transmisión vertical del VIH.

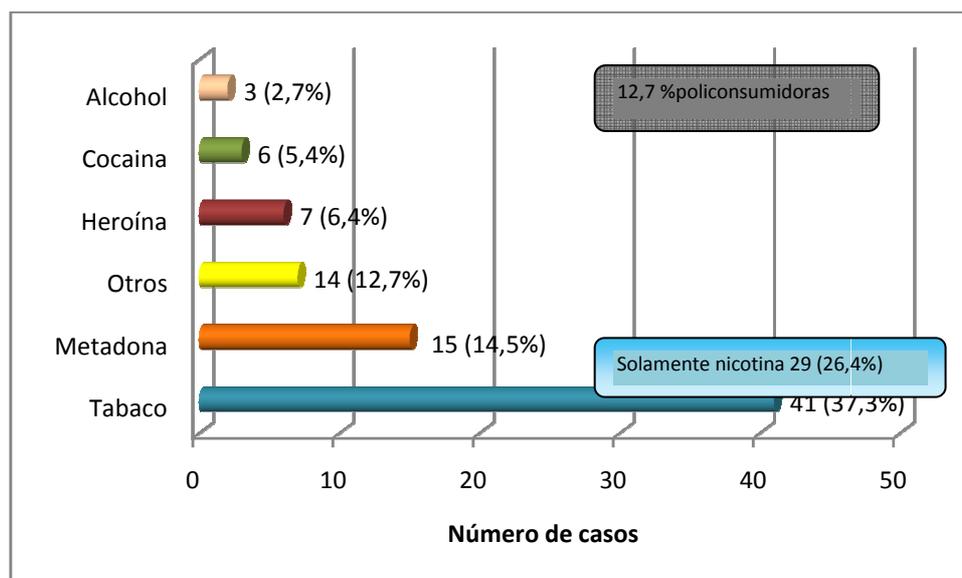
En la **Tabla 6** se resumen los datos de las variables asociadas con la gestación y el nacimiento. Posteriormente a esta tabla presentaremos en tablas separadas el tipo de drogas a la que habían estado expuestos el grupo de niños durante la gestación y el tratamiento farmacológico en el grupo de niños que habían estado expuestos a fármacos durante la gestación (ver **Gráfica 1** y **Tabla 7**)

Tabla 6. Variables asociadas a la gestación y nacimiento.

	VIH n (%) 90 (78,3)	VHC n (%) 25 (21,7)	TOTAL n (%) 115 (100)
Edad gestacional			
32-36 EG	23 (25,5)	2 (8,0)	25 (21,7)
≥37	67 (74,4)	23 (92,0)	90 (78,3)
Peso al nacimiento			
<2500	18 (20,0)	7 (28,0)	25 (22)
≥2500	72 (80,0)	18 (72,0)	90 (78)
Exposición a tóxicos			
Si	39 (43,3)	14 (56,0)	53 (46,4)
No	51 (56,7)	11 (44,0)	62 (53,6)
Exposición ARV (prenatal y/o perinatal)			
Si	90 (100,0)	--	90 (78,3)
No	--	25 (100,0)	25 (21,7)

En cuanto a la exposición prenatal de tóxicos, un 37% habían estado expuestos a nicotina durante el embarazo. De este porcentaje, un 26,4% habían estado expuestos sólo a nicotina.

La metadona fue la segunda droga más consumida durante el embarazo (14,5%), seguida del grupo de otras sustancias (entre otras el cannabis y benzodiazepinas) (12,7%), heroína (6,4%), cocaína (5,4%) y alcohol (2,7%). El 12,7% habían estado expuestos a dos drogas o más durante la gestación. Los resultados se presentan en la **Gráfica 1**.



Gráfica 1. Consumo de sustancias de abuso durante el embarazo

Los niños que habían estado expuestos al VIH recibieron tratamiento farmacológico con ARV. En 4 madres (4,5%) el diagnóstico de infección de VIH se realizó en la época perinatal no recibiendo ARV durante la gestación. Un 9,1% de las madres recibió solamente ZDV durante la gestación y el 86,4% restante terapia TARGA.

En el momento del parto un 91% recibieron ZDV endovenosa (81,8%) o en combinación con otros ARV (9,1%) y en la etapa neonatal un 95,4 % de los niños recibieron ARV (**Tabla 7**).

Tabla 7. Tratamiento ARV durante el período prenatal, parto y/o período neonatal (n=90)

	n	%
Terapia gestacional		
Ningún tratamiento	4	4,5
ZDV	8	9,1
TARGA	78	86,4
ARV intraparto		
No tratamiento	8	9,1
ZDV endovenoso	74	81,8
ZDV+otros ARV	8	9,1
ZDV neonatal		
Si	86	95,4
No	4	4,5

ZDV: zidovudina; ARV: antirretrovirales; TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad;

1.3 Exploración neuropsicológica

1.3.1 Funcionamiento cognitivo global

Como medida representativa del funcionamiento cognitivo global, se utilizaron las puntuaciones obtenidas a través del Cociente de Inteligencia Total (**CIT**) o del Índice de Capacidad General (**ICG**) de la escala de inteligencia de Wechsler (WISC-IV).

Se obtuvieron 4 subíndices que representan los principales componentes de inteligencia. Estos índices son CV (Comprensión Verbal), RP (Razonamiento Perceptivo), MT (Memoria de Trabajo) y Velocidad de Procesamiento (VP).

Como se puede comprobar en la **Tabla 8**, la media del CIT o del ICG del conjunto de nuestra población fue de 101,4 con una desviación estándar de 14 (rango 68-136). En la **Tabla 9**, se incluyen también las medias, desviaciones estándar y rangos de los subíndices derivados de las escalas de Wechsler. Se puede observar que las medias de los subíndices CV, RP, MT y VP se sitúan entre 98 y 102.

Tabla 8. Descripción del CIT y subíndices de las escalas de Wechsler

	n	Media	DE	Rango
CIT (Cociente de Inteligencia Total)/ ICG (índice de Capacidad General)	115	101,4	14	67-138
Índice CV (Comprensión Verbal)	115	102,7	13,6	78-136
Índice RP (Razonamiento Perceptivo)	115	102,4	12,6	71-132
Índice MT (Memoria de Trabajo)	115	98,7	14,6	64-139
Índice VP (Velocidad de Procesamiento)	115	100	12,1	73-138

DE: desviación estándar

En la **Tabla 9**, se presentan los datos que hacen referencia a la clasificación del nivel de inteligencia según las puntuaciones obtenidas a partir del CIT o del ICG, en el conjunto

de la muestra de estudio. Además de la clasificación de las puntuaciones del CIT, se muestra la comparación de las frecuencias, en porcentajes, entre la curva normal teórica y la muestra del estudio. Como podemos observar, los sujetos de la muestra del estudio siguen una distribución normal en cuanto a los resultados del CI.

Tabla 9. Clasificación de los resultados del CIT (Cociente Intelectual Total) de las escalas de inteligencia de Wechsler en el conjunto de la muestra de pacientes (n= 115) y la distribución normal teórica de la población general

	n	Población estudio % (IC 95%)	Curva normal teórica %
Muy superior (≥ 130)	3	2,7 (-0,1; 6,1)	2,2
Superior (120-129)	9	8 (3; 12,9)	6,7
Media-alta (110-119)	17	15,2 (8,5; 21,5)	16,1
Media (90-109)	57	49,1 (39,8; 58,1)	50,0
Media-baja (80-89)	20	16,9 (10,3; 23,8)	16,1
Límite (70-79)	6	5,4 (1; 8,9)	6,7
Discapacidad Intelectual (≤ 69)	3	2,7 (-0,1; 6,1)	2,2

IC: Intervalo de confianza

1.3.2 Funcionamiento cognitivo específico

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

Con el fin de poder describir y analizar las funciones cognitivas específicas según el funcionamiento cognitivo global, se ha seleccionado como punto de corte una puntuación mayor o igual que 70 en el CIT/ICG, excluyendo a 3 sujetos por estar obteniendo un CI en la franja de la discapacidad intelectual.

En la **Tabla 10**, se presentan las medias, desviación estándar y rango de las puntuaciones obtenidas en cada una de las variables que forman parte de las funciones cognitivas generales.

Tabla 10 Descripción de las variables que forman parte de las funciones cognitivas generales

Función cognitiva	n	Media	DE	Rango
LENGUAJE				
Vocabulario WISC-IV	112	50,7	8,4	30-70
Peabody	112	45,9	8,9	28-71
Denominación K.BIT	112	49,4	8,9	28-67
Comprensión oral ITPA	112	51	9,2	28-77
Integración Gramatical ITPA	112	46,7	9,9	23-70
MEMORIA				
Nivel aprendizaje TAVECI	112	48,6	7,9	31-76
Memoria verbal a corto plazo TAVECI	112	49,1	9,4	28-75
Memoria verbal a largo plazo TAVECI	112	49,3	9,7	28-75
Memoria visual a corto plazo FCR	111	51,4	8,9	28-75
Memoria visual a largo plazo FCR	111	50,8	8,6	27-70
VISOCONSTRUCCIÓN				
VMI	112	47,3	7,9	33-75
FCR	112	52,1	12,2	28-75
Cubos WISC-IV	112	50	9,1	30-78
FUNCIONES EJECUTIVAS				
Control atencional				
Aciertos 3' CARAS	112	48,2	10,5	28-75
Aciertos 6' CARAS	112	47,4	10,9	27-75
ICI 3' CARAS	112	44,8	9,7	23-56
ICI 6' CARAS	112	44,4	9,9	18-58
Intrusiones TAVECI	112	48	8,8	28-61
Establecimiento de objetivos				
Planificación FCR	112	53,1	9,5	30-75
FAS	112	49,6	10,7	36-85
Conceptos WISC-IV	112	55	9,6	30-74
Matrices WISC-IV	112	50,6	8,8	32-78
Flexibilidad cognitiva				
Letras y números WISC-IV	112	51,2	8,9	30-78
Aritmética WISC-IV	111	49,9	9,2	26-74
Span dígitos inversos WISC-IV	112	47,1	8,2	36-67
Procesamiento de la información				
Claves WISC-IV	112	49,7	8,9	32-78
Purdue Pegboard ambas manos	111	43,3	6,4	34-60
Purdue Pegboard construcción	110	42	6,2	34-59
Tiempo FCR	112	68,4	10,4	30-75
VELOCIDAD MOTRIZ				
Purdue Pegboard mano dominante	111	41,5	5,8	36-59
Purdue Pegboard mano no dominante	111	42,9	5,8	36-63

DE: desviación estándar

Se puede comprobar que no hay ninguna media inferior a una puntuación de 40.

En la siguiente tabla (**Tabla 11**), se ha clasificado en tres categorías las puntuaciones obtenidas en las diferentes variables. Se ha considerado como “normal” las puntuaciones con una PT \geq 40, “leve alteración” con una PT 39-30 y “alterado” con una PT \leq 29.

Tabla 11. Descripción de la frecuencia en que las variables que forman parte de las funciones cognitivas generales están alteradas

Función cognitiva	n	Normal (%)	Leve alteración (%)	Alterado (%)
LENGUAJE				
Vocabulario WISC-IV	112	94	6	0
Peabody	112	76	22	2
Denominación K.BIT	112	82	15	3
Comprensión oral ITPA	112	91	7	3
Integración Gramatical ITPA	112	74	22	4
MEMORIA				
Nivel aprendizaje TAVECI	112	91	9	0
Memoria verbal a corto plazo TAVECI	112	87	10	3
Memoria verbal a largo plazo TAVECI	112	88	10	2
Memoria verbal a corto plazo FCR	112	93	5	2
Memoria verbal a largo plazo FCR	112	90	9	1
VISOCONSTRUCCIÓN				
VMI	112	80	20	0
FCR	112	79	20	2
Cubos WISC-IV	112	93	7	0
FUNCIONES EJECUTIVAS				
Control atencional				
Aciertos 3' CARAS	112	76	23	1
Aciertos 6' CARAS	112	72	26	2
ICI 3' CARAS	112	71	16	13
ICI 6' CARAS	112	67	19	14
Intrusiones TAVECI	112	84	10	6
Establecimiento de objetivos				
Planificación FCR	112	98	2	0
FAS	112	82	18	0
Conceptos WISC-IV	112	95	5	0
Matrices WISC-IV	112	91	9	0
Flexibilidad cognitiva				
Letras y números WISC-IV	112	88	12	0
Aritmética WISC-IV	111	89	11	0
Span dígitos inversos WISC-IV	112	66	34	0
Procesamiento de la información				
Claves WISC-IV	112	93	6	0
Purdue Pegboard ambas manos	111	64	36	0
Purdue Pegboard construcción	110	59	41	0
Tiempo FCR	112	98	2	0
VELOCIDAD MOTRIZ				
Purdue Pegboard mano dominante	112	51	49	0
Purdue Pegboard mano no dominante	112	65	35	0

De los resultados obtenidos, se puede apreciar que algunos de los pacientes presentaron déficits o alteración en alguna de las variables que forman parte de las funciones cognitivas. Las variables mayormente comprometidas son: control atencional (aciertos 3' y 6' CARAS, ICI 3' y 6'), lenguaje (peabody, integración gramatical), procesamiento de la información (Purdue-Pegboard ambas manos y construcción), velocidad motriz (Purdue-Pegboard mano dominante y no dominante), flexibilidad cognitiva (span dígitos inversos) y visoconstrucción (copia FCR).

1.4 Síntomas externalizantes y internalizantes

Se obtuvieron un total de 93/112 cuestionarios (Inventario de conducta infantil de Achenbach (ASEBA) para padres (CBCL), debidamente cumplimentados, de los cuales el 34,3% referían sintomatología externalizante y un 38,5% referían sintomatología internalizante (**Tabla 12**)

Tabla 12. Descripción de la conducta externalizante e internalizante (n=93) obtenidas del inventario de conducta para padres (CBCL)

	n	%
Sintomatología externalizante		
Significativo	32	34,3
No significativo	61	65,6
Sintomatología internalizante		
Significativo	36	38,5
No significativo	57	61,4

1.5 Rendimiento escolar a los 4 años de la exploración neuropsicológica

A los 4 años de realizar el estudio neuropsicológico se valoró el rendimiento escolar de estos niños (n=112) al cursar 5º y 6º de primaria y se observó que un 62,5% tenían un buen rendimiento escolar (**Tabla 13**).

Tabla 13. Porcentaje de dificultades en el rendimiento escolar a los 4 años de la valoración cognitiva

	n	%
Rendimiento escolar (5º-6º primaria)		
Con dificultades	42	37,5
Sin dificultades	70	62,5

2. Análisis multivariante

2.1 Análisis factorial confirmatorio

Para llevar a cabo el análisis factorial, se procedió a la inclusión de las variables derivadas de la exploración neuropsicológica (variables manifiestas) en factores latentes. El rendimiento en cada una de las pruebas neuropsicológicas realizadas implica muchas veces la participación o activación de más de una función cognitiva. A pesar de ello, se pretendió incluir cada una de las variables manifiestas en un sólo factor latente, mediante el supuesto teórico de participación predominante en una función concreta y así eliminar la posible suma de efectos.

Se definió según criterios clínicos 5 grandes grupos de factores latentes:

- Lenguaje
- Memoria
- Visoconstrucción
- Funciones ejecutivas (FE)
- Velocidad motriz

En la **Tabla 14** presentamos las variables derivadas de la exploración neuropsicológica o variables manifiestas con la etiqueta introducida en el análisis factorial, además de la función cognitiva específica que valoran y el factor latente al que pertenece.

Tabla 14. Variables derivadas de la exploración neuropsicológica con la correspondiente etiqueta y la función cognitiva específica y el factor latente al que pertenece.

Variables exploración neuropsicológica (variables manifiestas)	Etiqueta	Función cognitiva específica	Factores latentes	
Vocabulario WISC-IV Peabody (PPVT-III)	Vocabulario Peabody	Léxico	LENGUAJE	
Denominación K-BIT	Denominación	Denominación		
Comprensión Oral ITPA	Comprensión	Comprensión		
Integración Gramatical ITPA	Int.gramatical	Morfosintaxis		
Nivel AprendizajeTAVECI	Aprendizaje	Memoria verbal		MEMORIA
Memoria verbal corto plazo TAVECI	Verbal MCP			
Memoria verbal largo plazo TAVECI	Verbal MLP			
Memoria visual corto plazo FCR	Visual MCP		Memoria visual	
Memoria visual largo plazo FCR	Visual MLP			
VMI	VMI	Visoconstrucción	VISOCONSTRUCCION	
FCR	FCR			
Cubos WISC-IV	Cubos			
Aciertos 3'	Aciertos 3'	Control atencional		
Aciertos 6'	Aciertos 6'			
ICI 3'	ICI 3'			
ICI 6'	ICI 6'			
Intrusiones memoria TAVECI	Intrusiones			
Planificación FCR	Modelo FCR	Establecimiento Objetivos	FUNCIONES EJECUTIVAS (FE)	
FAS	FAS			
Conceptos WISC-IV	Conceptos			
Matrices WISC-IV	Matrices			
Letras y números WISC-IV	LyN	Flexibilidad Cognitiva		
Aritmética WISC-IV	Arit			
Span dígitos inversos WISC-IV	Span inversos			
Claves WISC-IV	Claves	Procesamiento Información		
Purdue Pegboard ambas manos	PP2manos			
Purdue Pegboard construcción	PPconstrucción			
Tiempo FCR	Tiempo FCR			
Purdue Pegboard mano dominante	PPmD	Velocidad motriz	VELOCIDAD MOTRIZ	
Purdue Pegboard mano no dominante	PPmnd			

Se contrastaron seis modelos factoriales. En primer lugar las variables de estudio se agruparon según el criterio del investigador dando lugar a dos propuestas iniciales:

2.1.1 Modelo 1

En el Modelo 1 se consideraron 5 factores: lenguaje, memoria, visoconstrucción, FE y velocidad motriz. En este modelo se consideró las FE como un proceso unitario (**Figura 4**).

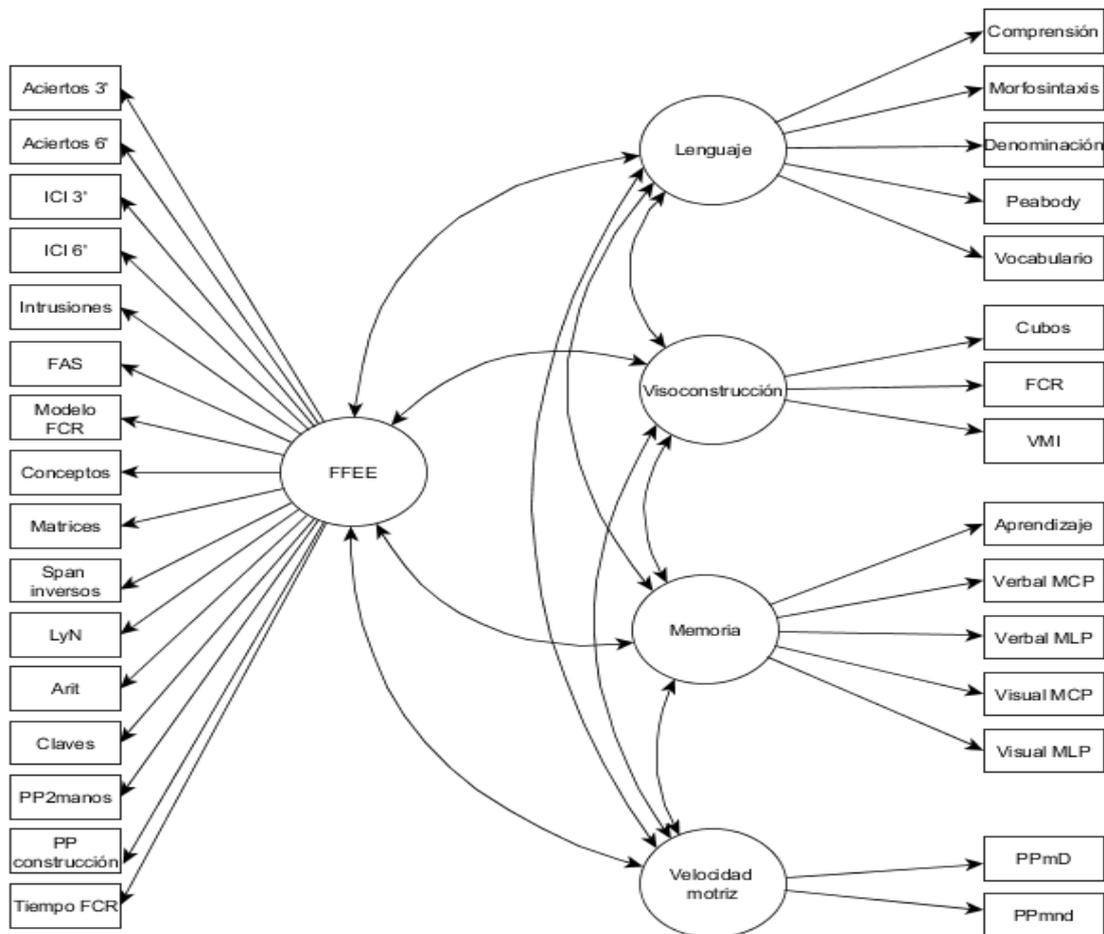


Figura 4. Modelo 1

Se ilustra el modelo de cinco factores. El círculo en la figura representa el factor latente, mientras que los rectángulos representan las variables derivadas de la exploración neuropsicológica o variables manifiestas.

Los índices de ajuste del modelo indican que este modelo factorial no se ajusta bien a los datos. (**Tabla 15**).

Tabla 15. Índices de ajuste del Modelo 1

Índices de Ajuste	Modelo 1	Valores de referencia
RECMA	0,109	$\leq 0,08$
IAC	0,664	$\geq 0,95$
RCME	0,097	$\leq 0,05$

RECMA=Raíz del error cuadrático medio de aproximación

IAC= Índice de ajuste comparativo

RCME= Residuo cuadrático medio estandarizado

2.1.2 Modelo 2

Se consideró una segunda propuesta (Modelo 2) en la que planteamos 9 factores. En este modelo se consideró que la FE estaba compuesta por 4 factores correlacionados pero independientes: Control atencional, flexibilidad cognitiva, establecimiento de objetivos y velocidad de procesamiento, y el factor memoria estaba formado por dos factores: memoria visual y verbal. Se consideró que todos los factores, aunque separables, estarían correlacionados entre ellos (**Figura 5**).

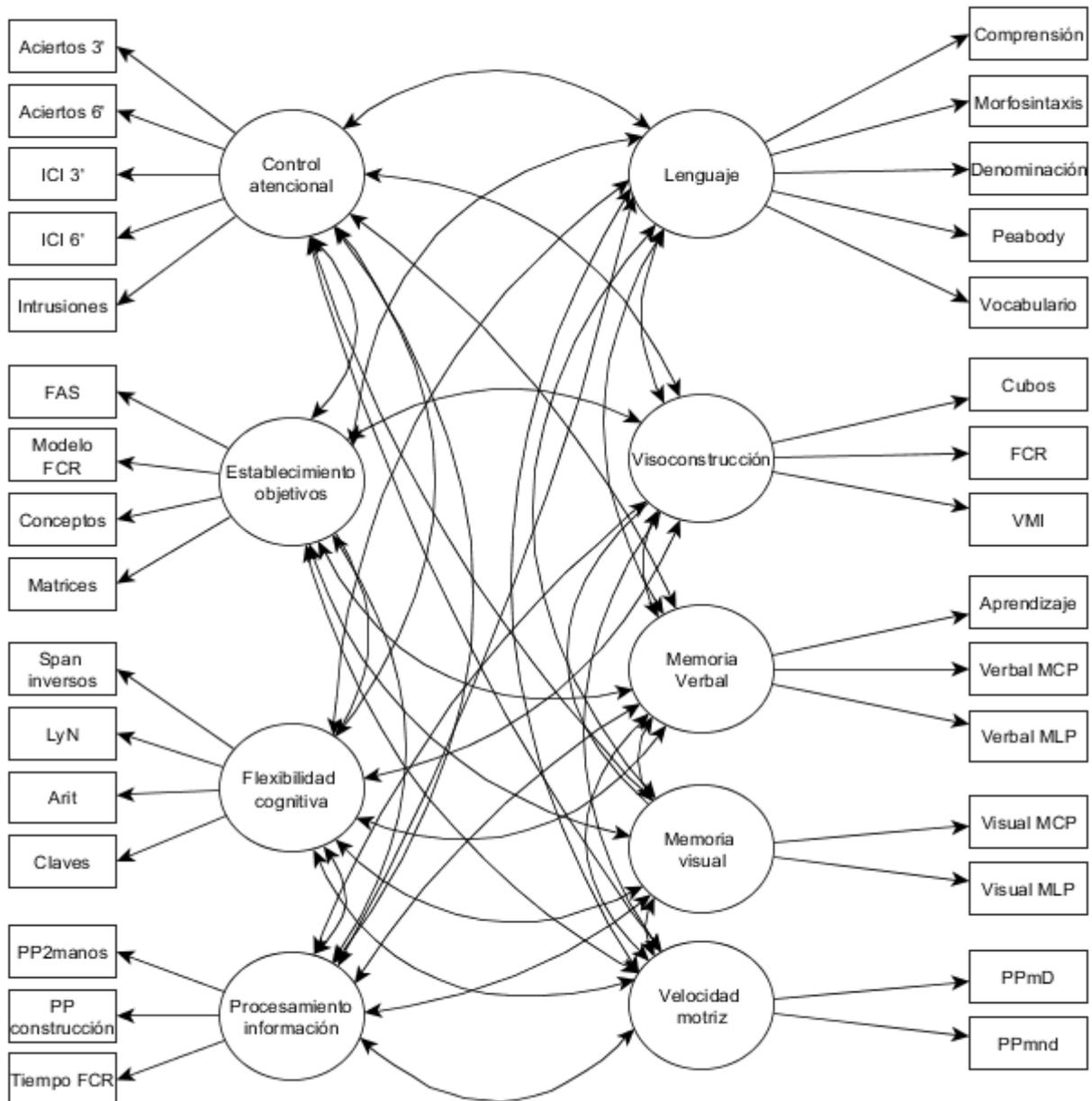


Figura 5. Modelo 2

Se ilustra el modelo de nueve factores. El círculo en la figura representa el factor latente, mientras que los rectángulos representan las variables derivadas de la exploración neuropsicológica o variables manifiestas.

