

*Universitat Autònoma de Barcelona*  
*FACULTAT DE MEDICINA*

*Doctorado en Pediatría, Obstetricia, Ginecología,*  
*Medicina Preventiva y Salud Pública*

**PERFIL NEUROCOGNITIVO, PSICOSOCIAL Y CALIDAD DE VIDA  
RELACIONADA CON LA SALUD, EN PACIENTES CON  
INFECCIÓN VIH POR TRANSMISIÓN VERTICAL. ESTUDIO  
TRANSVERSAL**

Tesis doctoral presentada por  
Fina Díaz Ledo  
para acceder al grado de Doctor en Medicina

Directores:  
Dr. Antonio Mur Sierra  
Dra. Claudia Fortuny Guasch

Barcelona 2014

Departamento de Pediatría, Obstetricia, Ginecología, Medicina Preventiva  
y Salud Pública



**Antonio Mur Sierra**, Profesor Titular de Pediatría. Universitat Autònoma de Barcelona.  
Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar.

**Claudia Fortuny Guasch**. Profesora Agregada de Pediatría. Universitat de Barcelona.  
Médico Adjunto. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu.

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral titulada: “PERFIL NEUROCOGNITIVO, PSICOSOCIAL Y CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD, EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH POR TRANSMISIÓN VERTICAL. ESTUDIO TRANSVERSAL”, presentada por **Fina Díaz Ledo** para optar al grado de Doctor, ha sido realizada bajo su dirección y, considerándola finalizada, autorizan su presentación para que ésta sea juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firmamos el presente documento.

Barcelona, a 25 de septiembre de 2014.

Antonio Mur Sierra

Claudia Fortuny Guasch



## Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento a:

Mi director de tesis, Dr Mur, por su apoyo, interés y confianza demostrada a lo largo de todo el trabajo. Gracias por estar siempre ahí, por tu paciencia y gracias, sobretodo, por tu amistad.

Mi directora de tesis, Claudia Fortuny, por su ayuda incondicional y sus sabios consejos.

A Maria Ángeles y Jordi por vuestras muestras de compañerismo y amistad.

A Helena, por tu amistad y tu desinteresada colaboración.

A las enfermeras y auxiliares de la Sección de Neonatología del Hospital del Mar, gracias por vuestra amistad.

A Patricia por su ayuda en toda la parte de Psicología.

A Sergio Mojal, por su inestimable ayuda en el estudio estadístico.

Y de forma muy especial,

A Hugo, por llenar plenamente de felicidad cada uno de mis días haciendo que este trabajo haya sido mucho más llevadero. Gracias hijo por todo lo que me estás enseñando.

A Carlos, por sus valiosos consejos y por estar siempre a mi lado.

A mis padres, Julio y Dolores, por su amor y trabajo, ya que gracias a ellos he llegado hasta aquí.

*A todos ellos, muchas GRACIAS!!!*



## Abreviaturas

3TC= Lamivudina

ABC= Abacavir

Ac= Anticuerpos

Ag= Antígeno

AIDS= Acquired immunodeficiency síndrome

ARN/RNA= Ácido ribonucleico

AZT= Azidotimidina, zidovudina

BHE= barrera hematoencefálica

CAVISPE= CALidad de VIda relacionada con la Salud en PEdiatría

CDC= Centers for Disease Control and Prevention

CEESCAT= Centre d'Estudis Epidemiològics sobre el VIH/Sida de Catalunya

CHIP-CE= Child Health and Illness Profile-Child Edition

CI= Coeficiente de inteligencia

CIP= Código de identificación personal

CV= comprensión verbal

CVRS= Calidad de vida relacionada con la salud

d4T= Estavudina

ddC= Zalcitabina

ddI= Didanosina

ECS= European Collaborative Study

EEG= electroencefalograma

EE= Encefalopatía estática

EP= Encefalopatía progresiva

FAS= Family Affluence Scale

FTC= Emtricitabina

GeSIDA= Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida

GHAC= The General Health Assesment for Children

GDP= Gold Standard Gross Domestic Product

HAD= Demencia asociada a VIH (HIV-1 associated dementia)