Esta agrupación no pudo ser evaluada debido que el tamaño de la muestra no es suficiente para llevar a cabo modelos con un número de factores tan elevado. El modelo resultante tenía un mayor número de parámetros a estimar que datos se disponía en la muestra.

Para evitar este problema se plantearon modelos alternativos a las dos propuestas iniciales (modelo 1 y modelo 2). Se decidió valorar la estructura factorial en dos bloques por separado. Las variables de FE por un lado y el resto de las funciones cognitivas (lenguaje, visoconstrucción, memoria y velocidad motriz) por otro.

A continuación presentamos las dos estructuras factoriales propuestas para las FE.

2.1.3 Modelo 3

En primer lugar, para evaluar la estructura de las FE se puso a prueba un modelo unitario donde todas las variables manifiestas que valoraban las FE se agrupaban en un solo factor (**Figura 6**). Se consideró que si los cuatro componentes (control atencional, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento) correspondían al mismo constructo subyacente, un modelo de un factor debería proporcionar un excelente ajuste a los datos.

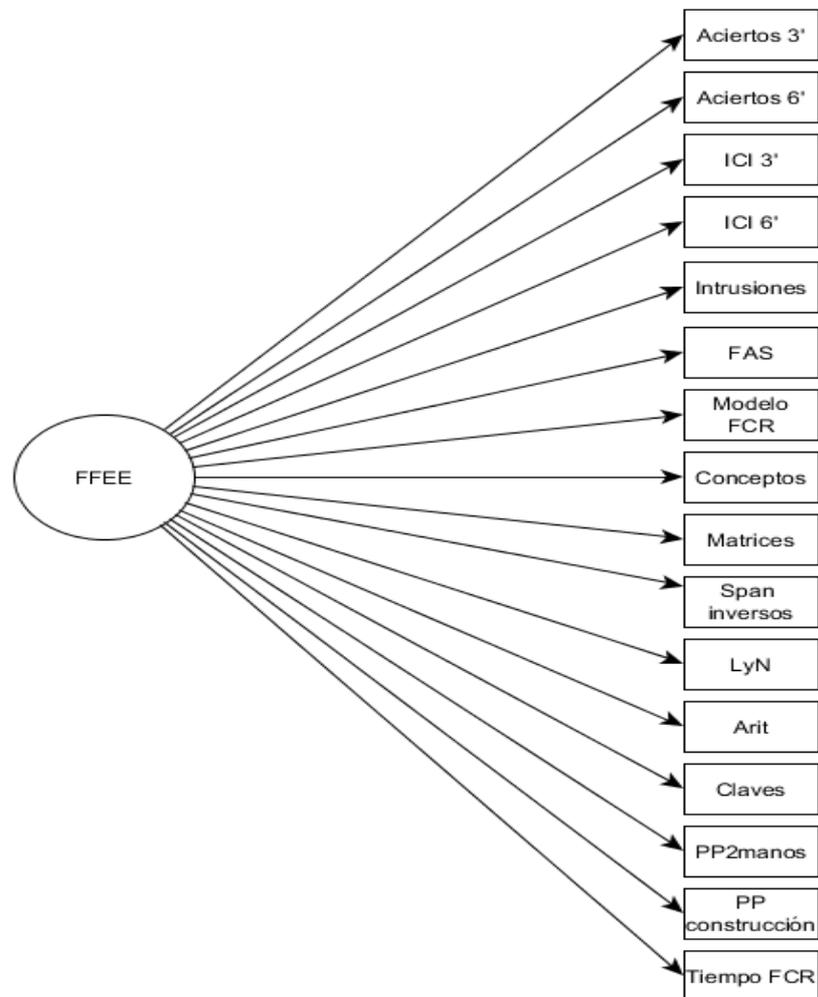


Figura 6. Modelo 3

Se ilustra el modelo de un factor. El círculo en la figura representa el factor latente, mientras que los rectángulos representan las variables derivadas de la exploración neuropsicológica o variables manifiestas.

Los índices de ajuste del Modelo 3, muy por debajo de los valores recomendados, sugieren que este modelo presenta un ajuste pobre. A continuación presentamos los índices de este Modelo 3 junto con los valores de referencia (**Tabla 16**)

Tabla 16. Índices de ajuste del Modelo 3

Índices de Ajuste	Modelo 3	Valores de referencia
RECMA	0.143	$\leq 0,08$
IAC	0.620	$\geq 0,95$
RCME	0.083	$\leq 0,05$

RECMA=Raíz del error cuadrático medio de aproximación

IAC= Índice de ajuste comparativo

RCME= Residuo cuadrático medio estandarizado

Examinando los resultados detenidamente observamos que el peso factorial de las variables intrusiones (0,01) y tiempo FCR (0,14) no son estadísticamente significativas ($p = 0,925$ y $0,148$ respectivamente).

Teniendo en cuenta el peso factorial de las variables anteriormente citadas (intrusiones y tiempo de la FCR) volvimos a especificar un modelo factorial en el que eliminamos estas dos variables. El índice de ajuste RECMA se encuentra dentro de los valores recomendados pero no los índices IAC ni RCME. A continuación presentamos los índices de ajuste del Modelo 3 eliminando las variables intrusiones y tiempo de la FCR (**Tabla 17**)

Tabla 17. Índices de ajuste del Modelo 3 eliminando las variables “intrusiones y tiempo FCR”

Índices de Ajuste	Modelo 3	Valores de referencia
RECMA	0.069	$\leq 0,08$
IAC	0.932	$\geq 0,95$
RCME	0.059	$\leq 0,05$

RECMA=Raíz del error cuadrático medio de aproximación

IAC= Índice de ajuste comparativo

RCME= Residuo estandarizado cuadrado medio

2.1.4 Modelo 4

Posteriormente se probó un Modelo de 4 factores (control atencional, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento) siguiendo el modelo propuesto por P Anderson (2002). El modelo de Anderson (2001) apoya la idea multifactorial de componentes relacionados, pero separables.

Partiendo del Modelo 2, consideramos que las variables de la FE se agrupan en cuatro factores. Si fuera posible identificar la estructura de las FE como 4 factores separados (control atencional, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento) el modelo 4 debería proporcionar un excelente ajuste de los datos y las correlaciones entre las 4 factores latentes proporcionarían una estimación del grado en que los cuatro componentes están relacionados entre sí.

En este modelo factorial los tres índices de ajuste (RECMA, IAC, RCME) se encuentran dentro de los límites recomendados. En la **Tabla 18** podemos observar los índices de ajuste del modelo 4

Tabla 18. Índices de ajuste del Modelo 4

Índices de Ajuste	Modelo 4	Valores de referencia
RECMA	0,062	$\leq 0,08$
IAC	0,951	$\geq 0,95$
RCME	0,050	$\leq 0,05$

RECMA=Raíz del error cuadrático medio de aproximación

IAC= Índice de ajuste comparativo

RCME= Residuo cuadrático medio estandarizado

Se presenta a continuación la figura del Modelo 4 con los pesos factoriales de cada variable manifiesta en cada factor (**Figura 7**).

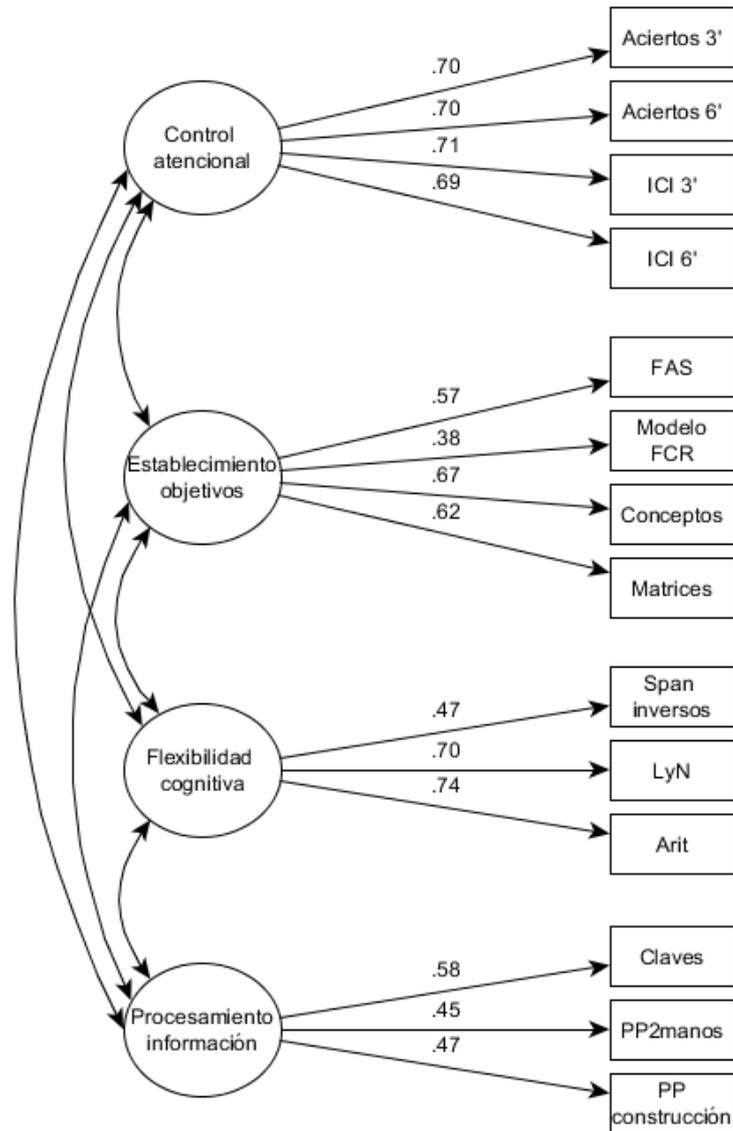


Figura 7. Modelo de 4 factores para las FE.

Los círculos en la figura representan los 4 factores latentes, mientras que los rectángulos representan las variables derivadas de la exploración neuropsicológica. El número encima de la recta encabezada por una sola flecha son los pesos factoriales. Las flechas curvas de doble punta representan las correlaciones entre las variables latentes (para ver los valores ver **Tabla 19**).

Todos los parámetros del modelo son estadísticamente significativos. Como se observa, las correlaciones entre los factores oscilan entre 0,570 y 0,866 (correlación alta) y los pesos factoriales se sitúan entre 0,379 y 0,705 indicando que hay una relación intensa entre las variables derivadas de la exploración neuropsicológica y los factores latentes. A continuación presentamos las correlaciones entre factores (**Tabla 19**).

Tabla 19. Correlaciones entre los factores del Modelo 4

	Control atencional	Establecimiento objetivos	Flexibilidad cognitiva	Procesamiento de la información
Control atencional				
Establecimiento objetivos	0,784			
Flexibilidad cognitiva	0,784	0,866		
Procesamiento de la información	0,668	0,570	,.647	

En cuanto al resto de los factores latentes, se desestimó llevar a cabo un AFC para cada factor por separado porque este tipo de análisis no es viable con factores que sólo tienen dos variables manifiestas. Por esta razón decidimos realizar un AFC conjunto del resto de los factores (lenguaje, memoria, visoconstrucción y velocidad motriz)

A continuación presentamos los modelos alternativos propuestos.

2.1.5 Modelo 5

Partiendo del Modelo 1 (ver más arriba) especificamos un modelo factorial de cuatro factores (lenguaje, memoria, visoconstrucción, velocidad motriz), a pesar de que consideramos que algunos de estos factores no estarían correlacionados o lo estarían en poca medida.

La **Tabla 20** muestra los índices de ajuste del Modelo 5 junto con los valores de referencia.

Tabla 20. Índice de ajuste del Modelo 5

Índices de Ajuste	Modelo 5	Valores de referencia
RECMA	0,130	$\leq 0,08$
IAC	0,802	$\geq 0,95$
RCME	0,100	$\leq 0,05$

RECMA=Raíz del error cuadrático medio de aproximación

IAC= Índice de ajuste comparativo

RCME= Residuo cuadrático medio estandarizado

El resultado fue un modelo factorial con un ajuste pobre. Examinando los resultados del modelo observamos una correlación entre las variables Visual MCP y Visual MLP mucho más elevada que la que tienen con el resto de variables de memoria (aprendizaje, Verbal MCP y Verbal MLP). Esta razón nos llevó a considerar las variables de memoria visual y de memoria verbal por separado, tal y como se especificaba en el Modelo 2.

2.1.6 Modelo 6

En este modelo consideramos 5 factores (lenguaje, memoria verbal, memoria visual, visoconstrucción, velocidad motriz). El modelo de 5 factores resultante se presenta en la **Figura 8**. En ella se muestran las estimaciones de los parámetros estandarizados:

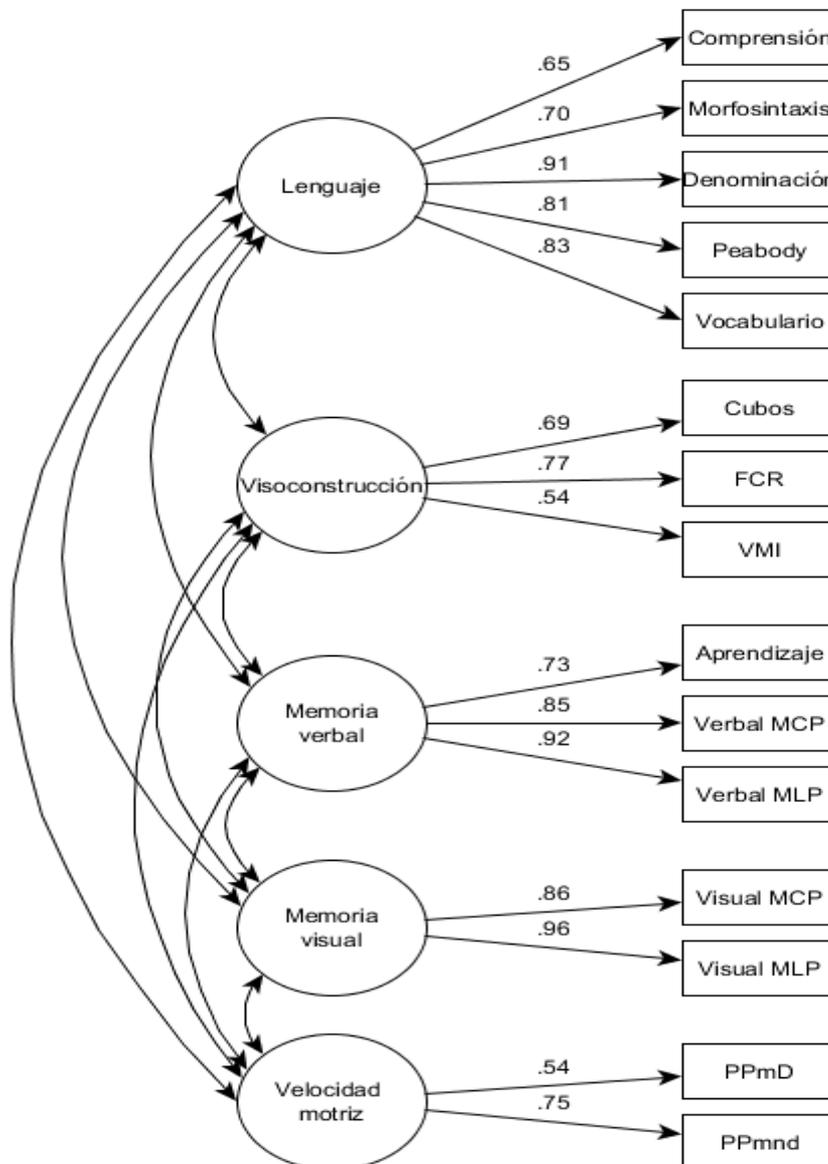


Figura 8. Modelo de 5 factores (lenguaje, memoria verbal, memoria visual, visoconstrucción y velocidad motriz).

Los círculos en la figura representan los cinco latentes. Los rectángulos representan las variables derivadas de la exploración neuropsicológica. El número encima de la recta encabezada por una sola flecha son los pesos factoriales. Las flechas curvas de doble punta representan las correlaciones entre las variables latentes (para ver los valores ver **Tabla 21**).

El ajuste de este modelo es bueno y confirma los cinco factores latentes hipotetizados. (Tabla 21).

Tabla 21. Índices de ajuste del Modelo 6

Índices de Ajuste	Modelo 6	Valores de referencia
RECMA	0,056	$\leq 0,08$
IAC	0,966	$\geq 0,95$
RCME	0,059	$\leq 0,05$

RECMA=Raíz del error cuadrático medio de aproximación

IAC= Índice de ajuste comparativo

RCME= Residuo cuadrático medio estandarizado

Los pesos factoriales se sitúan entre 0,536 y 0,957 indicando que hay una relación muy intensa entre las variables manifiestas y los factores latentes que miden.

Como se observa, las correlaciones entre los factores disminuyen considerablemente respecto al modelo 4 y oscilan entre 0,161 y 0,664. Únicamente tres correlaciones fueron altas: lenguaje-visoconstrucción (0,664), visoconstrucción-memoria visual (0,600) y velocidad motriz-visoconstrucción (0,473). Mientras que el resto fueron correlaciones moderadas y bajas (Tabla 22).

Tabla 22. Correlaciones entre los factores del Modelo 6

	Lenguaje	Visoconstrucción	Memoria verbal	Memoria visual	Velocidad motriz
Lenguaje					
Visoconstrucción	0,66				
Memoria verbal	0,38	0,25			
Memoria visual	0,22	0,60	0,39		
Velocidad motriz	0,26	0,47	0,16	0,21	

De los resultados obtenidos se puede concluir que dos de los modelos planteados presentan un ajuste adecuado a los datos utilizados:

Las variables que miden la FE se agrupará en 4 factores tal y como se ha especificado en el **Modelo 4**.

- Control atencional
- Flexibilidad cognitiva
- Establecimiento de objetivos
- Velocidad de procesamiento

Para el resto de variables se utilizarán 5 factores tal y como se especifica en el **Modelo 6**.

- Lenguaje
- Visoconstrucción
- Memoria verbal
- Memoria visual
- Velocidad motriz

2.2 Análisis de clases latentes

Una vez definido el mejor modelo factorial para las variables de estudio se ha llevado a cabo un análisis de clases latentes (ACL) para estudiar cómo se agrupan los pacientes estudiados según los factores definidos en el análisis factorial. Las funciones cognitivas generales incluidas en el análisis han sido las siguientes:

- Control atencional
- Flexibilidad cognitiva
- Establecimiento de objetivos
- Velocidad de procesamiento

- Lenguaje
- Visoconstrucción
- Memoria verbal
- Memoria visual
- Velocidad motriz

Una vez convertidas las puntuaciones de las distintas variables derivadas de la exploración neuropsicológica en puntuaciones tipificadas Z, hemos promediado las puntuaciones Z de una misma función creando lo que denominamos megazetas.

Para determinar el número óptimo de clases latentes se estimaron 4 modelos de 1 clúster hasta 4 clústeres. Para cada modelo se calcularon los dos índices (BIC, entropía) con el fin de determinar la bondad de ajuste de cada uno de ellos. Los índices de ajuste se presentan en la **Tabla 23**.

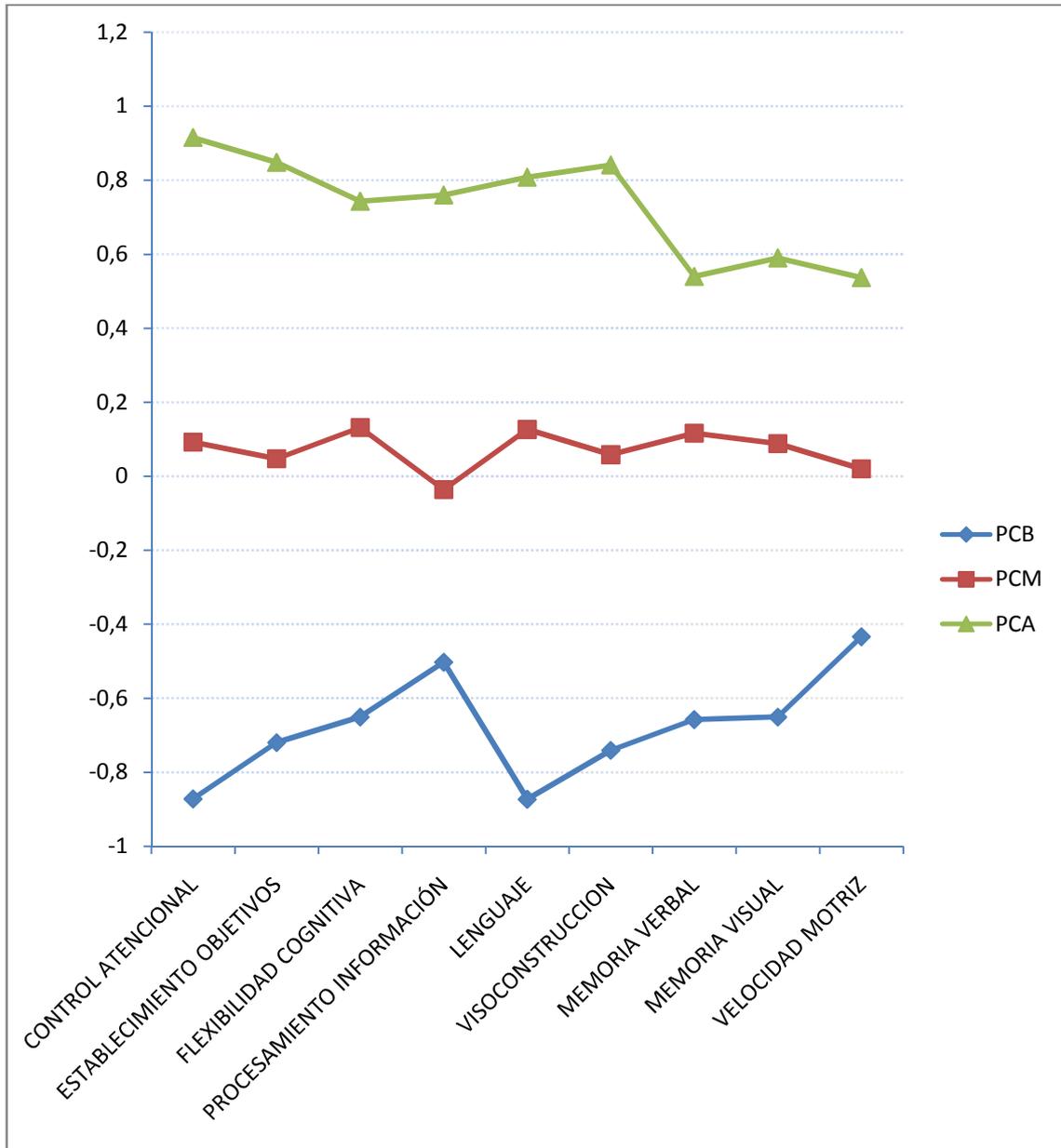
Tabla 23. Índices de ajuste de los modelos evaluados en el análisis de clúster latente

Nº de clases latentes	BIC	Entropía
1 clase	2501,38	-
2 clases	2338,36	0,849
3 clases	2322,42	0,860
4 clases	2341,78	0,824

BIC: Criterio Bayesiano de información

En base al valor estadístico de BIC más pequeño se seleccionó el modelo de 3 clases. Además el valor de la entropía del modelo también es el más alto, lo que sugiere una clasificación aceptable de los pacientes en las clase.

En la **Gráfica 2** se presenta una descripción gráfica de los perfiles de pacientes identificados con el ACL.



Gráfica 2. Perfiles de pacientes identificados en el análisis de clases latentes

PCB: perfil cognitivo bajo; PCM: perfil cognitivo medio; PCA: perfil cognitivo alto

Las tres clases identificadas corresponden a perfiles de pacientes con un perfil cognitivo bajo en las variables estudiadas (clúster 1), niveles medios (clúster 3) y niveles en la franja alta (clúster 2) (**Tabla 24**)

Tabla 24. Distribución de los tres clústeres

Clúster	Nombre	%	n
1	Perfil cognitivo bajo (PCB)	25,0	28
2	Perfil cognitivo medio (PCM)	57,1	64
3	Perfil cognitivo alto (PCA)	17,9	20

En una primera aproximación a los datos presentados se observa una diferencia de rendimiento en cada una de las clases. Los perfiles se describen a continuación:

La clase 1 contiene el 25% de los casos. Los individuos que se agrupan en esta clase son niños con un perfil cognitivo global dentro de la franja baja de la normalidad. Las puntuaciones Z se encontraban entre -0,8 y -0,4. No obstante, este grupo de pacientes obtenían mejores resultados en el procesamiento de la información y en velocidad motriz. Por el contrario, los resultados más bajos se presentaban en el control atencional y el lenguaje (**Tabla 25**). Este clúster fue denominado perfil cognitivo bajo (PCB) con mayores dificultades ejecutivas y del lenguaje.

Tabla 25. Orden de las variables del PCB con mayores dificultades ejecutivas y del lenguaje

Funciones cognitivas	Puntuación Z
Velocidad motriz	-0,43
Procesamiento información	-0,50
Memoria visual	-0,65
Flexibilidad cognitiva	-0,65
Memoria verbal	-0,66
Establecimiento objetivos	-0,72
Visoconstrucción	-0,74
Lenguaje	-0,87
Control atencional	-0,87

La clase 2 acumula el mayor número de pacientes, con más de la mitad de ellos (57,1%). Este clúster mostró un perfil cognitivo más homogéneo en todas las funciones cognitivas generales evaluadas con puntuaciones Z entre 0,1 y -0,04. Los resultados ligeramente más bajos se evidenciaron en el procesamiento de la información (**Tabla 26**). Este clúster fue denominado Perfil cognitivo medio (PCM).

Tabla 26. Orden de las variables del PCM

Funciones cognitivas	Puntuación Z
Flexibilidad cognitiva	0,13
Lenguaje	0,13
Memoria verbal	0,12
Control atencional	0,09
Memoria visual	0,09
Visoconstrucción	0,06
Establecimiento objetivos	0,05
Velocidad motriz	0,02
Procesamiento información	-0,04

La clase 3 contiene el 17,9% de los niños. Mostró un perfil cognitivo dentro de la franja alta de la normalidad en casi todas las funciones cognitivas evaluadas. Las puntuaciones Z se encontraban entre 0,9 y 0,5. Los resultados más bajos se observaban en memoria verbal y visual, y velocidad motriz. Los mejores resultados se encontraban en control atencional y establecimiento de objetivos (**Tabla 27**). Este clúster fue denominado Perfil cognitivo alto (PCA) con buen funcionamiento ejecutivo.

Tabla 27. Orden de las variables del PCA con buen funcionamiento ejecutivo

Funciones cognitivas	Puntuación Z
Control atencional	0,92
Establecimiento objetivos	0,85
Visoconstrucción	0,84
Lenguaje	0,81
Procesamiento información	0,76
Flexibilidad cognitiva	0,74
Memoria visual	0,59
Memoria verbal	0,54
Velocidad motriz	0,54

Al analizar las puntuaciones en las diferentes funciones cognitivas generales observamos que el PCB y el PCA presentan perfiles casi opuestos. El PCA presenta mejores resultados en el rendimiento del control atencional, establecimiento de objetivos, visoconstrucción y lenguaje siendo éstos peores en el PCB. Por el contrario el PCA presenta peores resultados en memoria verbal y visual, y en velocidad motriz siendo éstos mejores en el PCB.

2.2.1 Comparación de las funciones neuropsicológicas globales entre los clústeres

A continuación presentamos las comparaciones entre los tres clústeres de las nueve funciones neuropsicológicas globales: control atencional, establecimiento de objetivos, flexibilidad cognitiva, procesamiento de la información, lenguaje, visoconstrucción, memoria verbal, memoria visual y velocidad motriz. En la **Tabla 28** se muestran las medias de las funciones neuropsicológicas globales junto con las comparaciones dos a dos para valorar las diferencias entre las clases.

Tabla 28. Medias y comparaciones dos a dos entre clase para las funciones neuropsicológicas globales

Variables	PCB (25%)	PCM (57,1%)	PCA (17,9%)	Dirección de las diferencias <i>Bonferroni post hoc</i>
Control atencional	-0,87	0,09	0,92	PCB < PCM < PCA
Establecimiento objetivos	-0,72	0,05	0,85	PCB < PCM < PCA
Flexibilidad cognitiva	-0,65	0,13	0,74	PCB < PCM < PCA
Procesamiento información	-0,50	-0,04	0,76	PCB < PCM < PCA
Lenguaje	-0,87	0,13	0,81	PCB < PCM < PCA
Visoconstrucción	-0,74	0,06	0,84	PCB < PCM < PCA
Memoria verbal	-0,66	0,12	0,54	PCB < PCM, PCA
Memoria visual	-0,65	0,09	0,59	PCB < PCM, PCA
Velocidad motriz	-0,43	0,02	0,54	PCB < PCM, PCA

PCB: perfil cognitivo bajo; PCM: perfil cognitivo medio; PCA: perfil cognitivo alto

Como se observa en los resultados de las comparaciones dos a dos, la mayoría de las funciones cognitivas globales presentan diferencias estadísticamente significativas entre las medias de todas las clase. Las únicas excepciones son la memoria (visual y verbal) y la velocidad motriz en las que no se han encontrado diferencias entre el PCM y PCA.

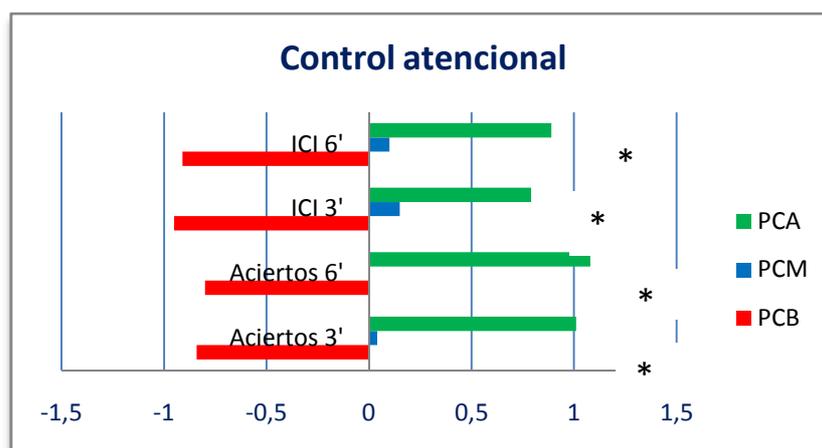
2.2.2 Comparación de las variables que forman parte de las funciones cognitivas globales entre los clúster

Presentamos en forma de figuras, el rendimiento en cada una de las variables cognitivas. Cada figura incluye las variables de una misma función. Con estas tablas podemos observar dentro de cada función neuropsicológica global cuál o cuáles son las variables cognitivas en las que se dan mayores diferencias dentro de cada función.

2.2.2.1 Control atencional

Todas las variables que miden el control atencional diferencian bien el rendimiento cognitivo entre el grupo PCB, PCM y PCA (**Gráfica 3**).

Gráfica 3. Comparaciones dos a dos de las variables de control atencional

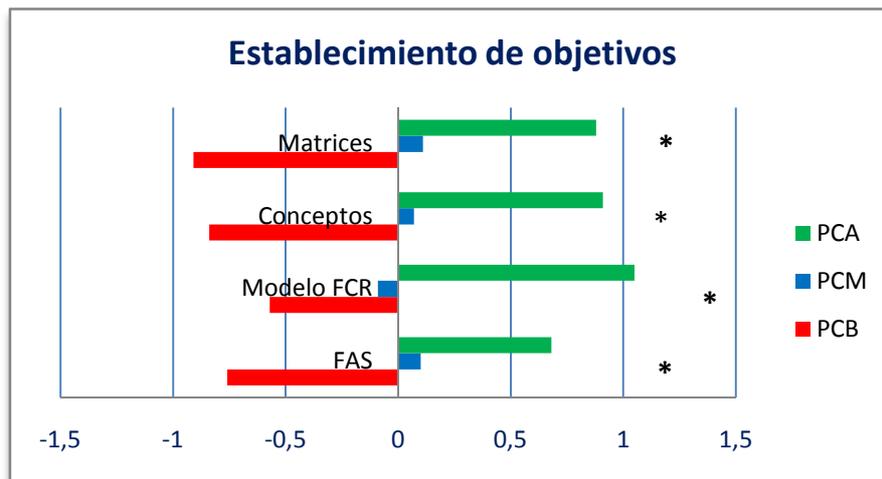


* PCB<PCM<PCA. Dirección de las diferencias Bonferroni *post hoc*

2.2.2.2 Establecimiento de objetivos

En establecimiento de objetivos, de nuevo todas las variables diferencian bien entre cada uno de los grupos (**Gráfica 4**)

Gráfica 4. Comparaciones dos a dos de las variables de establecimiento de objetivos

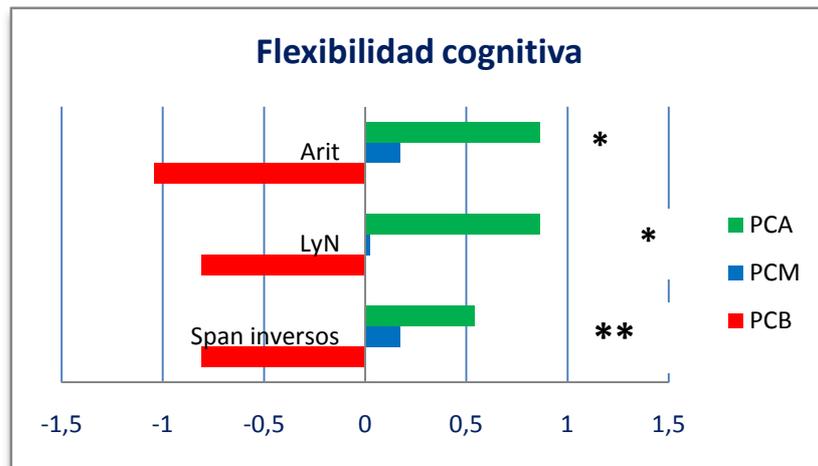


* PCB<PCM<PCA. Dirección de las diferencias Bonferroni *post hoc*

2.2.2.3 Flexibilidad cognitiva

En la función neuropsicológica global de flexibilidad cognitiva, la prueba letras y números y aritmética son las pruebas que mejor nos diferencian entre PCB, PCM y PCA. En cambio el span inverso de los dígitos es diferente entre el grupo PCB y los otros dos grupos (PCM y el PCA) pero no entre los grupos PCM y PCA (**Gráfica 5**)

Gráfica 5. Comparación dos a dos de las variables de flexibilidad cognitiva

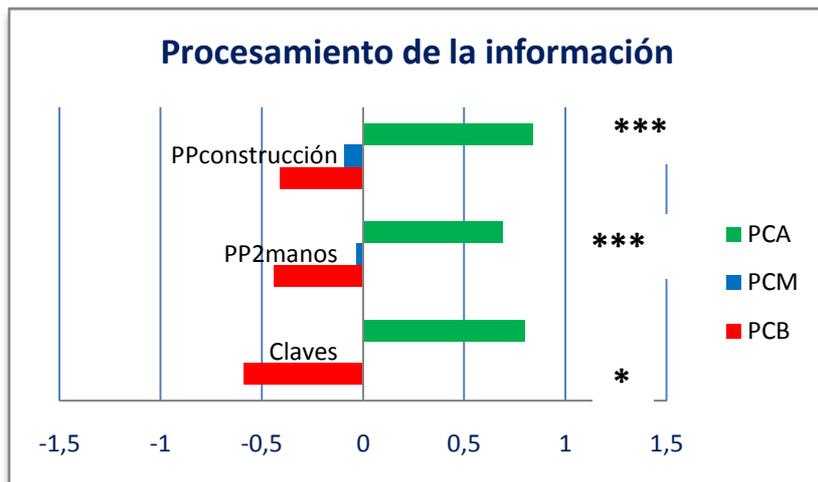


*PCB<PCM<PCA; **PCB<PCM,PCA. Dirección de las diferencias Bonferroni *post hoc*

2.2.2.4 Procesamiento de la información

En velocidad de procesamiento, solamente las claves son diferentes entre PCB, PCM y PCA. Las otras dos variables no son significativas entre el PCB y PCM (Gráfica 6)

Gráfica 6. Comparaciones dos a dos de las variables de procesamiento de la información

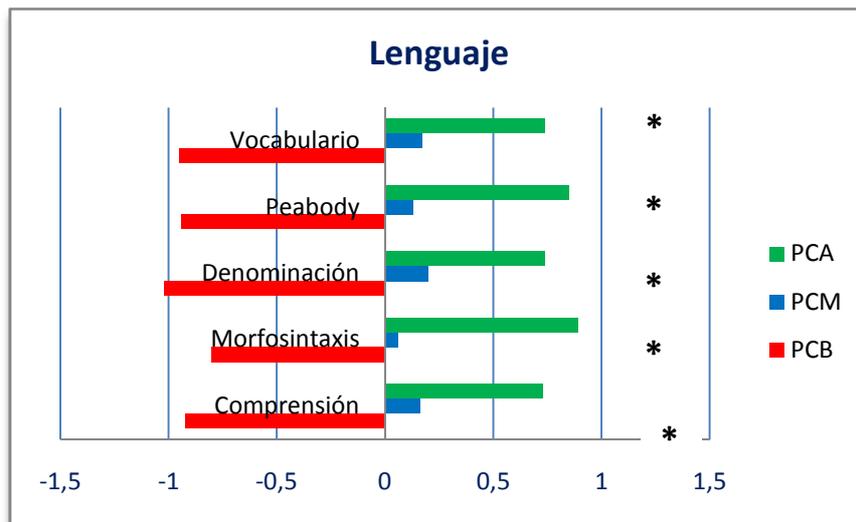


* PCB<PCM<PCA; ***PCB,PCM<PCA. Dirección de las diferencias Bonferroni *post hoc*

2.2.2.5 Lenguaje

De las variables del lenguaje, todas las variables diferencian el rendimiento entre el grupo PCB, PCM y PCA. (**Gráfica 7**)

Gráfica 7. Comparación dos a dos de las variables de lenguaje

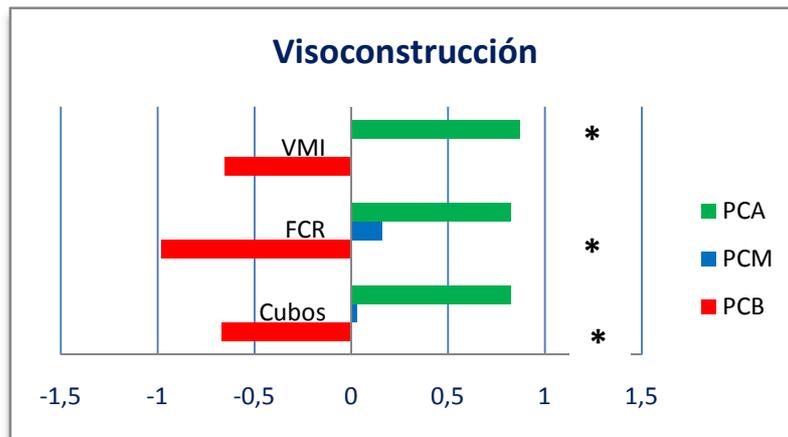


* PCB<PCM<PCA. Dirección de las diferencias Bonferroni *post hoc*

2.2.2.6 Visoconstrucción

De nuevo, todas las variables que forman parte de las funciones visoconstructivas diferencian los tres clústeres. (**Gráfica 8**)

Gráfica 8. Comparaciones dos a dos de las variables de visoconstrucción

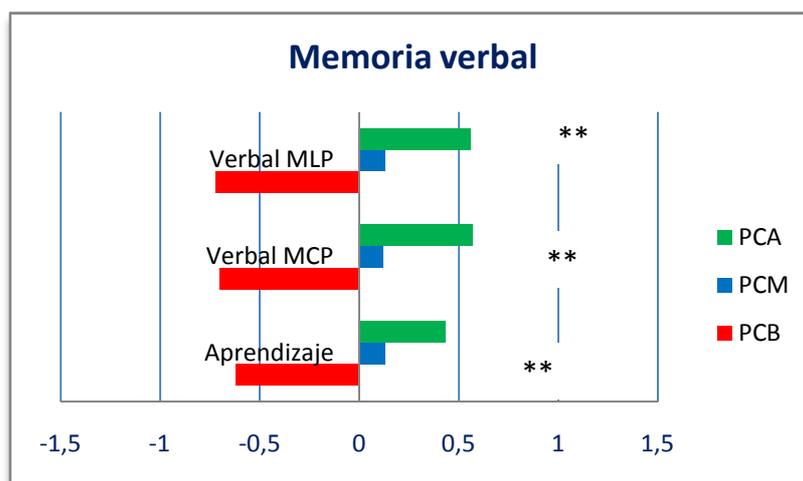


* PCB<PCM<PCA. Dirección de las diferencias Bonferroni *post hoc*

2.2.2.7 Memoria verbal y visual

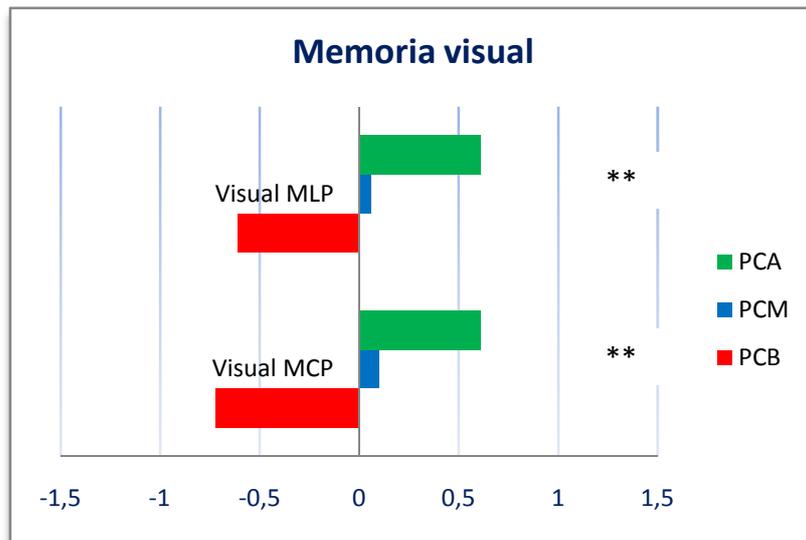
En estas dos gráficas, observamos como todas las variables que pertenecen a la memoria verbal y visual diferencian bien entre el PCB y los otros dos grupos sin haber diferencias entre estos últimos (**Gráfica 9 y 10**)

Gráfica 9. Comparaciones dos a dos de las variables de memoria verbal



** PCB<PCM,PCA. Dirección de las diferencias Bonferroni *post hoc*

Gráfica 10. Comparaciones dos a dos de las variables de memoria visual

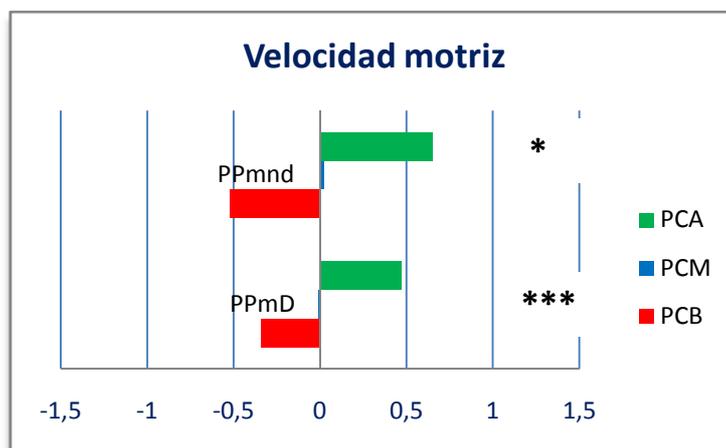


** PCB<PCM,PCA. Dirección de las diferencias Bonferroni *post hoc*

2.2.2.8 Velocidad motriz

Únicamente la variable PPmD no es significativa entre el PCB y PCM (Gráfica 11)

Gráfica 11. Comparaciones dos a dos de las variables de velocidad motriz



* PCB<PCM<PCA; ***PCB,PCM<PCA. Dirección de las diferencias Bonferroni *post hoc*

En resumen, observamos que hay diferencias entre los tres clústeres en las variables: Aciertos 3', aciertos 6', ICI 3', ICI 6' (control atencional), FAS, modelo FCR, conceptos y matrices (establecimiento de objetivos), letras y números, y aritmética, (flexibilidad cognitiva), comprensión, morfosintaxis, denominación, peabody, y vocabulario (lenguaje), cubos, FCR, VMI (visoconstrucción) y PPMnd (velocidad motriz).

Por otro lado encontramos que hay algunas variables que no presentan diferencias entre el clúster PCM y PCA: span inversos (flexibilidad cognitiva), visual MCP, visual MLP (memoria visual), verbal MCP, verbal (MLP). Y hay otras que no se diferencian significativamente entre el PCB y PCM: PP2manos y PP construcción (procesamiento información) y PPMd (velocidad motriz).

2.2.3 Comparación de las funciones neuropsicológicas globales intraclúster

Para evidenciar si existían diferencias significativas entre las variables dentro de cada clúster, se procedió a la comparación dos a dos para valorar si las diferencias entre ellas eran estadísticamente significativas. Solamente se encontraron diferencias significativas en el clúster PCB. A continuación presentamos la **Tabla 29** con los valores significativos en las comparaciones realizadas dos a dos en el PCB.

Tabla 29. Comparación realizadas dos a dos en el clúster PCB

Comparación	Diferencia medias	Valor t (gl)	p
Establecimiento de objetivos vs velocidad motriz	0,3422	2,25 (26)	0,0332
Establecimiento de objetivos vs procesamiento información	0,2845	2,30 (26)	0,0297
Visoconstrucción vs velocidad motriz	0,3420	2,44 (26)	0,0220
Visoconstrucción vs procesamiento de la información	0,2842	2,33 (26)	0,0280
Lenguaje vs velocidad motriz	0,4696	2,50 (26)	0,0191
Lenguaje vs procesamiento de la información	0,4119	3,03 (26)	0,0055
Control atencional vs velocidad motriz	0,4493	2,56 (26)	0,0166
Control atencional vs procesamiento de la información	0,3915	2,41 (26)	0,0233

gl: grados de libertad

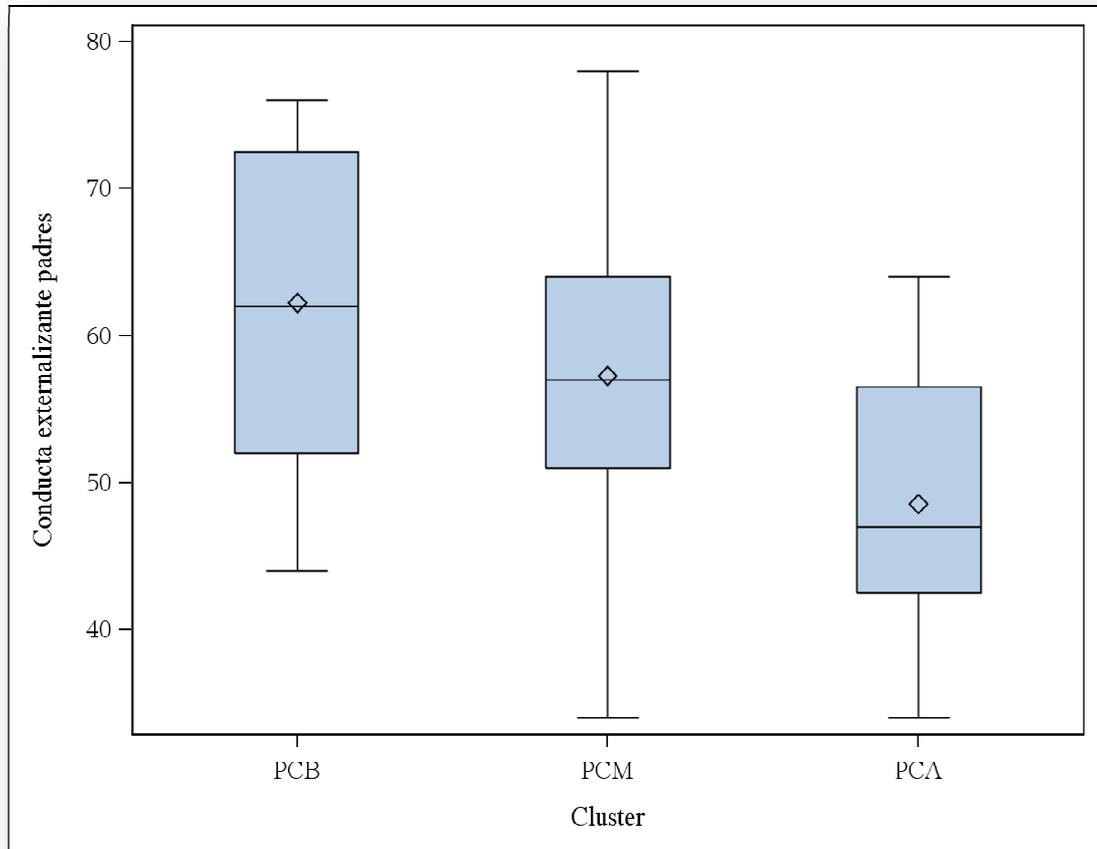
En este clúster, se evidenció diferencias significativas entre las variables establecimiento de objetivos, visoconstrucción, lenguaje y control atencional versus velocidad motriz y procesamiento de la información. En los clústeres PCM y PCA no se encontraron diferencias significativas.

2.2.4 Comparación de las variables conductuales en los tres clúster

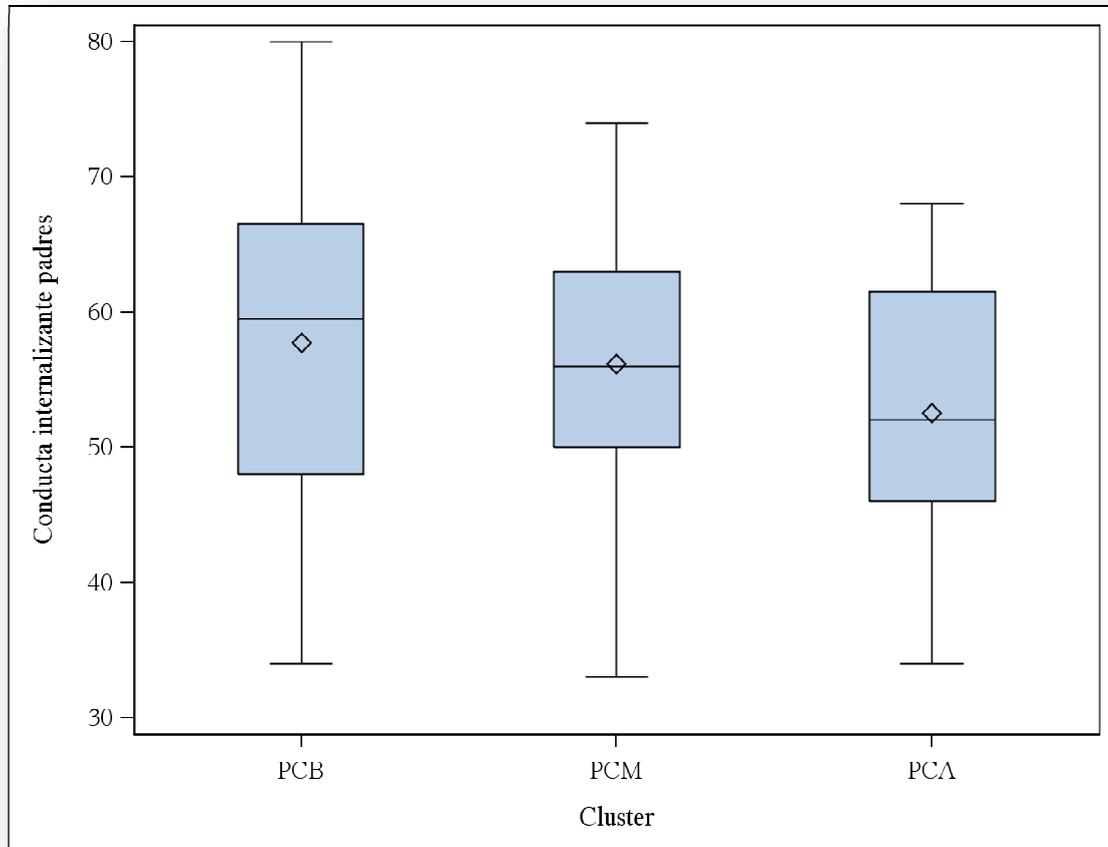
A continuación presentamos la distribución de la sintomatología externalizante e internalizante en cada uno de los clúster (**Gráfica 12 y 13**)

El punto de corte para indicar la presencia o no de sintomatología externalizante (problemas de atención, conducta disruptiva y conducta agresiva) y internalizante (ansiedad/depresión, aislamiento/depresión y quejas somáticas) es ≥ 65 .