HAND= HIV-Associated neurocognitive disorder

HTA= hipertensión arterial

IP= Inhibidor de proteasas  
ITIAN= Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos  
ITINN= Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos  
LCR= Líquido cefalorraquídeo  
LIP= neumonitis intersticial linfocitaria  
LPV= Lopinavir  
MCMD= alteración cognitiva motora menor (minor cognitive motor disorder)  
MND= Trastorno cognitivo leve (HIV-associated mild neurocognitive disorder)  
MT= memoria de trabajo  
NVP= Nevirapina  
ONUSIDA= Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA  
PACTG= Pediatrics AIDS Clinical Trials Group  
PBF= pérdida de bienestar fetal  
PCR= Reacción en cadena de la polimerasa  
PET= tomografía por emisión de positrones  
RP= Razonamiento perceptivo  
RMN= Resonancia magnética nuclear  
SAD= síndrome de abstinencia a drogas  
SCS= Servei Català de la Salut  
SEGO= Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia  
SIDA= Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida  
SIVES= Sistema Integrado de Vigilancia Epidemiológica de VIH/SIDA en Cataluña  
SNC= Sistema Nervioso Central  
SPNS= Secretaría del Plan nacional sobre el Sida  
SQV= Saquinavir  
TAC= Tomografía axial computerizada  
TAR= tratamiento antirretroviral  
TARGA= tratamiento antirretroviral de gran actividad  
TDAH= Trastorno por déficit de atención e hiperactividad  
TNC= trastornos neurocognitivos  
UDVP= usuarios de drogas por vía parenteral  
UNAIDS= Joint United Nations Programme on HIV/AIDS  
VHB= virus de la hepatitis B  
VHC= virus de la hepatitis C

VP= velocidad de procesamiento

VIH= virus de la inmunodeficiencia humana

WAIS-III= escala de inteligencia de Wechsler para adultos

WISC-IV= escala de inteligencia de Wechsler para niños

WHO= World Health Organization



## Índice

<b>I. Introducción</b> .....	19
1. Epidemiología de la infección VIH .....	21
2. Infección VIH por transmisión vertical .....	23
2.1. Epidemiología.....	23
2.2. Historia natural de la infección VIH por transmisión vertical.....	24
2.3. Clínica .....	25
3. Afectación neurológica y neurocognitiva de los niños infectados por VIH ....	26
3.1. Neuroanatomía y neurofisiología del VIH en niños .....	26
3.2. Encefalopatía asociada al VIH.....	27
3.3. Otras manifestaciones neurológicas .....	36
3.4. Déficits neurocognitivos en niños infectados por VIH.....	39
3.5. Importancia de los factores socioeconómicos y ambientales en el desarrollo neurocognitivo del paciente pediátrico con infección VIH.....	52
4. Efectos del TARGA sobre el desarrollo neurocognitivo de los niños infectados por VIH.....	55
5. Perfil neurocognitivo en pacientes adultos .....	57
6. Neuropsicología infantil. Evaluación neuropsicológica .....	65
7. Efecto del consumo de drogas durante la gestación .....	66
8. Problemas metodológicos .....	67
9. CVRS en niños y adolescentes con infección por VIH .....	68
<b>II. Justificación del estudio</b> .....	75
<b>III. Objetivos</b> .....	79
1. Objetivos principales .....	81
2. Objetivos secundarios .....	81

<b>IV. Pacientes y métodos</b> .....	83
1. Pacientes .....	85
2. Métodos .....	85
2.1. Estudio neuropsicológico en pacientes VIH.....	85
2.1.1. Testde WISC-IV .....	86
2.1.2. Test de WAIS-III .....	89
2.2. CVRS en pacientes VIH .....	90
2.2.1. CHIP-CE .....	90
2.2.2. Kidscreen .....	92
2.3. FAS .....	94
2.4. Variables analizadas .....	95
2.5. Método estadístico .....	101
<b>V. Resultados</b> .....	103
1. Estudio descriptivo de la población estudiada .....	105
1.1. Resultados epidemiológicos .....	105
1.1.1. País de origen de las madres .....	105
1.1.2. Vía de infección materna .....	106
1.1.3. Consumo de sustancias tóxicas durante la gestación .....	106
1.2. Resultados neonatales .....	107
1.2.1. Edad getacional y peso.....	107
1.2.2. Sexo.....	107
1.2.3. Pérdida de bienestar fetal .....	107
1.2.4. SAD.....	107
1.3. Resultados en relación a la infección VIH.....	108
1.3.1. Resultados en relación a la infección VIH al diagnóstico .....	108
1.3.1.1. Estadio al diagnóstico.....	108
1.3.1.2. Edad al diagnóstico .....	108
1.3.1.3. Carga viral al diagnóstico .....	108
1.3.1.4. CD4 total y porcentaje al diagnóstico .....	109