Gráfica 12. Conducta externalizante en el inventario de conducta para padres (CBCL) en los tres clústeres identificados



Gráfica 13. Conducta internalizante en el inventario de conducta para padres (CBCL) en los tres clústeres identificados



En el PCB un 50% ($n=14/28$) mostraban sintomatología externalizante, mientras que en el PCM disminuía a un 30% ($n=19/64$) y en el PCA sólo un 5% ($n=1/20$) destacaban este tipo de problemática.

En el caso de la conducta internalizante observamos que en el PCB un 44% referían problemas de tipo internalizante, un 31% en el PCM y un 15% en el PCA.

Al relacionar la conducta externalizante y internalizante con los diferentes clústeres, observamos que las puntuaciones de la conducta externalizante más elevadas y por

tanto significativas se encontraban en el PCB y en el PCM respecto al PCA. De forma que por cada unidad que aumenta la puntuación de la escala aumenta la probabilidad de pertenecer a la PCB (*odds ratio* 1,2; IC 95%: 1,06-1,37) o a la clase PCM (*odds ratio* 1,15; IC 95%: 1,02-1,30) significativamente. No se encontraron diferencias significativas entre la PCB y PCM (**Tabla 30**).

Tabla 30. Comparación de los cuestionarios de conducta entre los clústeres. Odds ratio (IC 95%)

Comparación	PCB vs PCA	PCM vs PCA	PCB vs PCM
Externalizante	1,21 (1,06; 1,37)**	1,15 (1,02; 1,30)*	1,05 (0,97; 1,13)
Internalizante	1,03 (0,96; 1,12)	1,04 (0,98; 1,10)	1,00 (0,93; 1,07)

* $p < 0.05$ **Significativo con Bonferroni ($p < 0.017$)

2.2.5 Identificación de las variables sociodemográficas y socioeconómicas, variables asociadas a la gestación y nacimiento que se asocian a los clúster

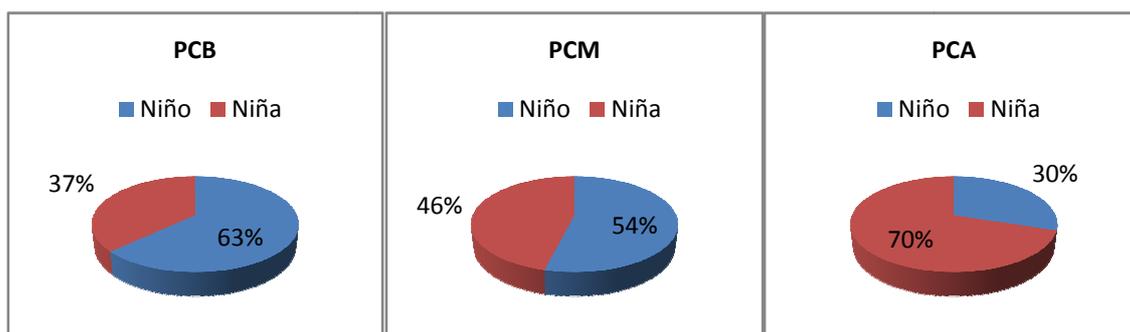
Tras el estudio y descripción de los clústeres según su perfil neuropsicológico, se analizaron las posibles diferencias en variables sociodemográficas y socioeconómicas, gestacionales, y conductuales entre los tres clúster.

2.2.5.1 Descripción y comparación de las variables sociodemográficas y socioeconómicas en los tres clúster

A continuación presentamos las características sociodemográficas y socioeconómicas en cada uno de los clústeres.

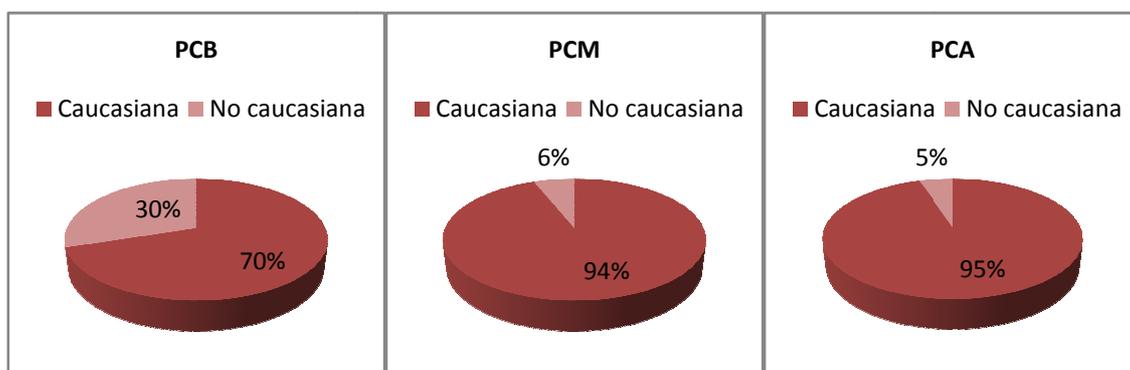
Respecto al sexo, observamos una clara diferencia entre el porcentaje de niños que se encuentra en el PCB (63%) respecto al clúster PCA (30%) (**Gráfica 14**)

Gráfica 14. Distribución de sexo en los 3 clústeres



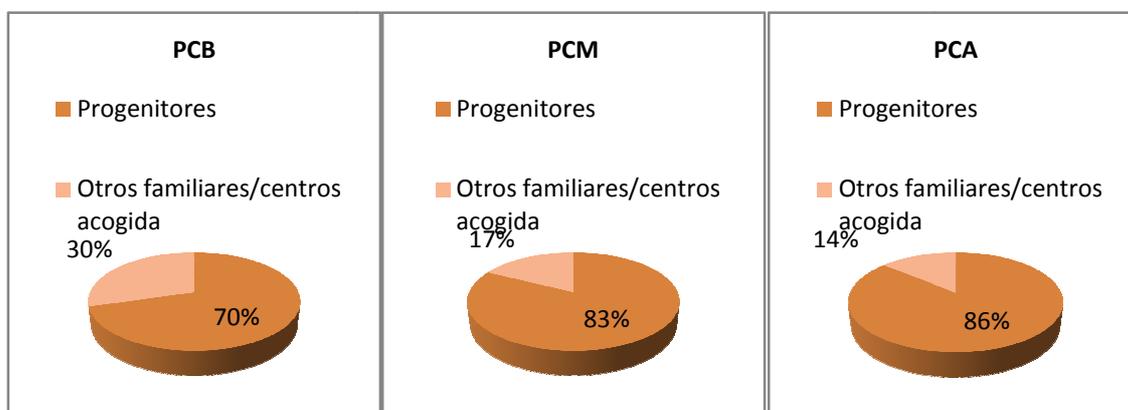
En cuanto a la procedencia, los porcentajes son muy similares entre el PCA y el PCM siendo un 95% y 94% respectivamente de origen caucasiano. En cambio en el PCB el porcentaje de origen caucasiano disminuye hasta un 70% (**Gráfica 15**)

Gráfica 15. Distribución de la etnia en los 3 clúster



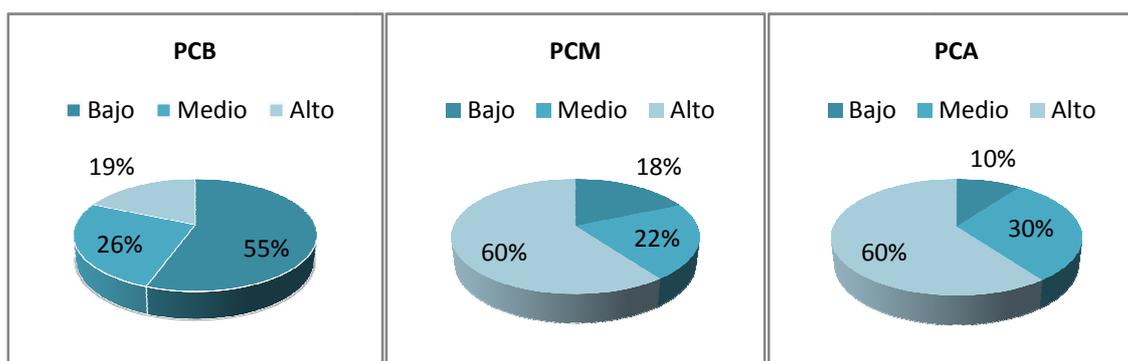
En cuanto al núcleo familiar observamos porcentajes muy similares en los tres clústeres. No obstante la proporción de niños que viven bajo la tutela de otros familiares o incluso en centros de acogida o adoptados es ligeramente mayor en el grupo de perfil cognitivo bajo (30%) que en grupo de perfil cognitivo medio (17%) y alto (14%) (**Gráfica 16**)

Gráfica 16. Distribución del núcleo familiar en los tres clústeres



En cuanto a la variable de nivel económico observamos porcentajes muy similares en el PCM y PCA. Un 60% pertenecían al nivel económico alto tanto en el grupo medio y alto. Por el contrario un 55% del perfil cognitivo bajo pertenecían al nivel económico más bajo (Gráfica 17)

Gráfica 17. Distribución del nivel económico en los tres clústeres



Como se observa en la **Tabla 31** el nivel económico presenta una asociación con los clústeres. Concretamente observamos que los niños procedentes de familias con un

bajo nivel económico tienen una probabilidad 26 veces mayor (*odds ratio* 26,2; IC 95%: 3,03-226,3) de pertenecer al PCB vs al PCA. De forma similar la probabilidad de pertenecer a la PCB vs la PCM es 14 veces mayor (*odds ratio* 14,37; IC 95%: 2,94-70,29) en aquellos pacientes que tienen nivel económico bajo. No se han encontrado diferencias significativas cuando comparamos las clases entre los niveles económicos medio y alto.

Adicionalmente se observa que hay diferencias en las clases según el sexo; los niños tienen 4.46 veces más probabilidades de pertenecer al grupo con perfil cognitivo bajo que no al grupo con un perfil cognitivo alto (*odds ratio* 4,54; IC 95%: 1,14-16,7).

Respecto a la etnia los niños de origen no caucasiano tienen 8 veces más probabilidades de pertenecer al PCB que al PCM (*odds ratio* 8,03; IC 95%: 1,73-37,32). Estas diferencias no se observan cuando comparamos PCB versus el PCA seguramente debido a un problema de potencia estadística ya que la muestra en estos dos clústeres es menor.

La situación familiar (vivir con 1 o 2 progenitores versus vivir con algún otro familiar o centro de acogida) no se identifica como factor de riesgo de pertenecer al grupo cognitivo más bajo.

Tabla 31. Efecto de las variables sociodemográficas y socioeconómicas en la probabilidad de pertenencia a los clústeres. *Odds ratio* (IC 95%)

Comparación		PCB vs PCA	PCM vs PCA	PCB vs PCM
Sexo	Niño vs niña	4,54 (1,14; 16,7)*	2,94 (0,88; 10,0) †	1,49 (0,52; 4,35)
Nivel económico	Bajo vs alto	26,21 (3,03; 226,3)**	1,82 (0,28; 11,83)	14,37 (2,94; 70,29)**
	Medio vs alto	3,61 (0,59; 22,09)	0,68 (0,19; 2,40)	5,31 (0,99; 28,58)
Situación familiar	No progenitores vs progenitores	2,55 (0,53; 12,32)	0,87 (0,18; 4,13)	2,94 (0,86; 9,98)
Etnia	No caucasianos vs caucasianos	9,02 (0,87; 93,07)	1,12 (0,09; 14,27)	8,03 (1,73; 37,32)**

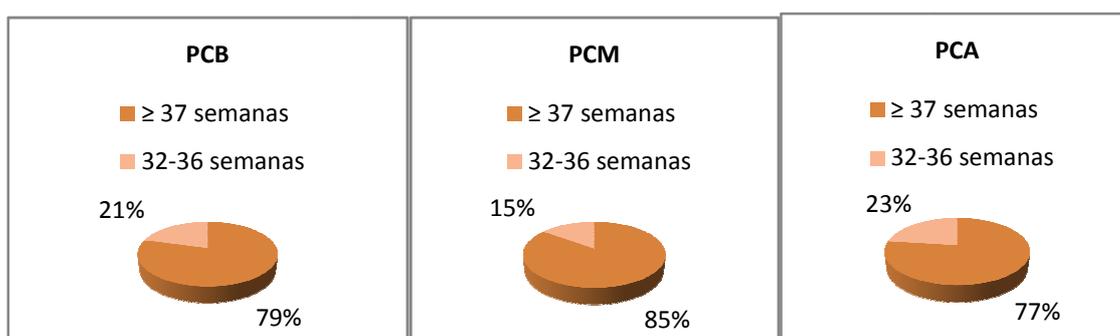
† $p \leq 0,06$ * $p < 0,05$ **Significativo con Bonferroni ($p < 0,017$)

2.2.5.2 Descripción y comparación de las variables asociadas a la gestación y nacimiento en los tres clúster

A continuación, se presenta la distribución de la EG, peso al nacer, exposición a tóxicos y exposición a ARV en función de cada uno de los clústeres: bajo, medio y alto.

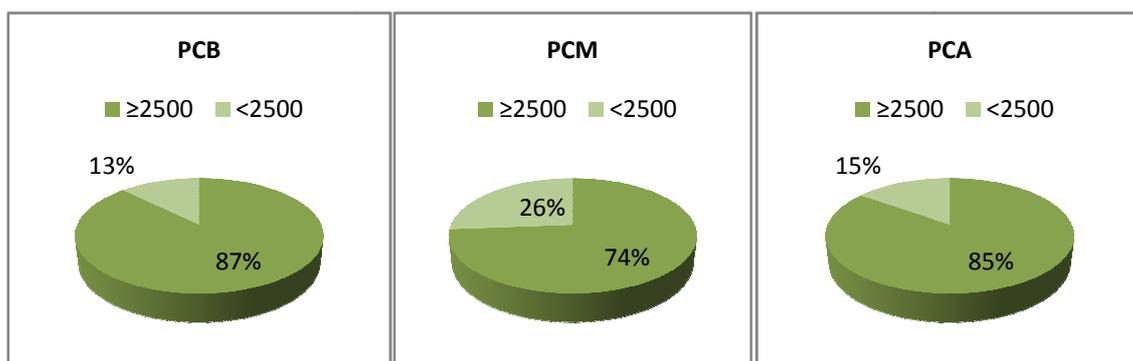
En la **Gráfica 18** hemos representado la distribución en porcentajes de la variable EG. Los perfiles fueron muy similares en los tres grupos. El 21%, fueron prematuros con EG entre 32 y 36 semanas en el clúster PCB, un 25% en el PCM y un 23 en el PCA.

Gráfica 18. Distribución de la EG en los tres clústeres



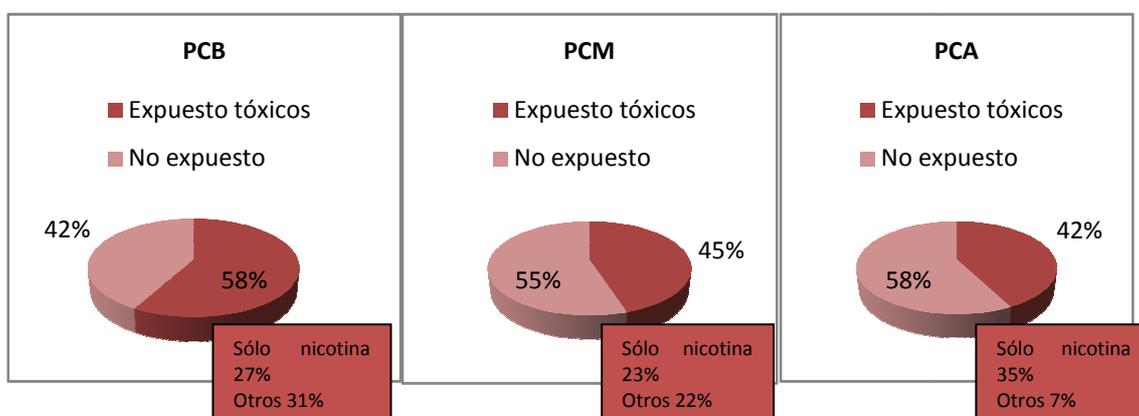
Un 13% del grupo PCB tuvieron un peso al nacer <2500 gr, un 26% en el PCM y un 15% en el PCA (**Gráfica 19**).

Gráfica 19. Distribución del peso al nacer en los tres clústeres



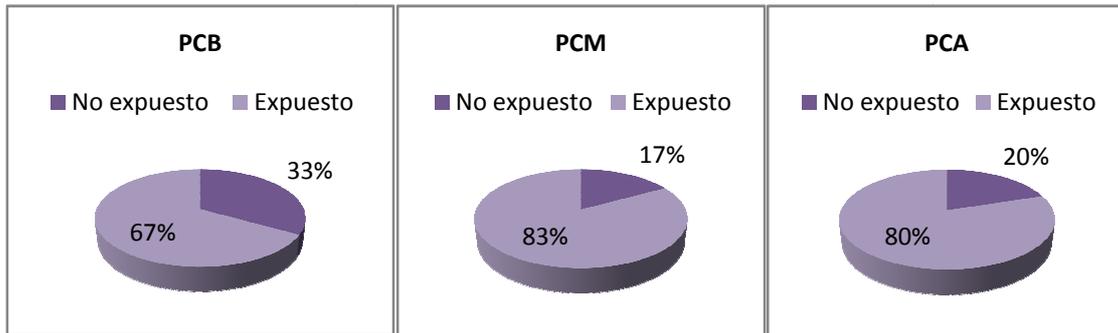
Respecto a la variable exposición a tóxicos prenatal, el grupo de niños que no estuvieron expuestos a las drogas en el clúster PCB forman el 42%, en el clúster PCM un 55% y en el grupo PCA un 58% (Gráfica 20).

Gráfica 20. Distribución de la exposición a tóxicos en los tres clústeres



Referente a la variable exposición a fármacos ARV durante la exposición en los tres grupos se observan resultados muy similares. Observamos que en el clúster PCB un 67% de la muestra había estado expuesto a fármacos ARV, en el clúster PCM un 83% y en el clúster PCA un 80% (Gráfica 21).

Gráfica 21. Distribución de la exposición a ARV en los tres clústeres



Al analizar si estas variables podían ser un factor de riesgo de pertenecer a un clúster u otro, observamos que ninguna variable gestacional presentó diferencias en la probabilidad de pertenecer a un clúster u otro (**Tabla 32**).

Tabla 32. Efecto de las variables gestacionales en la probabilidad de pertenencia a los clústeres. Odds ratio (IC 95%)

	Comparación	PCB vs PCA	PCM vs PCA	PCB vs PCM
Edad gestacional	≥37 EG vs <37 EG	0,65 (0,11; 3,75)	0,55 (0,12; 2,55)	1,17 (0,31; 4,38)
Peso al nacer	≥2500gr vs <2500gr	1,35 (0,17; 10,49)	0,45 (0,10; 2,09)	2,98 (0,55; 16,14)
Exposición a tóxicos	Si vs no	1,54 (0,44; 5,38)	0,75 (0,24; 2,32)	2,50 (0,71; 8,74)
Exposición a ARV	Si vs no	2,12 (0,11; 2,00)	2,75 (0,32; 5,24)	0,77 (0,11; 1,17)

* $p < 0.05$ **Significativo con Bonferroni ($p < 0.017$)

2.2.6 Variables predictoras de los subgrupos cognitivos

Una vez identificadas las variables sociodemográficas y socioeconómicas, que resultaron significativas en los análisis individuales realizamos un análisis multivariante añadiendo, además, la variable exposición prenatal a tóxicos por considerarla importante (**Tabla 33**).

Se observa que la variable nivel económico mantiene la significación estadística y que el sexo y la etnia no son estadísticamente significativas.

Tabla 33. Modelo multivariante de predictores de las clases latentes. *Odds ratio* (IC 95%)

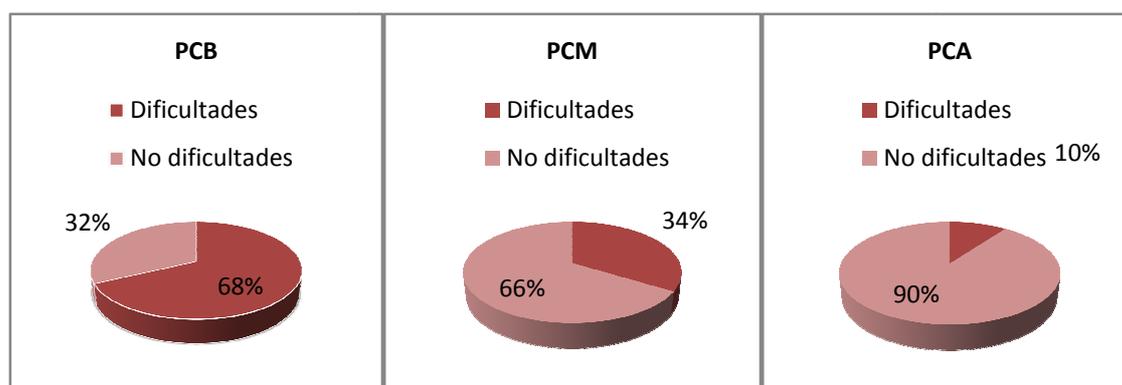
	Comparación	PCB vs PCA	PCM vs PCA	PCB vs PCM
Sexo	Niño vs niña	6,05 (0,87; 41,95)†	3,50 (0,86; 14,34)	1,73 (0,36; 8,35)
Nivel económico	Bajo vs alto	31,09 (2,52; 382,89)**	2,18 (0,23; 20,56)	11,47 (2,00; 65,78)**
	Medio vs alto	2,57 (0,34; 19,68)	0,60 (0,14; 2,50)	4,31 (0,72; 25,75)
Drogas	Si vs no	4,45 (0,27; 74,18)	1,62 (0,12; 21,57)	1,82 (0,30; 11,07)
Etnia	No caucasianos vs caucasianos	13,75 (0,42; 307,56)	1,16 (0,03; 46,33)	9,81 (0,48; 198,27)

† $p \leq 0.06$ * $p < 0.05$ **Significativo con Bonferroni ($p < 0,017$)

2.2.7 Rendimiento académico a los 4 años de la exploración neuropsicológica

Una vez analizados los diferentes perfiles y por ende qué variables son factores de riesgo para pertenecer a una u otra variable, analizamos el rendimiento académico de estos niños a los 4 años de la valoración cognitiva (**Gráfica 22**).

Gráfica 22. Rendimiento escolar de cada clúster a los 4 años de la valoración cognitiva



Como podemos observar en los resultados obtenidos con el modelo de clase latentes la probabilidad de tener dificultades escolares a los 4 años es diferente según el clúster (**Tabla 34**).

Tabla 34. Probabilidad de dificultades escolares de cada clúster a los 4 años de la valoración cognitiva

Clase	Probabilidad dificultades escolares	Comparaciones
PCA	0%	PCA < PCM < PCB*
PCM	7%	
PCB	30%	

* $p < 0.05$ para las tres comparaciones realizadas

V. Discusión

El principal objetivo del presente estudio ha sido describir el perfil neuropsicológico de una muestra de niños sanos expuestos prenatalmente a VIH o VHC en edad escolar.

No hemos encontrado referencias publicadas de estudios neuropsicológicos en esta población de pacientes pediátricos en nuestro país. En niños expuestos prenatalmente a VIH pero no infectados, la mayor parte de las investigaciones publicadas hasta la fecha han sido realizadas con niños menores de tres años de edad, utilizando escalas de desarrollo (Alimenti, Forbes, Oberlander, Money, Grunau, & Papsdorf, 2006; Gómez, Archila, Rugeles, Carrizosa, Rugeles, & Cornejo, 2009; Rice, y otros, 2013; Williams, y otros, 2010) y cuestionarios sobre el desarrollo del lenguaje en los primeros años de vida (Sirois, y otros, 2013; Williams, y otros, 2011). Solamente dos estudios muy recientes se han centrado en intentar describir el perfil cognitivo y el rendimiento académico en niños mayores de 6 años (Kerr, y otros, 2014; Nozyce, y otros, 2014). Además estos estudios provienen principalmente de EEUU. Algún estudio se ha realizado, también, en Puerto Rico, Colombia y Camboya/Tailandia. Por tanto es preciso subrayar que las poblaciones referidas en ellos difieren considerablemente de la población española, la cual presenta unas características sociodemográficas y socioculturales diferentes y específicas. En cuanto a niños expuestos y no infectados por el VHC no hemos encontrado referencias publicadas valorando el desarrollo psicomotor de estos niños ni estudios del perfil neuropsicológico.

A pesar de la relevancia de nuestros resultados, la ausencia de estudios metodológicamente parecidos en esta población determina que podamos realizar escasas comparaciones.

Funcionamiento cognitivo y conductual en los niños sanos pero expuestos a infecciones VIH o VHC

Funcionamiento cognitivo global

En nuestro estudio la media del CIT así como de los índices CV, RP, MT y VP, se sitúan en el rango de la normalidad.

Con respecto al rendimiento cognitivo global, un dato importante a resaltar es que nuestra muestra de estudio sigue casi exactamente la curva teórica de la población normal. Por tanto la mayor parte de los niños tienen una capacidad intelectual dentro del rango de la normalidad, un 5'36% en la franja límite y solamente un 2'68% (3 sujetos) presentan un CI en la franja de la discapacidad intelectual. Nuestros resultados coinciden con otros trabajos, a pesar de que son trabajos metodológicamente diferentes, realizados con niños muy pequeños en los que se han valorado únicamente ítems del neurodesarrollo y restringidos a niños expuestos pero no infectados a VIH. En esta línea, las primeras investigaciones no encontraron diferencias significativas en el neurodesarrollo entre los 18 y 36 meses de edad (Alimenti, y otros, 2006; Gómez, y otros, 2009). En un estudio un poco más reciente y realizado con una muestra de niños mucho más amplia (n=1840) tampoco se encontraron diferencias significativas en el neurodesarrollo (Williams, y otros, 2010). Cuando comparamos nuestros resultados con los únicos dos estudios que han utilizado escalas de Wechsler para valorar el rendimiento cognitivo global en esta población de niños, los resultados son similares. El grupo de Nozyce y colaboradores hallaron que las cifras de CI en una muestra de 739 niños se encontraban dentro de la franja de la normalidad (Nozyce, y otros, 2014) sin observar diferencias entre los diferentes subíndices que conforman la escala de inteligencia. En el estudio reciente llevado a cabo en Tailandia/Camboya, realizado con 160 niños expuestos pero no infectados comparándolos con un grupo control de 167 niños no expuestos ni infectados, mostraron puntuaciones ligeramente más bajas en el índice de CV y en el CIT en el grupo expuesto pero no infectado. Según los propios autores el bajo nivel de ingresos y de alfabetización de los progenitores o

cuidadores así como factores de estrés ambiental (pérdida o enfermedad de los padres) y menor estimulación recibida por estos padres con un nivel menor de educación estarían relacionados con estas puntuaciones más bajas (Kerr, y otros, 2014). Posiblemente las características sociodemográficas y socioeconómicas de la población estudiada por Kerr y colaboradores justifiquen las diferencias encontradas respecto a nuestro estudio.

Funcionamiento cognitivo específico y perfil conductual

Las alteraciones neurocognitivas específicas son frecuentes en la población general a pesar de no existir patología explícita en pruebas de neuroimagen o en la exploración neurológica. Según Spreen & Strauss, entre el 10-15% de la población general obtendrían, en alguna función cognitiva, puntuaciones que se situarían en los rangos del déficit o alteración en las pruebas psicométricas (Spreen & Strauss, 1998). Teniendo en cuenta estos datos, las áreas cognitivas mayormente comprometidas en el grupo total son: funciones lingüísticas (peabody, integración gramatical), visoconstrucción, velocidad motriz, y FE (control atencional). Nuestros resultados difieren de los obtenidos por el grupo de Kerr (Kerr, y otros, 2014) en los que no describieron dificultades específicas en las funciones cognitivas evaluadas a excepción de la memoria. Probablemente y como hemos comentado anteriormente, las características demográficas del estudio de Kerr, la relativa ausencia de abuso de sustancias durante el embarazo, el hecho de utilizar diferentes pruebas para valorar las funciones cognitivas específicas y el rango de edad de los niños justifiquen las diferencias en el perfil cognitivo de los dos estudios.

Aunque en el presente estudio no se ha profundizado en los aspectos emocionales y conductuales en niños expuestos prenatalmente a HIV o HVC, hemos registrado y descrito algunos de estos aspectos en el conjunto de la muestra a partir de una serie de cuestionarios dirigidos a padres o tutores legales. Más de un tercio de los niños muestran síntomas de conducta internalizante y de conducta externalizante. El grupo de Kerr (Kerr, y otros, 2014) no encontró diferencias significativas en las escalas de

Achenbach entre el grupo de niños expuestos no infectados al VIH y el grupo no expuesto al VIH. No obstante, nuestros resultados se asemejan a los hallados en un estudio reciente de la PHACS (*Pediatric/HIV Cohort Study Team*) en el que hallaron que uno de cada tres niños expuestos no infectados presentaban problemas significativos en el ámbito emocional y conductual (Malee, y otros, 2011). Este grupo concluyó que la prevalencia de sintomatología emocional y conductual tanto en niños y adolescentes infectados por VIH y en niños expuestos prenatalmente pero no infectados era más alta de lo esperado en relación a la población general en estudios realizados en EEUU. Algunos estudios, a través de cuestionarios administrados a padres y/o cuidadores revelaban que los niños en edad escolar (de 7 a 11 años de edad) que no estaban infectados (pero cuyas madres sí estaban infectadas por el VIH) tenían más problemas emocionales y de conducta que los niños infectados por VIH. Estos problemas incluyeron preocupación, tristeza, hiperactividad, conducta agresiva y trastornos de la atención. Los niños de 8 a 11 años de edad mencionaron problemas con el aprendizaje y con tareas escolares relacionadas con la atención. Los adolescentes de 12 a 16 años de edad describieron problemas de hiperactividad y de atención (Bauman, Silver, Draimin, & Hudis, 2007; Malee, y otros, 2011; Mellins, y otros, 2003). En resumen, la mayoría de los estudios coinciden que los problemas emocionales y conductuales referidos en esta población de niños, posiblemente se deban más a factores biológicos y/o ambientales (Malee, y otros, 2011) que al efecto directo del virus del VIH como han sugerido algunos autores (Mellins, y otros, 2003).

Aunque sea difícil diferenciar qué factores genéticos y qué factores ambientales puedan estar interfiriendo, quizás el estrés de vivir con el VIH puede interactuar con algún factor genético aumentando la vulnerabilidad de presentar psicopatología en algunos niños y jóvenes. Además los padres pueden sobrestimar los problemas de conducta y reaccionar más negativamente al comportamiento de sus hijos siendo menos capaces de ofrecer una influencia positiva en el desarrollo emocional y conductual de los niños.

Diferentes perfiles neuropsicológicos

En el presente estudio nos planteamos validar la estructura de las FE en niños entre 6 y 8 años siguiendo el modelo teórico planteado por Anderson (Anderson P. , 2002). En este marco, se conceptualizan cuatro componentes funcionales distintos pero a la vez correlacionados el uno con el otro.

En el análisis factorial confirmatorio (AFC), obtuvimos un modelo que avalaba los cuatro componentes definidos por Anderson (Anderson P. ,2002) para las FE.

La FE es un constructo psicológico que hace referencia a un conjunto de procesos cognitivos. Muriel Lezak (1982), fue la primera en acuñar el término FE y la describió como la capacidad para formular metas, planificar y solucionar problemas (Lezak, 1982). En la actualidad, no existe una definición consensuada de FE. Algunos autores como Duncan (Duncan, 1995) y Della Sala (Della Salla, Gray, Spinnler, & Trivelli, 1998) argumentan a favor de un único sistema ejecutivo central. No obstante, la mayoría de los autores definen el término "función ejecutiva" como un concepto general que incorpora distintos procesos cognitivos (Anderson P. , 2002; Baddeley, 1996; Kelly, 2000; Stuss & Alexander, 2000).

Los modelos explicativos del funcionamiento cognitivo en adultos, no pueden ser equiparados en niños ya que en el adulto, los procesos cognitivos son estáticos. Es decir, el cerebro ha alcanzado su completa maduración, mientras que en el niño los procesos cognitivos son dinámicos, pues el cerebro aún se encuentra en desarrollo. Incluso se ha descrito que los modelos en niños en edad escolar, tampoco son equiparables en niños preescolares (Espy, 2004).

Nuestros resultados evidencian que en este periodo (6-8 años de edad) las FE no pueden considerarse un factor unitario e incorporan los cuatro factores (control atencional, flexibilidad cognitiva, establecimiento de objetivos y velocidad de procesamiento) independientes pero altamente asociados entre ellos. Estos resultados van acorde con otras investigaciones en las que también apoyan la idea multifactorial

de componentes relacionados, pero separables, es decir consideran un mecanismo común que subyace a los procesos de FE. No obstante, la cantidad de componentes identificados y las variables que han sido resumidas en los mismos, varían entre los diferentes autores. Miyake (Miyake, y otros, 2000) evaluó a 137 estudiantes universitarios, mediante la aplicación de una amplia batería de FE y realizó un análisis confirmatorio. Sus resultados evidenciaron que los constructos: alternancia, memoria de trabajo e inhibición se relacionaban moderadamente pero eran independientes. Por otro lado, el grupo de Anderson (Anderson, Anderson, Northam, Jacobs, & Catroppa, 2001) evaluaron a 138 chicos entre 11 y 17 años, mediante múltiples tareas que evaluaban las FE. Realizaron un análisis factorial exploratorio, identificando 4 factores, asociados pero independientes: control atencional, flexibilidad cognitiva, establecimiento de objetivos y velocidad de procesamiento. Más tarde, Huizinga (Huizinga, Dolan, & Van der Molen, 2006) estudió la estructura de las FE en una muestra de 284 participantes divididos en tres grupos (6-8 años, 10-16 años, 18-26 años) mediante tareas que evaluaban los tres componentes propuestos por Miyake: alternancia, memoria de trabajo e inhibición. Mediante el análisis factorial confirmatorio, identificaron 4 factores también independientes pero relacionados (alternancia, memoria de trabajo, inhibición y velocidad).

En base a las funciones cognitivas establecidas, identificamos tres perfiles neuropsicológicos de peor a mejor rendimiento en los 112 niños que habían estado expuestos prenatalmente a diferentes infecciones. Tres cuartas partes de los niños sanos expuestos prenatalmente a VIH y VHC pertenecen a los dos grupos caracterizados por tener un buen desarrollo funcional en todos los aspectos neuropsicológicos. Estos dos grupos muestran un perfil homogéneo en todas las funciones cognitivas evaluadas. Sin embargo, cabe destacar que en el grupo PCA la puntuación más baja, sin llegar a ser significativa respecto a las otras, es la función de velocidad motriz, y en el PCM es además de la velocidad motriz el procesamiento de la información.

Uno de cada cuatro niños pertenece al grupo PCB con un perfil cognitivo heterogéneo. En este grupo de niños se identifica una tendencia para exhibir una especial vulnerabilidad en el desarrollo de las FE (control atencional y establecimiento de objetivos), visoconstrucción y lenguaje. El hallazgo más relevante es que los sujetos del PCB presentan un perfil cognitivo con un mejor funcionamiento en aquellas funciones que dependen de estructuras subcorticales y hipocampales. Sus puntos fuertes son la velocidad motriz, el procesamiento de la información y la memoria. Por el contrario evidencia una disfunción ejecutiva, alteración parietal y de las estructuras alrededor de la cisura Silvio relacionadas con el lenguaje.

En el PCB las debilidades neuropsicológicas y los puntos fuertes están casi completamente invertidos cuando los comparamos con los otros dos grupos. Este hecho resalta la necesidad de realizar seguimientos individuales, ya que un test de inteligencia puede servir como un indicador importante de desarrollo cognitivo general pero la exploración neuropsicológica de funciones específicas es de vital importancia para la orientación e intervención terapéutica individual.

Debido a la heterogeneidad de las diferentes funciones cognitivas evaluadas en el PCB, este clúster ha sido analizado con mucha más profundidad. El perfil cognitivo del PCB muestra más dificultades en FE, lenguaje y visoconstrucción.

Respecto a las FE, la investigación neurofisiológica ha indicado que hasta los 6 años de edad varios procesos de crecimiento se producen en el cerebro, incluyendo la mielinización, sinaptogénesis, y arborización dendrítica (Huttenlocher, 1990; Huttenlocher, 1994). Sin embargo, el período de edad entre 6 y 7 años se caracteriza por una estabilidad relativamente estructural (Hudspeth & Pribram, 1990; Thatcher, 1991). Estos hallazgos apoyan la idea de que el desarrollo de los procesos funcionales puede estar alineado con la maduración del cerebro. Por tanto se producen cambios en el desarrollo de las FE entre las edades de 5 y 6 años, pero no se observaron mejoras funcionales entre 6 y 7 años de edad, proporcionando así evidencia de la asociación entre la maduración cerebral y el desarrollo funcional.

Teniendo en cuenta el modelo propuesto de Anderson (Anderson P. , 2002), el control atencional y el establecimiento de objetivos fueron los subcomponentes más vulnerables en el PCB. El control de la atención es de particular interés debido a que esta habilidad se desarrolla durante la primera infancia (Klenberg, Korkman, & Lahti-Nuutila, 2001; Smidts, Jacobs, & Anderson , 2004) y es fundamental para el desarrollo de todos los demás subcomponentes. El control atencional incluye:

- Atención selectiva es la capacidad para seleccionar el objetivo haciendo caso omiso de la información irrelevantes (Anderson P. , 2002; Ginstfeldt & Emanuelson, 2010). Esta habilidad emerge en los primeros años de vida y su desarrollo varía en función de si la situación es más o menos estructurada. En situaciones poco estructuradas, como el juego libre o simplemente ver la televisión, se ha demostrado que se desarrolla considerablemente entre 2,5-3,5 años. Por el contrario, en tareas más estructuradas aumenta considerablemente entre los 3 y 6 años, y se produce otro incremento entre los 8-10 años de edad (Sanders, Stevens, Coch, & Neville, 2006). A partir de entonces estas habilidades probablemente funcionan al mismo nivel que el de un adulto (Klenberg, Korkman, & Lahti-Nuutila, 2001).
- Control inhibitorio se define como la capacidad de inhibir una respuesta automática (Anderson P. , 2002). Esta capacidad puede emerger a los 7-8 meses de edad. No obstante, la capacidad inhibitoria se desarrolla entre 1 y 4 años de edad observándose un aumento importante entre los 3-4 años (Espy, Kaufmann, Glisky, & McDiarmid, 2001). La velocidad y precisión en las tareas básicas de inhibición mejora a los 6 años de edad seguido por un sorprendente desarrollo entre los 7 y 12 años de edad (Levin, y otros, 1991).
- Autorregulación y supervisión. Estas habilidades están asociadas con la inhibición. Entre los 2'5 y 3'5 emerge la capacidad de autorregular y supervisar los propios procesos cognitivos (Espy, Kaufmann, Glisky, & McDiarmid, 2001). A los 7 años de edad estas habilidades han adquirido un

nivel de funcionamiento adecuado (Klenberg, Korkman, & Lahti-Nuutila, 2001).

El otro subcomponente que parece más vulnerable es el establecimiento de objetivos. La capacidad para planificar y resolver problemas empieza a surgir entre los 5 y 7 años. No obstante los periodos de crecimiento de esta capacidad ejecutiva se producen entre los 7 y 9 años, y entre los 11 y 13 años (Anderson, Anderson, & Lajoie, 1996; Krikorian & Bartok, 1998),

Considerando el Modelo de Anderson (Anderson P. , 2002) que presupone que el control atencional influye en los otros componentes y puede tener consecuencias para el desarrollo, adquisición y mantenimiento de los demás funciones ejecutivas, nuestros datos pueden dar lugar a dos posibles interpretaciones:

- A pesar de una disfunción específica en el control atencional y establecimiento de objetivos, la disfunción ejecutiva puede considerarse global. El hecho de que los otros dos componentes ejecutivos (flexibilidad cognitiva y procesamiento de la información) no sean más vulnerables a esta edad puede ser debido a que muestran diferentes trayectorias en su desarrollo y algunas de ellas no tienen un rápido desarrollo hasta pasados los 7 años de edad pudiendo mostrar dificultades posteriormente. En la edad pediátrica, las dificultades en estas funciones pueden evidenciarse progresivamente a medida que aumentan las demandas académicas y sociales. En nuestro estudio la muestra utilizada oscila entre 6 y 8 años, pudiendo valorar únicamente algún componente de estas FE, ya que esta franja de edad no nos permite valorar los componentes de las FE que se desarrollan más tarde. Adicionalmente, hemos de tener en cuenta que la alteración de las FE es difícil de identificar si se utilizan pruebas neuropsicológicas formales y en una situación controlada de realización de test. En muchas ocasiones, es necesario utilizar cuestionarios o pruebas más ecológicas que valoren las FE en la vida cotidiana.

- La segunda interpretación referente a los bajos resultados en nuestro estudio en el subcomponente de control atencional y en el establecimiento de objetivos es que la disfunción ejecutiva es específica para algunos subcomponentes. Identificar las conexiones cerebrales disfuncionales es un reto para el futuro que nos permitirá describir perfiles distintos en poblaciones variadas como niños sanos, prematuros, TEA, TDAH o con daño cerebral adquirido, y establecer las ayudas e intervenciones necesarias de forma temprana. Las diferencias poblacionales también podrían ser una de las razones por las que hasta el momento no haya una única teoría de FE aceptada de manera unánime.

Otras funciones donde también encontramos unos resultados más bajos en los niños del PCB fueron las funciones lingüísticas y las funciones visoconstructivas.

Las funciones lingüísticas se desarrollan rápidamente durante los tres primeros años de vida y son cruciales en el rendimiento académico y en la relación social. Estas habilidades son dependientes de influencias sociales y culturales. Los niños que formaban parte del PCB tenían más dificultades en el lenguaje. Aunque la metodología hace difícil la comparación de resultados, un estudio previo mostró que los niños en edad escolar infectados por VIH y los niños expuestos pero no infectados tenían más riesgo de tener dificultades de lenguaje. El grupo de Rice describió que uno de cada cuatro niños expuesto a VIH pero no infectado presentaba un retraso de lenguaje a los 12 y 24 meses de edad respecto a la población general (Rice, y otros, 2013). Los investigadores no pudieron determinar si las altas tasas de problemas del lenguaje en los niños expuestos al VIH en realidad se debían a la exposición al VIH o eran causadas por otros factores, como el estatus familiar, el uso de sustancias de la madre, el ambiente, los antecedentes sociales o económicos. Ante estos resultados, los investigadores sugirieron introducir una evaluación obligatoria del área del lenguaje en edades precoces en esta población de niños aunque no presentaran ninguna señal obvia de dichos problemas. En otro estudio, realizado con niños más mayores (5-13 años) obtuvieron puntuaciones más bajas en los subtests verbales de las pruebas de

rendimiento cognitivo global (Nozyce, y otros, 2014). Estos autores sí que pudieron atribuir los bajos resultados en las pruebas verbales a diversos estresores ambientales como la pérdida o enfermedad de los padres y a la estimulación reducida proporcionada por los padres o cuidadores con pocos años de escolarización.

En los estudios en los que la población diana son los niños infectados comparándolos con un grupo control de niños expuestos no infectados, también han evidenciado resultados más bajos en funciones lingüísticas. El grupo de Brackis-Cott (Brackis-Cott, Kang, Dolezal, Abrams, & Mellins, 2009) encontró que aproximadamente un tercio de los niños de la muestra total (niños infectados y niños no infectados) obtuvieron puntuaciones bajas en las pruebas de lectura de palabras y en el vocabulario receptivo.

Respecto a las funciones visoconstructivas, creemos que son debidas, más que a un déficit específico de estas funciones, a una falta de planificación y organización que interfiere en el resultado final de las tareas. Los niños con dificultades ejecutivas cuando realizan tareas visoconstructivas examinan un único detalle sin tener en cuenta el resto de detalles. La falta de reflexión provoca que utilicen estrategias ineficientes, se cansan fácilmente ante tareas largas y sean incapaces de planificar acciones con antelación.

Por lo tanto, el perfil cognitivo del PCB se caracteriza por déficits en funciones lingüísticas y ejecutivas.

En el ámbito conductual, nuestros resultados destacan que el PCB presenta mayor frecuencia de sintomatología externalizante. En un estudio reciente llevado a cabo en Tailandia y Camboya en el que también utilizaron el inventario de conducta de Achenbach para comparar los problemas de conducta en niños no infectados pero expuestos al VIH con un grupo de niños no infectados ni tampoco expuestos al VIH, encontraron diferencias al límite de la significación en la escala de conducta externalizante que no persistieron cuando se tuvieron en cuenta variables sociodemográficas, lo que nos indica la influencia de estas variables en los problemas

conductuales (Kerr, y otros, 2014). En estudios realizados en la población normal, se ha descrito que los problemas de conducta pueden contribuir a obtener un pobre rendimiento académico (Loe, Lee, Luna, & Feldman, 2011).

Relación entre las variables neurocognitivas y las variables sociodemográficas y socioeconómicas

En el estudio presentado, tan sólo el NSE es un factor de riesgo de pertenecer al PCB.

NSE

Los niños del grupo PCB tienen más posibilidades de tener un bajo NSE respecto al grupo medio y alto (PCM y PCA). Nuestros resultados concuerdan con un estudio reciente realizado con niños expuestos pero no infectados en el que llegaron a la conclusión que los niños que procedían de familias con ingresos más bajos y con un nivel cultural también bajo obtenían peores resultados en el rendimiento cognitivo global (Kerr, y otros, 2014).

Un alto NSE se asocia a una mayor estimulación ambiental en forma de juguetes, libros, viajes, conversación, y menos estrés infantil, incluyendo menos estrés en la familia y más apoyo de los padres (Bradley, Conryn, Mcdoo, & Coll, 2001). Varios estudios sobre el desarrollo infantil han reportado que los niños que viven en hogares desfavorecidos tienen menor rendimiento cognitivo que los niños de hogares más favorecidos (Christensen, Schieve, Devine, & Drews-Botsch, 2014). Los cambios estructurales y funcionales de las áreas cerebrales no garantizan por sí solos la aparición y adecuado desarrollo de las funciones cognitivas. El desarrollo de estas habilidades dependen tanto de la maduración a través de procesos biológicos como de la cantidad y de la calidad de las experiencias de aprendizaje que proporciona el medio ambiente. Las estructuras cerebrales en los primeros años de vida se encuentran en un proceso madurativo en el que continuamente se establecen nuevas conexiones

sinápticas y tiene lugar la mielinización creciente de sus estructuras, de modo que en respuesta a los estímulos procedentes de la experiencia y mediante procesos bioquímicos internos, va conformándose el cerebro del niño. Durante este periodo crítico, los circuitos de la corteza cerebral poseen gran capacidad de plasticidad y la ausencia de un adecuado aporte de estímulos y experiencias tiene importantes consecuencias funcionales futuras (Hernández-Muela, Mulas, & Mattos, 2004). La relación entre NSE y la capacidad cognitiva es más fuerte que entre NSE y la salud física o la salud mental (Duncan, Yeung, Brooks-Gunn, & Smirth, 1998; Christensen, Schieve, Devine, & Drews-Botsch, 2014).

En nuestro estudio el PCB se caracteriza por tener un perfil cognitivo con alteraciones en las funciones lingüísticas, FE y presentan también más problemas de conducta. Nuestros resultados van acorde con estudios previos en los que se ha relacionado el perfil cognitivo y NSE en niños en edad infantil y escolar (primaria y secundaria), destacando diferencias en el lenguaje y en el funcionamiento ejecutivo en personas con NSE bajo. Farah evidenció que los niños de 3 años que provenían de ambientes más ricos y con mejor nivel económico tenían un vocabulario mucho más amplio comparado con el de los niños cuyas familias dependían de la ayuda de programas sociales. Al igual que el vocabulario, el procesamiento fonológico y la sintaxis también mostraban diferencias asociadas al NSE (Farah, y otros, 2006; Noble, McCandliss, & Farah, 2007). En esta misma línea, Hoff encontró que los niños cuyas familias pertenecen al NSE altos demostraban mayor nivel de vocabulario que los niños de NSE bajo (Hoff, 2003).

Respecto a las FE y su asociación con el NSE se ha observado que los niños pertenecientes a un NSE bajo tienen un menor desempeño en tareas que miden memoria de trabajo y control inhibitorio, así como el control atencional (Ardila, Rosselli, Matute, & Guajardo, 2005; Mezzacappa, 2004). Aunque los mecanismos por los que el NSE bajo afecta al desarrollo cognitivo no han sido del todo aclarados, hay estudios que resaltan algunas variables responsables de las diferencias observadas. Entre estas variables se encuentran la pobreza, la calidad y cantidad de educación,

variables del medio ambiente como la exposición a sustancias tóxicas, estimulación cognitiva, nutrición, estilos parentales o estrés crónico (Luby, y otros, 2013). Debido al largo periodo de desarrollo de las FE, estas funciones son particularmente susceptibles a las influencias de estas variables desfavorables (Hackman & Farah, 2008).

Algunos estudios de neuroimagen funcional también han aportado resultados sobre el NSE y las funciones cognitivas. Un estudio centrado en el lenguaje escrito, demostró que el NSE puede modular la relación entre conciencia fonológica (habilidad clave para aprender a leer) y la activación del giro fusiforme izquierdo y de regiones perisilvianas (áreas cerebrales esenciales en el reconocimiento de la representación ortográfica de la palabra). Concretamente en los niveles socioeconómicos más bajos, evidenciaron una asociación positiva entre conciencia fonológica y activación cerebral que no aparece cuando aumenta el NSE (Noble, Wolmetz, Ochs, Farah, & McCandliss, 2006; Noble, Houston, Kan, & Sowell, 2012). Esto sugiere que en niños que pueden tener un acceso adecuado a los recursos de la lectura, disminuye la asociación entre habilidades precursoras de lectura y la actividad del giro fusiforme demostrando una relación atípica entre habilidad cognitiva y actividad cerebral. En otro estudio, Raizada y sus colaboradores encontraron que el NSE se asociaba positivamente con el grado de especialización hemisférica del giro frontal inferior izquierdo mientras realizaban tareas de identificar rimas entre palabras y pseudopalabras, incluso controlando variables de confusión como el nivel de capacidad intelectual y las habilidades lingüísticas (Raizada, Richards, Meltzoff, & Kuhl, 2008).

Uno posible explicación de la fuerte asociación entre NSE y el lenguaje, y NSE y FE puede ser el hecho de que las regiones cerebrales involucradas en estas dos funciones cognitivas necesitan un proceso de desarrollo más extenso que cualquier otra región neural, y por lo tanto son más susceptibles a cualquier influencia ambiental.

El estatus socioeconómico también puede contribuir en los aspectos conductuales. Un estudio evidenció que los niños nacidos a término y que procedían de familias con NSE

más bajos tenían más riesgo de presentar TDAH y conductas disruptivas (Lipina & Posner, 2012; Scahill, y otros, 1999).

El NSE es un factor importante en el desarrollo cognitivo, conductual y psicosocial de los niños, más que la influencia del ambiente intrauterino modificado por la infección materna y por el uso de antirretrovirales.

Sexo

En nuestro estudio, el sexo no está asociado con alteraciones en el funcionamiento cognitivo específico.

Nuestros resultados no van acorde con el estudio de Rice (Rice, y otros, 2013) en el que mostraron que los niños presentaban más retrasos de lenguaje respecto a las niñas a los 24 meses. No obstante, la ausencia de estudios metodológicamente parecidos realizados con niños expuestos prenatalmente a infecciones, debidos en gran parte a la edad de los niños, determina que no podamos realizar comparaciones.

En otras poblaciones de niños, están ampliamente reportadas las diferencias en el perfil cognitivo según el género. Las niñas prematuras muestran mejores resultados que los niños en las FE, indicando una vulnerabilidad de los niños en esta función (Böhm, Smedler, & Forssberg, 2004; Goddeeris, y otros, 2010; Lundequist, Böhm, & Smedler, 2012). Varios estudios han evidenciado que los niños nacidos prematuros tienen un mayor riesgo que las niñas de sufrir problemas de aprendizaje (Kesler, y otros, 2008; Reiss, y otros). A largo plazo, los estudios de seguimiento de los adultos jóvenes con antecedentes de prematuridad han informado de una ventaja de la mujer con respecto a la salud general y en los resultados académicos (Goddeeris, Saigal, Boyle, Paneth, Streiner, & Stoskopf, 2010). Estos resultados se explicaban en parte por el hecho de que la morbilidad después del nacimiento prematuro es mayor en los hombres.

Composición familiar y etnia.

En nuestro estudio ni la composición familiar ni la etnia son factores de riesgo de pertenecer al PCB. En nuestro país, la familia está experimentando en las últimas décadas modificaciones muy llamativas en su composición o estructura, lo cual determina, entre otras cosas, que la diversidad familiar esté dejando de ser la excepción para constituirse cada vez más en la norma pues lo realmente importante no es tanto la forma externa que una familia adopte sino las relaciones que se establecen en su interior por un lado y las funciones que ésta desempeña y cómo lo hace por otro.

Respecto a la etnia, en nuestro estudio no existe la pluralidad de etnias que pueden ser descritas en estudios llevados a cabo en EEUU. El interés por incluir esta variable en los estudios anteriores probablemente sea porque se vincula a indicadores socioeconómicos.

Además, hemos de tener en cuenta que una proporción muy baja eran de origen no caucasiano pero la mayoría de estos niños habían sido adoptados por familias de origen caucasiano.

Relación entre las variables neurocognitivas y las variables gestacionales y relacionadas con el nacimiento

Respecto a las variables gestacionales, ninguna de ellas (EG, peso al nacer, exposición a drogas prenatal y exposición a fármacos ARV) se asocian con dificultades en el funcionamiento cognitivo específico y conductual.

Prematuridad y bajo peso al nacer

La prematuridad y el bajo peso al nacer no es un factor de riesgo de pertenecer al PCB. Respecto a la prematuridad, uno de cada 5 niños había nacido entre las 32 y 36

semana de gestación. Cabe destacar que el porcentaje de niños prematuros que han estado expuestos a VIH es significativamente mayor que en el grupo de niños expuestos a VHC. Ello puede ser debido a que la cesárea electiva es superior en el grupo de niños expuestos a VIH que a su vez también es superior al de la población general, ya que es un factor protector de la transmisión vertical del VIH debido a la ausencia de contacto entre la sangre fetal y la materna durante el parto.

Nuestros hallazgos se asemejan al del grupo de Williams (Williams, y otros, 2010), que además confirmaron mejores puntuaciones en las escalas del neurodesarrollo en el grupo de niños con bajo peso al nacer y expuestos a ARV, sugiriendo la posibilidad de que podía ser debido a la mejor atención posnatal que recibían los niños y sus madres. En cambio, en el estudio de Alimenti (Alimenti, y otros, 2006), los niños nacidos antes de las 37 semanas y con un peso inferior a 2500 gr mostraron puntuaciones más bajas en las escalas del neurodesarrollo. A diferencia de nuestro estudio, uno de cada 10 niños prematuros habían tenido complicaciones perinatales y esta variable, precisamente, fue un criterio de exclusión para formar parte de nuestra población diana. Otro aspecto a considerar es que aún y cuando el número de niños prematuros es relativamente elevado en nuestra muestra, la EG de la mayoría de ellos está en el límite de la considerada a término. Todos los niños nacidos antes de las 37 semanas del grupo de estudio, salvo 3 que nacieron en la semana 32, lo hicieron entre la semana 35 y 37 de gestación.

Hasta hace poco, los prematuros tardíos, recibían poca atención porque se pensaba que tenían riesgos mínimos de morbilidad a largo plazo. Las diferencias en la maduración y en el crecimiento cerebral, en prematuros tardíos en comparación con la gestación a término, puede contribuir a un neurodesarrollo más pobre. Durante las últimas 6-8 semanas se produce un aumento del volumen de la sustancia blanca, una maduración estructural con un aumento de la conexión neuronal, arborización dendrítica, formación sinaptogénesis y paralelamente maduración de procesos neuroquímicos y enzimáticos (Kinney, 2006). Pero probablemente la EG sin tener en cuenta otros factores, como pueden ser el peso en el momento del nacimiento en

relación a la EG, sea un predictor insuficiente del desarrollo neurocognitivo a largo plazo (Baron, Ericsson, Ahronovich, Baker, & Litman, 2011).

Sustancias tóxicas durante el embarazo

El abuso de sustancias tóxicas durante el embarazo conlleva una situación de alto riesgo para la madre y el recién nacido. A pesar de ello, en nuestro estudio la exposición a drogas durante el embarazo no es un factor de riesgo para pertenecer al grupo bajo PCB. Analizando los datos, observamos que casi la mitad de nuestra población ha estado expuesta a drogas durante la gestación y cuando valoramos la proporción entre los tres grupos (PCA, PCM, PCB) hallamos porcentajes similares sin haber diferencias significativas. En otros trabajos publicados anteriormente, la población de niños expuestos prenatalmente a drogas difiere de nuestro estudio y esto puede ser debido a las diferencias en las clasificaciones utilizadas en la variable de consumo de sustancias durante el embarazo. En el estudio de Alimenti, se comparó dos grupos de niños, un grupo expuesto al VIH pero no infectado y un grupo de niños expuesto al VHC pero no infectado. La exposición prenatal a sustancias tóxicas tuvo un mayor impacto en el neurodesarrollo de estos niños que la exposición a ARV durante la gestación (Alimenti, y otros, 2006). En este estudio, la mitad de las mujeres con VIH consumieron drogas durante el embarazo y, en cambio, solamente una de cada 20 mujeres lo hizo en el grupo VHC. En la mayoría de los casos, las sustancias más consumidas fueron la cocaína y heroína, seguidas del alcohol y nicotina. En nuestra investigación, la proporción de niños expuestos prenatalmente a sustancias tóxicas era mucho más pequeña destacando que un tercio de nuestra población estuvo expuesta solamente a nicotina y uno de cada 5 niños a otras drogas que no fueron la nicotina.

El grupo de Williams coincidió con nuestros resultados al no poder demostrar una relación positiva entre exposición prenatal a drogas en niños sanos nacidos de madres infectadas por el virus del VIH y neurodesarrollo. Pero a diferencia de nuestro estudio, el porcentaje de niños que habían estado expuestos prenatalmente a drogas era de un 17% frente al 46% de nuestra población. Los propios autores referían que

posiblemente las madres minimizaban el consumo de drogas durante la gestación por motivos de aceptación social. Probablemente, la gran diferencia en la proporción de grupo de niños expuestos a sustancias tóxicas radica, precisamente, en el tipo de sustancias. Mientras el grupo de Williams consideró solamente sustancias ilegales como heroína, cocaína u otros estimulantes, en nuestra investigación consideramos tanto sustancias ilegales como aquellas que están aceptadas socialmente como puede ser el tabaco.

El grupo de Sirois también coincidió con nuestros resultados al no encontrar asociación entre el uso de sustancias maternas durante el embarazo y el neurodesarrollo en un grupo de niños entre 9 y 15 meses (Sirois, y otros, 2013). Con respecto a nuestra investigación el porcentaje de niños expuestos a nicotina fue ligeramente más bajo y también del resto de sustancias ilícitas. Ello puede ser debido a que nuestro grupo de niños está compuesto por niños sanos expuestos prenatalmente a VIH o VHC, presuponiendo que tienen unas características sociodemográficas similares. En cambio en la investigación de Sirois, la muestra total estaba compuesta por niños sanos y expuestos a VIH frente a un grupo control que en principio no habían estado expuestos a ningún tipo de infección.

Determinar el efecto específico de la exposición intraútero a drogas suele ser difícil ya que a menudo se asocia a otros factores psicosociales que pueden contribuir adversamente en el desarrollo cognitivo del niño (Chavkin, 2001). Probablemente las gestantes de nuestro estudio que habían abusado de sustancias ilícitas durante el embarazo presentaban una problemática más grave. Además, en nuestro estudio los datos sobre la ingesta de drogas se obtuvieron a través de la información que daba la madre al ser preguntada y este hecho pudo subestimar la prevalencia real de la toxicomanía.

Cabe remarcar que en los últimos años, estamos asistiendo a cambios en los hábitos de consumo de drogas. Ello puede ser debido a varios factores como irrupción del VIH en la década de los 80, cambios sociales, aumento de la información de la población,

aparición de nuevas drogas y de tratamientos de desintoxicación efectivos, etc.. La heroína, principal droga utilizada en la década de los 80, va siendo sustituida por otras sustancias. Este hecho ha provocado la disminución, respecto a la década de los 80, de la infección del VIH y del VHC. Asimismo se ha podido apreciar la disminución del porcentaje de madres que se han infectado por uso de drogas por vía parenteral y el incremento del porcentaje de mujeres infectadas por relaciones sexuales (CEESCAT, 2005).

Exposición prenatal/perinatal a ARV

Estar expuesto a fármacos ARV durante la gestación y en el periodo neonatal no es un factor de riesgo para pertenecer al PCB. Una gran mayoría de los niños del clúster PCM y PCA han estado expuestos a TAR, mientras que en el PCB disminuye ligeramente a dos tercios de los niños de este grupo. Estos resultados reafirman la seguridad de la exposición prenatal de los ARV sobre el desarrollo neuropsicológico a los 6 años de edad y van acorde con los estudios previos realizados en esta población de niños (Alimenti, Forbes, Oberlander, Money, Grunau, & Papsdorf, 2006; Gómez, Archila, Rugeles, Carrizosa, Rugeles, & Cornejo, 2009; Nozyce, y otros, 2014; Kerr, y otros, 2014; Sirois, y otros, 2013; Williams, y otros, 2011).

Queremos destacar la importancia de nuestros resultados ya que solamente hay una referencia hasta la fecha que haya introducido en su metodología una evaluación neurocognitiva amplia, valorando no solo el funcionamiento cognitivo global, sino también las funciones cognitivas específicas

Rendimiento académico a los 4 años de la valoración cognitiva

Frecuentemente una de las preocupaciones de los padres es, a parte de la salud, el rendimiento académico.

Las causas del mal rendimiento escolar suelen ser múltiples: desde factores internos de tipo genético o la propia motivación del niño a acudir a clase, a condicionantes ambientales como el entorno socio-cultural o el ambiente emocional de la familia. Es un problema complejo ya que cada niño es un caso peculiar con sus propios ritmos de aprendizaje, sus puntos fuertes y débiles.

Al valorar el rendimiento académico de nuestro grupo de niños a los 4 años de realizar la exploración cognitiva, hallamos que más de un tercio tienen dificultades en poder superar correctamente el curso escolar. Estas cifras son ligeramente superiores a las publicadas por la Generalitat de Catalunya y otros estudios recientes (FEDAIA: *Federació d'entitats d'atenció i educació a la infància i adolescència*) que han abordado el problema del fracaso escolar situándolo entre un 25-30% de los niños en edad escolar.

En nuestro estudio, dos tercios de los niños del PCB tienen dificultades escolares a los 4 años de la exploración neuropsicológica inicial. El bajo rendimiento académico es probable que sea debido a varios factores. Este grupo tienen una mayor incidencia de alteraciones en funciones cognitivas: funciones lingüísticas y funciones ejecutivas, y con más problemas de conducta externalizante.

Las habilidades del lenguaje oral y escrito, las funciones ejecutivas y atencionales son fundamentales para éxito académico. Los trastornos específicos del aprendizaje escolar constituyen un conjunto de problemas que interfieren significativamente en el rendimiento escolar, dificultando el adecuado progreso del niño y la consecución de las metas marcadas en los distintos planes educativos. La prevalencia se sitúa entre el 5 y 15% de la población en edad escolar (Roca, y otros, 2010). Los trastornos de aprendizaje (TA) pueden afectar al lenguaje de forma global, al lenguaje escrito, al cálculo matemático, etc. A veces la dificultad está en la capacidad para prestar atención, organización y planificación. Otras veces la discapacidad está en la esfera de la conducta: dificultad en el control de impulsos y la actividad motriz, o en la destreza motriz y la orientación en el espacio. Muchas de estas habilidades son las que pueden

estar afectadas en los niños con distintos trastornos específicos de aprendizaje (Roca, y otros, 2010). Respecto a los factores causales no se puede apuntar hacia una dirección unívoca, no obstante, se acepta la primacía de factores neurobiológicos en interacción con otros factores, como las oportunidades para aprender, la calidad de la enseñanza, el nivel cultural de su entorno, la implicación de los padres, etc.

A pesar de no tener información sobre la historia clínica de los niños del PCB y de no haber repetido la exploración cognitiva, sugerimos que hay una serie de posibles procesos que subyacen a la relación recíproca entre la falta de atención, dificultades de lenguaje y el bajo rendimiento académico:

1. Un primer ejemplo de esta relación recíproca serían aquellos niños con dificultades globales en la adquisición de los aprendizajes iniciales y que posteriormente pueden presentar sintomatología desatencional en cursos posteriores debido a que las tareas académicas requieren un mayor esfuerzo para ellos.

2. En segundo lugar, la falta de atención temprana puede llevar a un bajo rendimiento académico porque los niños que muestren los primeros síntomas de falta de atención pueden tener dificultades en adquirir habilidades académicas fundamentales que son la base para el éxito académico posterior. Un ejemplo serían los niños con TDAH. Dado su papel central, los déficits en las funciones ejecutivas condicionan ciertos trastornos del neurodesarrollo como el TDAH.

El TDAH no es un trastorno con una única causa. La causa principal es la genética. Las otras causas denominadas causas ambientales se deben a distintas noxas que pueden tener lugar en diversos momentos del desarrollo del niño y potenciar, además, factores genéticos del TDAH. En estudios en los que se comparan niños expuestos e infectados al VIH con niños expuestos pero no infectados han hallado que el TDAH es el trastorno más común en los dos grupos con una prevalencia del 11% y 12% (Gadow, y otros, 2010). En un estudio realizado en EEUU con una muestra de 3.082 en adolescentes entre 8 y 15 años, el grupo de Froehlich encontró una tasa de TDAH del 8,7% para toda la muestra, pero entre los adolescentes que vivían en ambientes socioeconómicos más pobres el porcentaje aumentaba hasta el 11% (Froehlich,

Lanphear, Epstein, Barbaresi, Katusic, & Kahn, 2007). El NSE, ya sea individualmente o en combinación con otros factores ambientales, puede contribuir de alguna manera a la presencia de tasas relativamente altas de psicopatología y también al aumento de la gravedad de la sintomatología (Gadow, y otros, 2010) (Gadow, Angelidou, Chernoff, Williams, Heston, & Nachman, 2012). (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Fundació Sant Joan de Déu coordinador, 2010).

Los problemas de conducta constituyen, junto con las dificultades escolares, la repercusión más común del TDAH. En la literatura, existen diversos estudios que han descrito que los niños con TDAH tenían más problemas de comportamiento que un grupo control en la edad preescolar (DuPaul, McGoey, Eckert, & VanBrakle, 2001) y más dificultades en el lenguaje (Sciberras, y otros, 2014) con un rendimiento cognitivo global más bajo durante los primeros cursos de primaria (Loe, y otros, 2008).

3. En tercer lugar, los TA relacionados con dificultades en el lenguaje (oral y escrito) son la dislexia y el trastorno específico del desarrollo del lenguaje. La dislexia es el TA más frecuente. A pesar de definirse como una dificultad específica en la adquisición de la lecto-escritura, muchos de ellos pueden tener dificultades en el lenguaje oral (Peterson & Pennington, 2015).

Los bajos logros académicos, sumados a la incompreensión y los juicios equivocados sobre la falta de esfuerzo y de pautas educativas familiares llevan a muchos de estos niños y jóvenes con TA a otros problemas de índole emocional. La baja autoestima junto con los malos resultados escolares a menudo les sumergen en un círculo vicioso de difícil orientación y nefastas consecuencias a nivel personal y social.

Otro dato de interés es que este grupo pertenece a un NSE más bajo. Solamente hay un estudio en la literatura referente al rendimiento escolar de los niños expuestos prenatalmente a VIH. Este estudio realizado con 379 niños entre 5 y 13 años expuestos pero no infectados del VIH mostró que los niños con un nivel cognitivo más bajo y dificultades en el rendimiento académico tenían más probabilidades de vivir en hogares con un NSE más bajo y sus madres o cuidadores tenían también un nivel de CI

(cociente intelectual) por debajo de la media (Nozyce, y otros, 2014). En la población general se ha descrito que algunas variables, como puede ser el nivel cognitivo de la madre, prematuridad, edad gestacional y nivel socioeconómico, pueden afectar el funcionamiento cognitivo y académico de los niños (Breslau, Chilcoat, Susser, Matte, Kung-Yee, & Peterson, 2001).

Implicaciones derivadas del estudio

Los resultados del estudio son relevantes tanto para el ámbito médico como para el ámbito educativo. En el ámbito médico, estos resultados nos ofrecen más conocimientos sobre los efectos a largo plazo de la exposición prenatal a VIH o VHC en niños entre 6 y 8 años de edad mostrando una ausencia de relación entre exposición y rendimiento cognitivo o académico. En conjunto, estos resultados apoyan la seguridad del uso de ARV durante el embarazo y el periodo neonatal. En el ámbito educativo, la identificación de los factores de riesgo que repercuten en el desarrollo cognitivo y en el rendimiento académico es crucial y permitiría la inclusión de éstos niños en programas especiales para poder minimizar o impedir los problemas en la edad escolar estableciendo objetivos terapéuticos y educativos más específicos. Los programas de intervención se basarían en la intervención directa sobre el niño, dirigidos a mejorar los aspectos lingüísticos y de FE, y en la psicoeducación a los padres o cuidadores mediante pautas para el manejo de la conducta y estrategias para apoyar el proceso de enseñanza/aprendizaje de sus hijos.

A medida que esta población vaya creciendo, se necesita continuar con más investigación para examinar la relación entre la exposición a diferentes infecciones, los factores psicosociales relacionados, y el funcionamiento neuropsicológico tratando de aclarar dominios cognitivos específicos que puedan ser más sensibles entre los adolescentes e implementar/desarrollar programas específicos educativos en cada etapa escolar. Es importante realizar controles neuropsicológicos de estos pacientes.

No obstante, la comparación de las variables cognitivas entre los tres grupos (PCB, PCM y PCA) nos permitiría reducir la amplia batería inicial. A continuación presentamos la propuesta para la exploración neuropsicológica breve con un tiempo de duración estimado de 1 hora y 30 minutos. Debido a que algunas pruebas no pueden ser administradas más allá de los 10 años, algunas de ellas han sido sustituidas por otras que son las equivalentes a partir de esta edad.

Tabla 35. Propuesta de exploración neuropsicológica reducida

Propuesta de exploración neuropsicológica reducida
LENGUAJE
Vocabulario WISC-IV
Peabody
Denominación K.BIT
CEG. Comprensión de estructuras gramaticales
VISOCONSTRUCCIÓN
FCR
FUNCIONES EJECUTIVAS
<i>Control atencional</i>
CPT III (Continuous performance test III)..
<i>Establecimiento de objetivos</i>
Planificación FCR
FAS
Conceptos WISC-IV
Matrices WISC-IV
<i>Flexibilidad cognitiva</i>
Letras y números WISC-IV
Aritmética WISC-IV
<i>Procesamiento de la información</i>
Claves WISC-IV
VELOCIDAD MOTRIZ
Purdue pegboard mano no dominante

Otra aportación de nuestro estudio es la descripción de un modelo para proporcionar una representación integrada de las funciones cognitivas junto con los factores internos y externos que contribuyen al rendimiento académico. En la **Figura 9**, presentamos el marco conceptual propuesto.

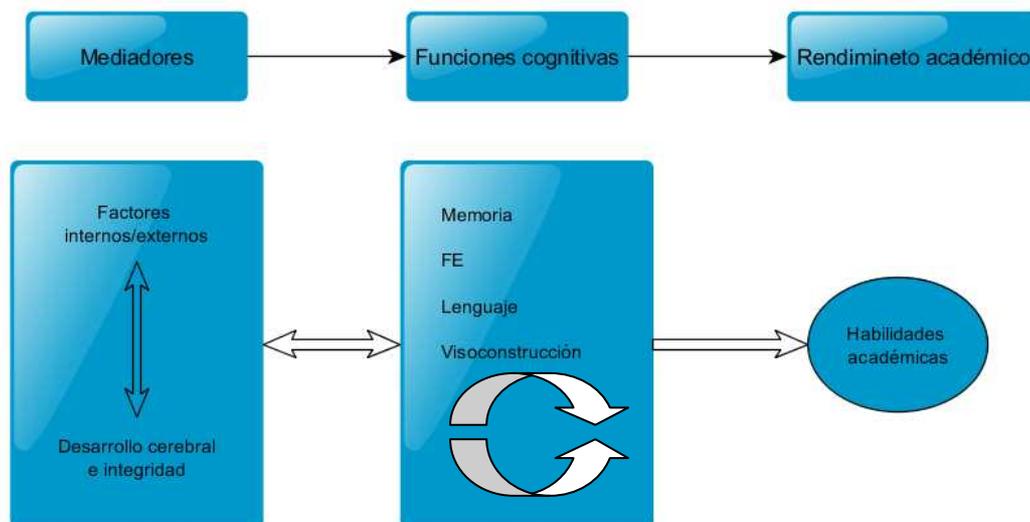


Figura 9. Modelo socio-cognitivo del rendimiento académico

El modelo propuesto asume que el rendimiento académico depende de la maduración normal del cerebro, la cognición y de la conducta dentro de un contexto socio-cultural (un enfoque biopsicosocial).

El primer componente del modelo incluye dos factores mediadores que tienen la capacidad de modificar el rendimiento académico. Los factores internos se refieren a las características de un individuo, tales como el temperamento, que pueden influir en la manera como un niño/adolescente afronta las dificultades que pueda tener ante un fracaso escolar. Los factores externos se refieren a las variables del contexto socio-

cultural como pueden ser el entorno familiar, el NSE, la cultura....El principal mediador del modelo es el desarrollo y la integridad del cerebro. Así pues, hemos de tener en cuenta en este apartado que los trastornos específicos de aprendizaje, trastornos del neurodesarrollo y trastornos psiquiátricos, por mencionar algunos, pueden alterar las bases neuronales funcionales.

El segundo componente del modelo detalla el conjunto de las funciones cognitivas que son necesarias para tener un buen rendimiento académico.

Los componentes del modelo interactúan de forma dinámica. Los factores internos y externos interactúan bidireccionalmente con el progresivo desarrollo del cerebro para que las funciones cognitivas vayan emergiendo. El impacto de los diferentes factores podría tener un efecto acumulativo repercutiendo en el rendimiento académico. Desde un punto de vista clínico, este modelo proporciona una base para la comprensión de los componentes biopsicosociales que pueden contribuir al éxito del rendimiento académico.

Limitaciones

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones. Puede haberse producido un sesgo de selección debido a que los niños expuestos prenatalmente al VIH pero no infectados requieren controles evolutivos a largo plazo que no los requieren los niños expuestos prenatalmente al VHC no infectados. El seguimiento de estos niños queda acotado a los dos años de edad y muchos de ellos se han perdido en el seguimiento.

En nuestro estudio no recogimos datos sobre la capacidad del cuidador ni el estado de salud mental ni física, acontecimientos estresantes recientes en el hogar o el estado de salud de otros niños en el hogar porque no fue uno de los objetivos iniciales de la investigación. Estos factores pueden influir en la función neurocognitiva (Mellins et al., 2008).

En el futuro, estudios funcionales de neuroimagen avanzada como las que se están empezando a desarrollar en el proyecto del conectoma humano, podría dar más información sobre circuitos cerebrales en esta población de niños.

VI. Conclusiones

En relación a los objetivos planteados y en función de los resultados obtenidos, se derivan las siguientes conclusiones:

Objetivo principal 1: Describir el funcionamiento cognitivo y conductual global en una población de niños sanos expuestos prenatalmente a VIH o VHC a los 6-8 años:

1. La mayoría de los niños no infectados pero expuestos prenatalmente al Virus de la inmunodeficiencia humana o al Virus de la Hepatitis C presentan un nivel de inteligencia general dentro del rango de la normalidad.
2. Las funciones cognitivas específicas más frecuentemente alteradas fueron las funciones ejecutivas y las funciones lingüísticas.
3. Se han evidenciado problemas emocionales y conductuales leves en el conjunto de niños no infectados pero expuestos prenatalmente al Virus de la inmunodeficiencia humana o al Virus de la Hepatitis C.

Objetivo principal 2: Determinar el impacto del funcionamiento neuropsicológico en el rendimiento escolar cuatro años después de la valoración neuropsicológica.

4. Un tercio de los niños expuestos prenatalmente al Virus de la inmunodeficiencia humana o al Virus de la Hepatitis C tienen dificultades en el rendimiento académico a los 4 años de la exploración neuropsicológica.

Objetivo secundario 1: Definir y describir los diferentes perfiles neuropsicológicos de la población estudiada.

5. Los niños expuestos prenatalmente al Virus de la inmunodeficiencia humana o al Virus de la Hepatitis C de nuestra población se distribuyen según el perfil neuropsicológico en tres grupos: un grupo con puntuaciones en la franja alta de la normalidad (PCA) con puntuaciones homogéneas entre las diversas funciones cognitivas, otro grupo con puntuaciones en la

franja media de la normalidad (PCM) con un perfil también muy homogéneo y un tercer grupo con puntuaciones en la franja baja de la normalidad (PCB) pero con un perfil heterogéneo presentando debilidades en las funciones ejecutivas, en el lenguaje y más problemas de conducta

6. En nuestra muestra de estudio las funciones ejecutivas no pueden considerarse un factor unitario e incorporan los cuatro factores (control atencional, flexibilidad cognitiva, establecimiento de objetivos y velocidad de procesamiento) independientes pero altamente correlacionados siguiendo el modelo propuesto por Anderson (Anderson P. ,2002).

Objetivo secundario 2: Evaluar la asociación de las variables relacionadas con la gestación y nacimiento (edad gestacional, peso al nacimiento, abuso de sustancias durante el embarazo y exposición a fármacos ARV), las variables socioeconómicas y sociodemográficas con los diferentes perfiles neuropsicológicos descritos en la población de estudio.

7. La exposición prenatal y en el periodo neonatal a los fármacos antirretrovirales para evitar la transmisión vertical no es un factor de riesgo de pertenecer al perfil cognitivo bajo (PCB).
8. La exposición a tóxicos durante la gestación tampoco es un factor de riesgo de pertenecer al perfil cognitivo bajo (PCB).
9. Los niños de nuestra población nacidos antes de la 37 semana de gestación y los niños nacidos con menos de 2500 gr no tienen más riesgo de pertenecer al perfil cognitivo bajo (PCB).
10. Una situación socioeconómica baja es un factor de riesgo de pertenecer al perfil cognitivo bajo (PCB) presentando dificultades en funciones cognitivas específicas como son el lenguaje y las funciones ejecutivas, además de problemas de conducta externalizante y más dificultades en el rendimiento académico

Objetivo secundario 3: Conocer el rendimiento escolar de cada uno de los diferentes perfiles neuropsicológicos de la población estudiada cuatro años después de la valoración neuropsicológica.

11. A los cuatro años de la exploración neuropsicológica, el 10% de los niños del perfil cognitivo alto (PCA), el 34% de los niños del perfil cognitivo medio (PCM) y el 68% de los niños del perfil cognitivo bajo (PCB) tienen dificultades en el rendimiento académico.
12. La probabilidad de tener dificultades escolares a los 4 años es significativamente diferente según el clúster de pertenencia del niño. La probabilidad es de cero para los niños del perfil cognitivo alto (PCA), del 7% en los niños del perfil cognitivo medio (PCM) pero se dispara hasta el 30% en los del perfil cognitivo bajo (PCB).

VII. Bibliografía

- Aanes, S., Bjuland, K. J., Skranes, J., & Lohaugen, G. C. (2015). Memory function and hippocampal volumes in preterm born very-low-birth-weight (VLBW) young adults. *Neuroimage*, *105*, 76-83.
- Accornero, V. H., Anthony, J. C., Morrow, C. E., Xue, L., Mansoor, E., Johnson, A. L., y otros. (2011). Estimated effect of prenatal cocaine exposure on examiner-rated behavior at age 7 years. *Neurotoxicology and Teratology*, *33*(3), 370-378.
- Achenbach, T. M., & Edelbrock, C. S. (1978). The classification of child psychopathology: a review and analysis of empirical efforts. *Psychological Bulletin*, *85*(6), 1275-1301.
- Achenbach, T., & Rescorla, L. (2001). *Manual for the ASEBA: Forms&Profiles*. Burlington VT: University of Vermont. Adaptado por la Unidad de Epidemiología y Diagnóstico Psicopatología del Desarrollo de la Universitat Autònoma de Barcelona. (<http://www.ued.uab.es>).
- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behavior. *Nature Reviews. Neuroscience*, *4*(3), 165-178.
- Aldrovandi, G. M., Chu, C., Shearer, W. T., Li, D., Walter, J., Thompson, B., y otros. (2009). Antiretroviral exposure and lymphocyte mtDNA content among uninfected infants of HIV-1-infected womwn. *Pediatrics*, *124*(6), e1189-1197.
- Alimenti, A., Forbes, J., Oberlander, T., Money, M., Grunau, R., & Papsdorf, M. (2006). A prospective controlled study of neurodevelopment in HIV-Uninfected children exposed to combination antiretroviral drugs in pregnancy. *Pediatrics*, *118*, 1139-45.
- Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychology*, *8*(2), 71-82.
- Anderson, P., Anderson, V., & Lajoie, G. (1996). The Tower of London Test: Validation and standardization for pediatric populations. *The Clinical Neuropsychologist*, *10*, 54-65.
- Anderson, V. A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Mikiewicz, Q. (2002). Relationships between cognitive and behavioral measures of executive function in children with brain disease. *Child Neuropsychology*, *8*(4), 231-240.
- Anderson, V. A., Spencer-Smith, M. M., Coleman, L., Anderson, P. J., Greenham, M., Jacobs, R., y otros. (2014). Predicting neurocognitive and behavioural outcome after early brain insult. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *56*(4), 329-336.

- Anderson, V., & Catroppa, C. (2005). Functional plasticity or vulnerability after early brain injury. *Pediatrics*, *116*(6), 1374-1382.
- Anderson, V., & Ylvisaker, M. (2009). Executive functions and the frontal lobes: Themes for child development, brain insult and rehabilitation. *Developmental Neurorehabilitation*, *12*, 253-254.
- Anderson, V., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Catroppa, C. (2001). Development of Executive Functions through late childhood and adolescence in an Australian Sample. *Development Neuropsychology*, *20*(1), 385-406.
- Anderson, V., Northam, E., Hendy, J., & Wrennall, J. (2001). *Pediatric neuropsychology: a clinical approach*. London: Psychology Press.
- Anderson, V., Spencer-Smith, M., & Wood, A. (2011). Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult. *Brain*, *134*, 2197-2221.
- Anderson, V., Spencer-Smith, M., Leventer, R., Coleman, L., Anderson, P., Williams, J., y otros. (2009). Childhood brain insult: can age at insult help us predict outcome? *Brain*, *132*, 45-56.
- Ardila, A., Rosselli, M., Matute, E., & Guajardo, G. (2005). The influence of the parents' educational level on the development of executive functions. *Developmental Neuropsychology*, *28*, 539-560.
- Atkinson, J., & Braddick, O. (2007). Visual and visuocognitive development in children born very prematurely. *Progress in Brain Research*, *164*, 123-149.
- Aylward, G. P. (2014). Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, *35*(6), 394-407.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in cognitive Sciences*, *4*, 417-423.
- Baddeley, A. D. (1996). Exploring the central executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *49*, 5-28.
- Bandstra, E. S., Morrow, C. E., Anthony, J. C., Churchill, S. S., Chitwood, D. C., Steele, B. W., y otros. (2001). Intrauterine growth of full-term infants: impact of prenatal cocaine exposure. *Pediatrics*, *108*(6), 1309-1319.
- Bandstra, E. S., Morrow, C. E., Vogel, A. L., Fifer, R. C., Ofir, A. Y., Dausa, A. T., y otros. (2002). Longitudinal influence of prenatal cocaine exposure on child language functioning. *Neurotoxicology and Teratology*, *24*(3), 297-308.

- Barkley, R. A. (1996). Linkages between attention and executive functions. En G. R. Lyon, & N. A. Krasnegor, *Attention, memory and executive function* (págs. 307-325). Baltimore: Paul H. Brookes Publishing.
- Baron, I., Ericsson, K., Ahronovich, M., Baker, R., & Litman, F. (2011). Cognitive deficit in preschoolers born late preterm. *Early Human Development, 87*, 115-119.
- Barret, B., Tardieu, M., Rustin, P., Lacroix, C., Chabrol, B., Desquerre, I., y otros. (2003). Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS, 17*(12), 1769-1785.
- Bates, E., Reilly, J., Wulfeck, B., Dronkers, N., Opie, M., Fenson, J., y otros. (2001). Differential effects of unilateral lesions on language production in children and adults. *Brain Language, 79*(2), 223-265.
- Bauer, P. J. (1996). What do infants recall of their lives? Memory for specific events by one to two years-olds. *American Psychologist, 51*(1), 29-41.
- Bauman, L. J., Silver, E. J., Draimin, B. H., & Hudis, J. (2007). Children of mothers with HIV/AIDS: unmet needs for mental health services. *Pediatrics, 120*(5), 1147-1148.
- Bayless, S., & Stevenson, J. (2006). Executive functions in school-age children born very prematurely. *Early Human Development, 83*(4), 247-254.
- Beauchamp, M. H., & Anderson, V. (2010). SOCIAL: An integrative framework for the development of social skills. *Psychological Bulletin, 136*(1), 39-64.
- Beery, K., & Beery, N. A. (2006). *Prueba Beery-Buktenica del desarrollo de la integración visomotriz*. Pearson.
- Benedet, M., Alejandre, M., & Pamos, A. (2001). *TAVECI. Test de aprendizaje verbal España-Complutense infantil*. Madrid: TEA ediciones.
- Benova, L., Mohamoud, Y. A., Calvert, C., & Abu-Raddad, L. J. (2014). Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases, 59*(6), 765-773.
- Berk, L. E. (2003). Language development. En L. E. Berk, *Child Development* (págs. 352-391). Boston: Allyn & Bacon.
- Blanche, S., Tardieu, M., Rustin, P., Slama, A., Barret, B., Firtion, G., y otros. (1999). Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet, 25*(354), 1084-1089.

- Blanchette, N., Smith, M. L., Fernandes-Penney, A., King, S., & Read, S. (2001). Cognitive and motor development in children vertically transmitted HIV infection. *Brain and Cognition*, 46((1-2)), 50-53.
- Böhm, B., Smedler, A. C., & Forssberg, H. (2004). Impulse control, working memory and others executive functions in preterm children when starting school. *Paediatrica*, 93, 1363-1371.
- Boyle, H. M., Miskovic, V., Van, L. R., Duncan, L., Schmidt, L. A., Hoult, L., y otros. (2011). Psychopathology in young adults born at extremely low birth weight. *Psychological Medicine*, 41(8), 1763-1774.
- Brackis-Cott, E., Kang, E., Dolezal, C., Abrams, E. J., & Mellins, C. A. (2009). The impact of perinatal HIV infection on older school-aged children's and adolescents' receptive languages and word recognition skills. *AIDS Patient Care and STDs*, 23(6), 415-421.
- Bradley, R. H., Conyn, M., Mcdoo, H. P., & Coll, C. G. (2001). The home environments of children in the United States part II:relations with behavioral development through age thirteen. *Child Development*, 72(6), 1868-1886.
- Breslau, N., Chilcoat, H. D., Susser, E. S., Matte, T., Kung-Yee, L., & Peterson, E. L. (2001). Stability and change in children's intelligence quotient scores in comparison of two socioeconomically disparate communities. *American Journal of Epidemiology*, 154, 711-717.
- Brinkman, K., ter Hofstede, H., Burger, D., Smeitink, J., & Koopmans, P. (1998). Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS*, 12, 1735-1744.
- Bromley, R., Mawer, G., Clayton-Smith, J., & Baker, G. A. (2008). On behalf of the Liverpool and Manchester neurodevelopment group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*, 71, 1923-1924.
- Bromley, R., Mawer, G., Love, J., et al, Kelly, J., McEwan, L., y otros. (2010). Early cognitive development in children born to womwn with epilepsy: A prospective report. *Epilepsia*, 53(8), 2058-2065.
- Buss, R. R., Sun, W., & Oppenheim, R. W. (2006). Adaptive roles of programmed cell death during nervous system development. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 1-35.
- Butcher, P. R., Bouma, A., Stremmelaar, E. F., Bos, A. F., Smithson, M., & Van Braeckel, K. N. (2012). Visuospatial perception in children born preterm with no major neurological disorders. *Neuropsychology*, 26(6), 723-734.

- Casey, B. J., Galvan, A., & Hare, T. A. (2005). Changes in cerebral functional organization during cognitive development. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 239-244.
- Catroppa, C., Anderson, V., & Stargatt, R. (1999). A prospective analysis of the recovery of attention following pediatric head injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5(1), 48-57.
- Cayre, M., Canoll, P., & Goldman, J. E. (2009). Cell migration in the normal and pathological postnatal mammalian brain. *Progress in Neurobiology*, 88(1), 41-63.
- CEESCAT. (2005). *Sistema integrat de Vigilància epidemiològica del SIDA/VIH/ITS a Catalunya (SIVES)*. Informe anual, Departament de salut, Barcelona.
- Chasnoff, I. J., Wells, A. M., Telford, E., Schmidt, C., & Messer, G. (2010). Neurodevelopmental functioning in children with FAS, pFAS and ARND. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 31(3), 192-201.
- Chavkin, W. (2001). Cocaine and pregnancy time to look at the evidence. *JAMA*, 285, 1626-28.
- Christensen, D. L., Schieve, L. A., Devine, O., & Drews-Botsch, C. (2014). Socioeconomic status, child enrichment factors and cognitive performance among preschool-age children: Results from the Follow-Up of Growth and Development Experiences study. *Research in development disabilities*, 35, 1789-1801.
- Chugani, H. T. (1998). A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Preventive Medicine*, 27(2), 184-188.
- Cimadevilla, J. M., Roldán, L., París, M., Arnedo, M., & Roldán, S. (2014). Spatial learning in a virtual reality-based task is altered in very preterm children. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(9), 1002-1008.
- Clancy, B., Darlington, R. B., & Finlay, B. L. (2001). Translating development time across mammalian species. *Neurosciences*, 31(3), 113-119.
- Cohen, M. J., Meador, K. J., Browning, N., May, R., Baker, G. A., Clayton-Smith, J., y otros. (2013). Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy and Behavior*, 29(2), 308-315.
- Cooper, E., Chaurat, M., Mofenson, L., Hanson, I. C., Pitt, J., Diaz, C., y otros. (2002). Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1

- infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 29, 484-494.
- Cornelius, M. D., Ryan, C. M., Day, N. L., Goldschmidt, L., & Wilford, J. A. (2001). Prenatal tobacco effects on neuropsychological outcomes among preadolescents. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 22(4), 217-225.
- Côte, H. C., Raboud, J., Bitnun, A., Alimenti, A., Money, D. M., Maan, E., y otros. (2008). Perinatal exposure to antiretroviral therapy is associated with increased blood mitochondrial DNAL levels and decreased mitochondrial gene expression in infants. *The Journal of Infectious Diseases*, 198(6), 851-859.
- Cowan, W. M. (1979). The development of the brain. *Scientific American*, 241, 113-133.
- Crespo-Eguíllez, N., Narbona, J., Peralta, F., & Reparaz, R. (2006). Medida de la atención sostenida y del control de la impulsividad en niños: nueva modalidad de aplicación del test de percepción de diferencias "CARAS". *Infancia y aprendizaje*(29), 219-232.
- Crocker, N., Vaurio, L., Riley, E. P., & Mattson, S. N. (2011). Comparison of verbal learning and memory in children with heavy prenatal alcohol exposure or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35(6), 1114-1121.
- Culnane, M., Fowler, M., Lee, S. S., McSherry, G., Brady, M., O'Donnell, K., y otros. (1999). Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. *JAMA*, 13(281), 151-157.
- Davis-Kean, P. E. (2005). The influence of parent education and family income on child achievement: the indirect role of parental expectations and the home environment. *Journal of Family Psychology*, 19, 294-304.
- Del Giudice, E., Grossi, D., Angelini, R., Crisanti, A., Latte, F., Fragasi, N., y otros. (2000). Spatial cognition in children. Development of drawing-related (visuospatial and constructional) abilities in preschool and early school years. *Brain and Development*, 22, 362-367.
- Della Salla, S., Gray, C., Spinnler, H., & Trivelli, C. (1998). Frontal lobe functioning in man: The riddle revisited. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13(8), 663-682.
- Deng, W., Pleasure, J., & Pleasure, D. (2008). Progress in periventricular leukomalacia. *Archives of Neurology*, 65, 1291-1295.

- Diav-Citrin, O. (2011). Prenatal exposure associated with neurodevelopmental delay and disabilities. *Developmental Disabilities Research Reviews, 17*, 71-84.
- Duncan, G. J., Yeung, W. J., Brooks-Gunn, J., & Smirth, J. R. (1998). How much does childhood poverty affect the life chances of children. *American Sociological Review, 63*, 406-423.
- Duncan, J. (1995). Attention, intelligence, and the frontal lobe. En M. S. Gazzaniga, *The cognitive neurosciences* (págs. 721-733). Cambridge: MIT Press.
- Dunn, L. I., Dunn, L., & Arribas, D. (2006). *Peabody, Test de vocabulario en imágenes*. Madrid: TEA Ediciones.
- DuPaul, G. J., McGoey, K. E., Eckert, T. L., & VanBrakle, J. (2001). Preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impairments in behavioral, social, and school functioning. *Journal of American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 40*(5), 508-515.
- Ernst, M., Moolchan, E. T., & Robinson, M. L. (2001). Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 40*(6), 630-641.
- Escalona, S. (1982). Babies at double hazard: early development of babies at biological and social risk. *Pediatrics, 70*, 670-676.
- Espy, K. (2004). Using developmental cognitive and neuroscience approaches to understand executive control in young children. *Developmental Neuropsychology, 26*.
- Espy, K., Kaufmann, P., Glisky, M., & McDiarmid, M. (2001). New procedure to assess executive functions in preschool children. *The Clinical Neuropsychologist, 15*(4), 546-558.
- European Collaborative Study. (2003). Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV infected women. *Journal of Deficiency Syndrome, 32*, 380-387.
- Everts, R., Lidzba, K., Wilke, M., Kiefer, C., Mordasini, M., Schroth, G., y otros. (2009). Strengthening of laterality of verbal and visuospatial functions during childhood and adolescence. *Human Brain Mapping, 30*, 473-483.
- Evrard, S. G. (2010). Criterios diagnósticos del síndrome alcohólico fetal y los trastornos del espectro del alcoholismo fetal. *Archivos Argentinos de Pediatría, 108*, 61-67.

- Fantie, B., & Kolb, B. (1993). Functional consequences of trasplantation of frontal neocortex vary with age of donor tissue and behavioral task. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 5(2), 141-149.
- Farah, M. J., Shera, D. M., Savage, J. H., Betancourt, L., Gianetta, J. M., Brodsky, N. L., y otros. (2006). Childhood poverty specific associations with neurocognitive development. *Brain Research*, 1110(1), 166-174.
- Fernández-Mayoralas, D. M., Fernández-Jaén, A., Muñoz-Jareño, N., Calleja Pérez, B., & Arroyo-González, R. (2010). Fetal alcohol syndrome, Tourette syndrome and hyperactivity in nine adopted children. *Pediatric Neurology*, 43(2), 110-116.
- Fortuny, C., & Noguera, A. (2013). Infección por VIH en la edad pediátrica. En J. M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczar, & J. M. Miro, *Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento*. Editorial Antares.
- Fox, S. E., Levitt, P., & Nelson, C. A. (2010). How the timing and quality of early experiences influence the development of brain architecture. *Child Development*, 81(1), 28-40.
- Froehlich, T. E., Lanphear, B. P., Epstein, J. N., Barbaresi, W. J., Katusic, S. K., & Kahn, R. S. (2007). Prevalence, recognition and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of US children. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 161(9), 857-864.
- Gadow, K. D., Angelidou, K., Chernoff, M., Williams, P. L., Heston, J., & Nachman, S. (2012). Longitudinal study of emerging mental health concerns in youth perinatally infected with HIV and peer comparisons. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 33(6), 456-468.
- Gadow, K. D., Chernoff, M., Williams, P. L., Brouwers, P., Morse, E., Heston, J., y otros. (2010). Co-occurring psychiatric symptoms in children perinatally infected with HIV and peer comparison sample. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 31(2), 116-128.
- Gibb, D. M., Goodall, R. L., Dunn, D. T., Healy, M., Neave, P., Cafferkey, M., y otros. (2000). Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence of preventable peripartum transmission. *Lancet*, 356(9233), 904-907.
- Giedd, J. N. (2004). Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 77-85.
- Giedd, J. N., Vaituzis, A. C., Hamburger, S. D., Lange, N., Rajapakse, J. C., Kaysen, D., y otros. (1996). Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and

- hippocampus in normal human development: ages 4-18 years. *Journal of Comparative Neurology*, 366(2), 223-230.
- Ginstfeldt, T., & Emanuelson, I. (2010). An overview of attention deficits after paediatric traumatic . *Brain Injury*, 24, 1123-1134.
- Giza, C. C., & Prins, M. L. (2006). Is being plastic really fantastic? Mechanisms of altered plasticity after development traumatic injury. *Developmental Neuroscience*, 28((4-5)), 364-379.
- Giza, C. C., Griesbach, G. S., & Hovda, D. A. (2005). Experience-dependent behavioral plasticity is disturbed following traumatic injury to the immature brain. *Behavioral Brain Research*, 157(1), 11-22.
- Goddeeris, J. H., Saigal, S., Boyle, M. H., Paneth, N., Streiner, D. L., & Stoskopf, B. (2010). Economic outcomes in young adulthood for extremely low birth weight survivors. *Pediatrics*, 126(5), e1102-1108.
- Goldman-Rakic, P. S. (1987). Development of cortical circuitry and cognitive function. *Child Development*, 58(3), 601-622.
- Gómez, C., Archila, M., Rugeles, C., Carrizosa, J., Rugeles, M., & Cornejo, J. (2009). Estudio prospectivo comparativo sobre el desarrollo psicomotor de niños nacidos de madres positivas para el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 no infectados. *Rev Neurol*, 48, 287-91.
- Goswami, U., & Brown, A. (1998). Higher-order structure and relational reasoning: contrasting analogical and thematic relations. *Cognition*, 36, 207-226.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Fundació Sant Joan de Déu coordinador. (2010). *Guia de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en niños y Adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad*. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya.
- Hackman, D. A., & Farah, M. J. (2008). Socioeconomic status and the developing brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 13, 65-73.
- Hanten, G., Cook, L., Orsten, K., Chapman, S. B., Li, X., Wilde, E. A., y otros. (2011). Effects of traumatic brain injury on a virtual reality social problem solving task and relations to cortical thickness in adolescence. *Neuropsychologia*, 49(3), 486-497.

- Hernández-Muela, S., Mulas, F., & Mattos, L. (2004). Plasticidad neuronal funcional. *Revista de neurología*, 38(Supl 1), S58-S68.
- Herschkowitz, N. (1988). Brain development in the fetus, neonate and infant. *Biology of the Neonate*, 54(1), 1-19.
- Hoff Esbjorn, B., Hansen, B. M., Greisen, G., & Mortensen, E. L. (2006). Intellectual development in a Danish cohort of prematurely born preschool children: specific or general difficulties. *Journal of Developmental and Behavioural Pediatrics*, 27(6), 477-484.
- Hoff, E. (2003). The specificity of environmental influence: Socioeconomic status affects early development via maternal speech. *Child Development*, 74, 1368-1378.
- Hu, L., & Bentler, P. M. (1998). Fit indices in covariance structure modeling: Sensitivity to underparameterized model misspecification. *Psychological Methods*(3), 424-453.
- Hudspeth, W., & Pribram, K. (1990). Stages of brain and cognitive maturation. *Journal of Educational Psychology*, 82, 881-884.
- Huijbregts, S. C., Gassió, R., & Campistol, J. (2013). Executive functioning in context: Relevance for treatment and monitoring of phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 110, S25-30.
- Huizinga, M., Dolan, C., & Van der Molen, M. (2006). Neural basis of executive function development during childhood and adolescence. A review. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 5(3), 176-184.
- Huizink, A., & Mulder, E. (2006). Maternal smoking drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 30(1), 24-41.
- Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex developmental changes and effects of aging. *Brain Research*, 163, 195-205.
- Huttenlocher, P. R. (1990). Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia*, 28, 517-527.
- Huttenlocher, P. R. (1994). Synaptogenesis in human cerebral cortex. En G. Dawson, & K. Fisher, *Human behavior and the developing brain* (págs. 137-152). New York: Guilford Press.

- Ioannidis, J., Abrams, E., Ammann, A., Bulterys, M., Goedert, J., Gray, L., y otros. (2001). Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/ml. *The Journal of Infectious Diseases*, 183(4), 539-545.
- Jambaqué, I., Pinabiaux, C., & Lassonde, M. (2013). Cognitive disorders in pediatric epilepsy. *Handbook of Clinical Neurology*, 111, 691-695.
- Jhaveri, R., & Swamy, G. K. (2014). Hepatitis C virus in pregnancy and early childhood: current understanding and knowledge deficits. *Journal of the Pediatrics Infectious Diseases Society*, 3((Suppl 1)), S13-S18.
- Johnson, M. H. (1998). The neural basis of cognitive development. En W. Damon, D. Kuhn, & R. Siegler, *Handbook of child psychology* (Vol. 2, págs. 1-49). New York: John Wiley & Sons Inc.
- Johnson, S., & Wolke, D. (2013). Behavioural outcomes and psychopathology during adolescence. *Early Human development*, 89(4), 199-207.
- Johnson, S., Wolke, D., Hennessey, E., & Marlow, N. (2011). Educational outcomes in extremely preterm children: neuropsychological correlates and predictors of attainment. *Developmental Neuropsychology*, 36(1), 74-95.
- Johnston, M. V. (2009). Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15(2), 94-101.
- Kail, R. V., & Ferrer, E. (2007). Processing speed in childhood and adolescence: Longitudinal model for examining developmental change. *Child Development*, 78, 1760-1770.
- Kaufman, A., & Kaufman, N. (2006). *K-BIT, Test breve de inteligencia de Kaufman*. Madrid: TEA Ediciones.
- Kelly, T. P. (2000). The development of executive function in school-aged children. *Clinical Neuropsychological Assessment*, 1, 38-55.
- Kerr, S. J., Puthanakit, T., Vibol, U., Aurrpibul, L., Vonthanak, S., Kosalaraksa, P., y otros. (2014). Neurodevelopmental outcomes in HIV-exposed-uninfected children versus those not exposed to HIV. *AIDS Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV*, 26(11), 1327-1335.
- Kesler, S. R., Reiss, A. L., Vohr, B., Watson, C., Schneider, K. C., Katz, K. H., y otros. (2008). Brain volume reductions within multiple cognitive systems in male preterm children at age twelve. *Journal of Pediatrics*, 152, 513-520.

- Kinney, H. C. (2006). The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Seminars in Perinatology*, 30(2), 81-88.
- Kirk, S., McCarthy, J., & Kirk, W. (2004). *ITPA, Test Illinois de aptitudes psicolingüísticas*. Madrid: TEA Ediciones.
- Klenberg, L., Korkman, M., & Lahti-Nuutila, P. (2001). Differential development of attention and executive functions in 3 to 12 year old Finnish children. *Developmental Neuropsychology*, 20, 407-428.
- Kodituwakku, P. W. (2009). Neurocognitive profile in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15(3), 218-224.
- Kolb, B. (1995). *Brain plasticity and behavior*. Philadelphia: Lawrence Erlbaum Associates.
- Kolb, B., & Gibb, R. (1993). Possible anatomical basis of recovery of function after neonatal frontal lesions in rats. *Behavioral Neuroscience*, 107(5), 799-811.
- Kolb, B., & Wishaw, I. Q. (2006). *Neuropsicología humana*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Kolb, B., Gibb, R., & Gorny, G. (2000). Cortical plasticity and the development of behavior after early frontal cortical injury. *Developmental Neuropsychology*, 18(3), 423-444.
- Kolb, B., Monfils, M., & Sherrin, N. (2008). Recovery from frontal cortical injury during development. En V. Anderson, R. Jacobs, & P. Anderson, *Executive function and the frontal lobes: a lifespan approach* (págs. 81-104). New York: Psychology Press.
- Koles, Z. J., Lind, J. C., & Flor-Henry, P. (2010). Gender differences in brain functional organization during verbal and spatial cognitive challenges. 23(2), 199-204.
- Krikorian, R., & Bartok, J. A. (1998). Developmental data for the Porteus Maze Test. *Clinical Neuropsychologist*, 12(3), 305-310.
- Lambers, D. S., & Clark, K. E. (1996). The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Seminars in Perinatology*, 20(2), 115-126.
- Landgren, M., Svensson, L., Strömblad, K., & Andersson Grönlund, M. (2010). Prenatal alcohol exposure and neurodevelopmental disorders in children adopted from eastern Europe. *Pediatrics*, 125(5), e1178-1185.
- Lanza, S. T., Tan, X., & Bray, B. C. (2013). Latent class analysis with distal outcomes: A flexible model approach. *Structural Equation Modeling*, 20, 1-26.

- Le Doare, K., Bland, R., & Newell, M. L. (2012). Neurodevelopment in children born to HIV-infected mothers by infection and treatment status. *Pediatrics*, *130*, e1326-e1344.
- Lester, B. M., & Lagasse, L. L. (2010). Children of addicted women. *Journal of Addictive Diseases*, *29*(2), 259-276.
- Leventer, R. J., Phelan, E. M., Coleman, L. T., Kean, M. J., Jackson, G. D., & Harvey, A. S. (1999). Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood. *Neurology*, *53*(4), 715-722.
- Leveresen, K. T., Sommerfelt, K., Ronnestad, A., Kaaresen, P. I., Farstad, T., Skranes, J., y otros. (2011). Prediction of neurodevelopmental and sensory outcome at 5 years in Norwegian children born extremely preterm. *Pediatrics*, *127*(3), e630-638.
- Levin, E., & Slotkin, T. (1998). Developmental neurotoxicity of nicotine. En W. Slikker, & L. W. Chang, *Handbook of Developmental Neurotoxicity* (págs. 587-615). New York: Academic Press.
- Levin, H., Culhane, K., Hartmann, J., Evankovich, K., Mattson, A., Harward, H., y otros. (1991). Developmental changes in performance on tests of purported frontal lobe functioning. *Developmental Neuropsychology*, *7*, 377-395.
- Lewis, B. A., Kirchner, H. L., Short, E., Minnes, S., Weishampel, P., Satayathum, S., y otros. (2007). Prenatal cocaine and tobacco effects on children's language trajectories. *Pediatrics*, *120*(1), e78-85.
- Lewis, B. A., Minnes, S., Short, E. J., Weishampel, P., Satayathum, S., Min, M. O., y otros. (s.f.). The effects of prenatal cocaine in language development at 10 years of age. *Neurotoxicology and Teratology*, *33*(1), 17-24.
- Lezak, M. (1982). The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology*, *17*, 281-297.
- Liegeois, F., Connelly, A., Cross, H., Boyd, S., Vargha-Khadem, F., & Baldewag, T. (2004). Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study. *Brain*, *127*, 1229-1236.
- Lindsey, K., Malee, K., Brouwers, P., & Hughes, M. (2007). Neurodevelopmental functioning in HIV-infected infants and young children before and after the introduction of protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics*, *119*, 681-693.
- Lipina, S. J., & Posner, M. I. (2012). The impact of poverty on the development of brain networks. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*.

- Liu, Y., Balaraman, Y., Wang, G., Nephew, K. P., & Zhou, F. C. (2009). Alcohol exposure alters DNA methylation profiles in mouse embryos at early neurulation. *Epigenetics, 4*(7), 500-511.
- Llorente, A. M., Brouwers, P., Leighty, R., Malee, K., Smith, R., Harris, L., y otros. (2014). An analysis of select emerging executive functions in perinatally HIV-1-infected children. *Applied Neuropsychology Children, 3*(1), 10-25.
- Loe, I. M., Balestrino, M. D., Phelps, R. A., Kurs-Lasky, M., Chaves-Gnecco, D., Paradise, J. L., y otros. (2008). Early histories of school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Development, 79*(6), 1853-1868.
- Loe, I., Lee, E. S., Luna, B., & Feldman, H. M. (2011). Behavior problems of 9-16 year old preterm children: biological, sociodemographic, and intellectual contributions. *Early Human Development, 87*(4), 247-252.
- Luby, J., Belden, A., Botteron, K., Marrus, N., Harms, M. P., Babb, C., y otros. (2013). The effects of poverty on childhood brain development: the mediating effect of caregiving and stressful life events. *JAMA Pediatrics, 167*(12), 1135-1142.
- Luciana, M. (2003). Cognitive development in children born preterm: implications for theories of brain plasticity following early injury. *Development and Psychopathology, 15*(4), 1017-1047.
- Lundequist, A., Böhm, B., & Smedler, A. C. (2012). Individual neuropsychological profiles at age 5 1/2 years in children born preterm in relation to medical risk factors. *Child Neuropsychology, 1*-19.
- Magidson, J., & Vermunt, J. K. (2002). Latent class models for clustering: a comparison with K-means. *Canadian Journal of Marketing Research, 20*(1), 36-43.
- Magidson, J., & Vermunt, J. K. (2004). Latent class models. En D. Kaplan, *The Sage Handbook of Quantitative Methodology for the Social Sciences* (págs. 175-198). Oakes: Sage Publications.
- Malee, K. M., Tassiopoulos, K., Huo, Y., Siberry, G., Williams, P. L., Hazra, R., y otros. (2011). Mental health functioning among children and adolescents with perinatal HIV infection and perinatal HIV exposure. *AIDS Care, 23*(12), 1533-1544.
- Mandas, A., Iorio, E. L., Congiu, M. G., Balestrieri, C., Mereu, A., Cau, D., y otros. (2009). Oxidative imbalance in HIV-1 patients treated with antiretroviral therapy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology, 26*.

- Markussen Linnet, K., Obel, C., Bonde, E., Hove Thomsen, P., Secher, N. J., Wisborg, K., y otros. (2006). Cigarette smoking during pregnancy and hyperactive-distractible preschooler's: a follow-up study. *Acta Paediatrica*, 95(6), 694-700.
- Mattson, S. N., Calarco, K. E., & Lang, A. R. (2006). Focused and shifting attention in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Neuropsychology*, 20(3), 361-369.
- May, P. A., Baete, A., Russo, J., Elliott, A. J., Blankenship, J., Kalberg, W. O., y otros. (2014). Prevalence and characteristics of fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*, 134(5), 855-866.
- Meador, K., Baker, G., Browning, N., Clayton-Smith, J., Combs-Cantrell, D. T., Cohen, M., y otros. (2009). Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *The New England Journal of Medicine*, 360, 1597-1605.
- Mellins, C. A., Smith, R., O'Driscoll, P., Madger, L. S., Brouwers, P., Chase, C., y otros. (2003). High rates of behavioral problems in perinatally HIV-infected children are not linked to HIV disease. *Pediatrics*, 111(2), 384-393.
- Mezzacappa, E. (2004). Alerting, orienting and executive attention: developmental properties and sociodemographic correlates in an epidemiological sample of young urban children. *Child Development*, 75, 1373-1386.
- Miyake, A., Friedman, N., Emerson, M., Witzki, A., Howerter, A., & Wager, T. (2000). The unity and diversity of Executive Functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" task: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49-100.
- Mok, J., Pembrey, L., Tovo, P. A., Newell, M. L., & European Paediatric Hepatitis C Virus Network. (2005). When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 90(2), F156-160.
- Monk, C. S., Webb, S. J., & Nelson, C. A. (2001). Prenatal neurobiological development: molecular mechanisms and anatomical change. *Developmental Neuropsychology*, 19(2), 211-236.
- Morrow, R. J., Ritchie, J. W., & Bull, S. B. (1988). Maternal cigarette smoking: the affects on umbilical and uterine blood flow velocity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 159(5), 1069-1071.
- Naberhaus, A., & Segarra, D. (2002). Trastornos neuropsicológicos y del neurodesarrollo en el prematuro. *Anales de Psicología*, 20(2), 317-320.

- Nadebaum, C., Anderson, V. A., Vajda, F., Reutens, D. C., Barton, S., & Wood, A. G. (2011). Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*, *76*(8), 719-726.
- Narbona, J., & Fernández, S. (2001). Bases neurobiológicas del desarrollo del lenguaje. En C. Chevrie-Muller, *El lenguaje del niño* (págs. 3-28). Barcelona: Masson.
- Nelson, K. (1996). Recordar, olvidar y amnesia de la infancia. En R. Fivush, & J. Hudson, *Conocimiento y recuerdo en la infancia*. Madrid: Visor.
- Neuman, R. J., Lobos, E., Reich, W., Henderson, C. A., Sun, L. W., & Todd, R. D. (2007). Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biological Psychiatry*, *61*(12), 1320-1328.
- Newell, M. L. (1998). Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV. *AIDS*, *12*, 831-837.
- Noble, K. G., Houston, S. M., Kan, E., & Sowell, E. R. (2012). Neural correlates of socioeconomic status in the developing human brain. *Developmental Science*, *15*(4), 516-527.
- Noble, K. G., McCandliss, B. D., & Farah, M. J. (2007). Socioeconomic gradients predict individual differences in neurocognitive abilities. *Developmental Science*, *10*, 464-480.
- Noble, K. G., Wolmetz, M. E., Ochs, L. G., Farah, M. J., & McCandliss, B. D. (2006). Brain-behavior relationships in reading acquisition are modulated by socioeconomic factors. *Developmental Science*, *9*, 642-654.
- Noguera, A., Fortuny, C., Muñoz-Almagro, C., Sanchez, E., Vilaseca, A., Artuch, R., y otros. (2004). Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals. *Pediatrics*, *114*(5), e598-603.
- Nozyce, M. L., Huo, Y., Williams, P. L., Kapetanovic, S., Hazra, R., Nichols, S., y otros. (2014). Safety in utero and neonatal antiretroviral exposure. Cognitive and academic outcomes in HIV-exposed uninfected children 5-13 years of age. *The pediatrics infections disease journal*, *33*(11), 1128-1133.
- O'Connor, M. J., & Paley, B. (2009). Psychiatric conditions associated with prenatal alcohol exposure. *Developmental Disabilities Research Reviews*, *15*(3), 225-234.
- O'Connor, M. J., Frankel, F., Paley, B., Schonfeld, A. M., Carpenter, E., Laugeson, E. A., y otros. (2006). A controlled social skills training for children with fetal alcohol spectrum disorders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *74*(4), 639-648.

- Oppenheim, R. (1991). Cell death during development of the central nervous system. *Annual Review of Neuroscience*, *14*, 453-501.
- Papalia, D., & Olds, S. (1992). *Human Development*. New York: McGraw Hill Inc.
- Papotsis, J., Stargatt, R., & Catroppa, C. (2014). Long-term executive functioning outcomes for complicated and uncomplicated mild traumatic brain injury sustained in early childhood. *Developmental Neuropsychology*, *39*(8), 638-645.
- Parikh, S. (2010). The neurologic manifestations of mitochondrial disease. *Developmental Disabilities Research Reviews*, *16*(2), 120-128.
- Pastrakuljic, A., Derewlany, L. O., Knie, B., & Koren, G. (2000). The effects of cocaine and nicotine on amine acid transport across the human placental cotyledon perfused in vitro. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *294*(1), 141-146.
- Peterson, R. L., & Pennington, B. F. (2015). Developmental Dyslexia. *Annual Review of Clinical Psychology*, *11*, 283-307.
- Power, T., Catroppa, C., Ditchfield, M., Coleman, L., & Anderson, D. (2007). Do lesion site and severity predict deficits in attentional control after preschool traumatic brain injury. *Brain Injury*, *21*, 279-292.
- Pujol, J., Deus, J., Losilla, J. M., & Capdevila, A. (1999). Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology*, *52*(5), 1038-1043.
- Rabinowicz, T., de Courten-Myers, G. M., Petetot, J. M., Xi, G., & de los Reyes, E. (1996). Human cortex development: estimates of neuronal numbers indicate major loss late during gestation. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *55*(3), 320-328.
- Radley, J., Sisti, M., Hao, J., Rocher, A., McCall, T., Holf, P., y otros. (2004). Chronic behavioral stress apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, *125*, 1-4.
- Raizada, R. D., Richards, T. L., Meltzoff, A., & Kuhl, P. K. (2008). Socioeconomic status predicts hemispheric specialisation of the left inferior frontal gyrus in young children. *Neuroimage*(40), 1392-1401.
- Rakic, P. (1990). Principles of neural cell migration. *Experientia*, *46*, 882-891.
- Rakic, P. (1995). Corticogenesis in human and non human primates. En M. S. Gazzaniga, *The Cognitive Neurosciences*. Cambridge: The MIT Press.

- Reiss, A. L., Abrams, M. T., Singer, H. S., Ross, J. L., & Denckla, M. B. (1996). Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain*, *119*, 1763-1774.
- Reiss, A. L., Kesler, S. R., Vohr, B., Duncan, C. C., Katz, K. H., Pajot, S., y otros. (s.f.). Sex differences in cerebral volumes of 8-year-olds born preterm. *Journal of Pediatrics*, *145*(2), 242-249.
- Rey, A. (2003). *Test de copia y reproducción de memoria de figuras geométricas complejas*. Madrid: TEA Ediciones.
- Rice, M. L., Buchanan, A. L., Siberry, G. K., Malee, K. M., Zeldow, B., Frederick, T., y otros. (2012). Language impairment in children perinatally infected with HIV compared to children who were HIV-exposed and uninfected. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *33*, 112-123.
- Rice, M. L., Zeldow, B., Siberry, G. K., Purswani, M., Malee, K., Hoffman, H. J., y otros. (2013). Evaluation of risk for late language emergence after in utero antiretroviral drug exposure in HIV-exposed uninfected infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *32*(10), e406-e413.
- Rivkin, M. J. (2000). Developmental neuroimaging of children using magnetic resonance techniques. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *6*(1), 68-80.
- Roberts, G., Bellinger, D., & McCormick, M. C. (2007). A cumulative risk factor model for early identification of academic difficulties in premature and low birth weight infants. *Maternal and Child Health Journal*, *11*, 161-172.
- Roca, E., Carmona, J., Boix, C., Colomé, R., López, A., Sanginetti, A., y otros. (2010). *El aprendizaje en la infancia y adolescencia: claves para evitar el fracaso escolar*. Esplugues de Llobregat: Hospital Sant Joan de Déu.
- Roebuck-Spencer, T. M., & Mattson, S. N. (2004). Implicit strategy affects learning in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *28*(9), 1424-1431.
- Saigal, S., Lambert, M., Russ, C., & Hoult, L. (2002). Self-esteem of adolescents who were born prematurely. *Pediatrics*, *109*(3), 429-433.
- Sanders, L., Stevens, C., Coch, D., & Neville, H. (2006). Selective auditory attention in 3 to 5 year old children: An event-related potential study. *Neuropsychologia*, *44*, 2126-2138.

- Scahill, L., Schwab-Stone, M., Merikangas, K. R., Leckman, J. F., Zhang, H., & Kasl, S. (1999). Psychosocial and clinical correlates of ADHD in a community sample of school-age children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 38(8), 976-984.
- Schnohr, C., Kreiner, S., Due, E., Currie, C., Boyce, W., & Diderichsen, F. (2008). Differential item functioning of a family affluence scale: Validation study on data from HBSC 2001/02. *Social Indicators Research*, 89, 79-95.
- Sciberras, E., Mueller, D. E., Bisset, M., Anderson, V., Schilpzand, E. J., Jongeling, B., y otros. (2014). Language problems in children with ADHD: A community-based study. *Pediatrics*, 133, 793-800.
- Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Pugh, K. R., Constable, R. T., Skudlarski, P., Fulbright, R. K., y otros. (1995). Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature*, 16(373), 607-609.
- Shiramizu, B., Shikuma, K. M., Kamemoto, L., Gerschenson, M., Erdem, G., Pinti, M., y otros. (2003). Placenta and cord blood mitochondrial DNA toxicity in HIV-infected women receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors during pregnancy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 32(4), 370-374.
- Siegel, D. J. (2001). Memory: an overview, with emphasis on developmental, interpersonal, and neurobiological aspects. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(9), 997-1011.
- Silva, D., Colvin, L., Hageman, E., & Bower, C. (2014). Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 133(1), e14-22.
- Sirois, P. A., Huo, Y., Williams, P. L., Malee, K., Garvie, P., Kammerer, B., y otros. (2013). Safety of perinatal exposure to antiretroviral medications: developmental outcomes in infants. *The pediatric infectious disease journal*, 32(6), 648-655.
- Smidts, D., Jacobs, R., & Anderson, V. (2004). The Object Classification Task for children (OCTC): A measure of concept generation and mental flexibility in early childhood. *Developmental Neuropsychology*, 26, 385-401.
- Soothill, P. W., Morafa, W., Ayida, G., & Rodeck, C. H. (1996). Maternal smoking and fetal carboxyhaemoglobin and blood gas levels. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 103(1), 78-82.
- Soprano, A., & Narbona, J. (2007). *La memoria del niño. Desarrollo normal y trastornos*. Bcn: Elsevier Masson.

- Spencer-Smith, M., & Anderson, V. (2009). Healthy and abnormal development of the prefrontal cortex. *Developmental Neurorehabilitation*, 12(5), 279-297.
- Spreen, O., & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests: administration norms and commentary*. New York: Oxford University Press.
- St Clair Thompson, H. L., & Gathercole, S. E. (2006). Executive functions and achievements in school: Shifting, updating inhibition and WM. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 59, 745-759.
- Staudt, M., Grodd, W., Gerloff, C., Erb, M., Stitz, J., & Krageloch-Mann, I. (2002). Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: a TMS and fMRI study. *Brain*, 125, 2222-2237.
- Stevens, J., & Lyall, H. (2014). Mother to child transmission of HIV: What works and how much is enough? *Journal of Infection*, 69, S56-62.
- Stiles, J., & Jerningan, T. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology Review*, 20(4), 327-348.
- Stiles, J., Stern, C., Appelbaum, M., Nass, R., Trauner, D., & Hesselink, J. (2008). Effects of early focal brain injury on memory for visuospatial patterns: selective deficits of global-local processing. *Neuropsychology*, 22, 61-73.
- Strauss, E., Sherman, E., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary*. Oxford: University Press.
- Strauss, E., Wada, J., & Hunter, M. (1992). Risk factors for neurocognitive impairment in epilepsy. *Neuropsychologia*, 9, 457-463.
- Streissguth, A. P., Barr, H. M., & Sampson, P. D. (1990). Moderate prenatal alcohol exposure: effects on child IQ and learning problems at age 7-12 years. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 14(5), 662-669.
- Streissguth, A., Bookstein, F., Barr, H., Sampson, P., O'Malley, K., & Young, J. (2004). Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 25, 228-238.
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, 63, 289-298.
- Tanis, J. C., Van Braeckel, K. N., Kerstjens, J. M., Bocca-Tjeertes, I. F., Reijneveld, S. A., & Bos, A. F. (2015). Functional outcomes at age 7 years of moderate preterm and full term children born small for gestational age. *The Journal of Pediatrics*, 6.

- Taylor, G. P., & Low-Beer, N. (2001). Antiretroviral therapy in pregnancy: a focus on safety. *Drug Safety*, 24(9), 683-702.
- Taylor, H. G., & Alden, J. (1997). Age-related differences in outcomes following childhood brain insults: an introduction and overview. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3(6), 555-567.
- Taylor, H. G., Yeates, K., Wade, S., Drotar, D., Stancin, T., & Burant, C. (2001). Bidirectional child-family influences on outcomes of traumatic brain injury in children. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 755-767.
- Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., & Langley, k. (2013). What have we learnt about the causes of ADHD? *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(1), 3-16.
- Thatcher, R. W. (1991). Maturation of the human frontal lobes. Physiological evidence for staging. *Developmental Neuropsychology*, 7, 397-419.
- Thorne, C., & Newell, M. L. (2007). Safety of agents used to prevent mother-to-child transmission of HIV: is there any cause for concern? *Drug Safety*, 30(3), 203-213.
- Tomson, T., Battino, D., Bonizzoni, E., Craig, J., Lindhout, D., Sabers, A., y otros. (2011). Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurology*, 10, 609-617.
- Uecker, A., & Nadel, L. (1996). Spatial locations gone away: object and spatial memory deficits in children with fetal alcohol syndrome. *Neuropsychologia*, 34(3), 209-223.
- Uylings, H. (2006). Development of the human cortex and the concept of 'critical? or 'sensitive' periods. En M. Gullberg, & P. Inderfrey, *Series in cognitive neuroscience and language learning and processing* (págs. 59-90). Oxford: Blackwell Publishing.
- Venhoff, N., & Walker, U. A. (2006). Mitochondrial disease in the offspring as a result of antiretroviral therapy. *Expert Opinion on Drug Safety*, 5(3), 373-381.
- Vermunt, J. K. (2010). Latent class modeling with covariates: two improved three-step approaches. *Political Analysis*, 18, 450-469.
- Vilaseca-Buscà, M. A., Artuch-Iriberry, R., Colomé-Mallolas, C., Brandi-Tarrau, N., Campistol, J., Pineda-Marfá, M., y otros. (2002). Abnormal antioxidant system in inborn errors of intermediary metabolism. *Revista de Neurología*, 34(11), 1021-1024.

- Volmink, J., Siegfried, N., Van der Merwe, L., & Brockhurst, P. (2007). Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *The Cochrane database of systematic reviews*, 24(1).
- Warszawski, J., Tubiana, R., Le Chedenac, J., Blanche, S., Tengla, J. P., Dollfus, C., y otros. (2008). Mother-to-Child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ARNS French Perinatal Cohort. *AIDS*, 22(2), 289-200.
- Webb, S., Monk, C., & Nelson, C. (2001). Mechanisms of postnatal neurobiological development: implications for human development. *Developmental Neuropsychology*, 19, 147-171.
- Wechsler, D. (2005). *WISC-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para niños*. Madrid: TEA ediciones.
- West, T., & Bauer, P. (1999). Assumptions of infantile amnesia: are there differences between early and later memories? *Memory*, 7, 257-278.
- Whitehead, N., Potterton, J., & Coovadia, A. (2014). The neurodevelopment of HIV-infected infants on HAART compared to HIV-exposed but uninfected infants. *AIDS Care*, 26(4), 497-504.
- Wilke, M., Staudt, M., Juenger, H., Grodd, W., Braun, C., & Krägeloh-Mann, I. (2009). Somatosensory system in two types of motor reorganization in congenital hemiparesis: topography and function. *Human Brain Mapping*, 3, 776-788.
- Williams, G. M., O'Callaghan, M., Najman, J. M., Bor, W., Andersen, M. J., Richards, D., y otros. (1998). Maternal cigarette smoking and child psychiatric morbidity: A longitudinal study. *Pediatrics*, 102(1), e11.
- Williams, P., Buchanan, A., Frederick, T., Smith, R., Malee, K., Puswani, M., y otros. (2011). Association of in utero ARV exposure with late language emergence in HIV-uninfected children born to mothers with HIV. *Paper presented at the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2011)*. Boston, MA (abstract #751).
- Williams, P., Marino, M., Malle, K., Brogly, S., Hughes, M., Mofenson, L., y otros. (2010). Neurodevelopment and in utero antiretroviral exposure of HIV exposed uninfected infants. *Pediatrics*, 125, 250-60.
- Wood, A. G., Chen, J., Barton, S., Nadebaum, C., Anderson, V. A., Catroppa, C., y otros. (2014). Altered cortical thickness following prenatal sodium valproate exposure. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 1(7), 497-501.

Yacolev, P. I., & Lecours, A. (1967). The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. En A. Minkowski, *Regional Development of the Human Brain in Early Life*. Philadelphia: Davis.