<b>1.3.2. Resultados en relación a la infección VIH en el momento de la valoración .....</b>	<b>109</b>
<b>1.3.2.1. Edad.....</b>	<b>109</b>
<b>1.3.2.2. Carga viral .....</b>	<b>109</b>
<b>1.3.2.3. CD4 total y porcentaje.....</b>	<b>109</b>
<b>1.3.2.4. TAR actual .....</b>	<b>109</b>
<b>1.3.2.5. Nivel de estudios actual.....</b>	<b>110</b>
<b>1.3.2.6. Situación laboral.....</b>	<b>110</b>
<b>1.3.3. Resultados en relación a la infección VIH en la evolución .....</b>	<b>111</b>
<b>1.3.3.1. Carga viral máxima (CV cenit) .....</b>	<b>111</b>
<b>1.3.3.2. CD4 mínimo (CD4 nadir) .....</b>	<b>111</b>
<b>1.3.3.3. Edad de inicio de sintomatología .....</b>	<b>111</b>
<b>1.3.3.4. Edad de inicio de TAR .....</b>	<b>111</b>
<b>1.3.3.5. Tipo de inicio de TAR.....</b>	<b>111</b>
<b>1.3.3.6. Motivo de cambio de línea .....</b>	<b>112</b>
<b>1.3.3.7. Edad de inicio de TARGA .....</b>	<b>112</b>
<b>1.3.3.8. Efectos secundarios de la medicación.....</b>	<b>112</b>
<b>1.4. Manifestaciones neurológicas.....</b>	<b>113</b>
<b>1.5. Perfil sociodemográfico .....</b>	<b>113</b>
<b>1.5.1. FAS .....</b>	<b>113</b>
<b>1.5.2. Núcleo familiar .....</b>	<b>113</b>
<b>1.5.3. Éxitus de la madre.....</b>	<b>114</b>
<b>1.5.4. Éxitus del padre.....</b>	<b>114</b>
<b>1.5.5. Conocimiento de la enfermedad VIH .....</b>	<b>114</b>
<b>1.6. Estudio neurocognitivo .....</b>	<b>115</b>
<b>1.6.1. Coeficiente intelectual total .....</b>	<b>115</b>
<b>1.6.2. Índice de comprensión verbal .....</b>	<b>115</b>
<b>1.6.3. Índice de razonamiento perceptivo .....</b>	<b>116</b>
<b>1.6.4. Índice de memoria de trabajo.....</b>	<b>116</b>
<b>1.6.5. Índice de velocidad de procesamiento .....</b>	<b>116</b>

1.7. Estudio de la calidad de vida .....	117
1.7.1. CHIP-CE .....	117
1.7.2. Versión CHIP-CE para padres/cuidadores.....	118
1.7.3. Kidscreen 27 .....	119
1.7.4. Kidscreen 27 para padres/cuidadores.....	120
2. Estudio comparativo de la población estudiada .....	122
2.1. Comparativo según vía de infección materna.....	122
2.1.1. Comparativo del estudio neurocognitivo .....	122
2.1.2. Comparativo del estudio de calidad de vida .....	124
2.1.2.1. CHIP-CE .....	124
2.1.2.2. CHIP-CE versión padres .....	125
2.1.2.3. Kidscreen.....	127
2.1.2.4. Kidscreen versión padres .....	129
2.2. Comparativo según consumo de sustancias tóxicas .....	131
2.2.1. Consumo de heroína y metadona .....	131
2.2.1.1. Comparativo del estudio neurocognitivo .....	131
2.2.1.2. Comparativo del estudio de calidad de vida.....	133
2.2.2. Consumo de cocaína .....	137
2.2.2.1. Comparativo del estudio neurocognitivo .....	137
2.2.2.2. Comparativo del estudio de CVRS .....	139
2.2.3. Consumo de alcohol.....	141
2.2.3.1. Comparativo del estudio neurocognitivo .....	141
2.2.3.2. Comparativo del estudio de CVRS .....	141
2.3. Comparativo según presencia de SAD .....	142
2.3.1. Comparativo del estudio neurocognitivo .....	142
2.3.2. Comparativo del estudio de CVRS .....	142
2.4. Comparativo del estudio neurocognitivo y la CVRS.....	144
2.5. Comparativo del estudio neurocognitivo, CVRS y FAS .....	145
2.5.1. Comparativo del estudio neurocognitivo y el FAS.....	145
2.5.2. Comparativo de CVRS y FAS .....	145

<b>2.6. Comparativo de las variables sociodemográficas.....</b>	<b>146</b>
<b>2.6.1. Núcleo familiar y alteraciones neurocognitivas y CVRS .....</b>	<b>146</b>
<b>2.6.2. Conocimiento de la patología y alteraciones</b>	
<b>neurocognitivas y CVRS.....</b>	<b>147</b>
<b>2.6.3. Nivel de estudios y alteraciones neurocognitivas y CVRS.....</b>	<b>148</b>
<b>2.6.4. Vida laboral y alteraciones neurocognitivas y CVRS.....</b>	<b>149</b>
<b>2.7. Comparativo resultados neonatales .....</b>	<b>150</b>
<b>2.7.1. Sexo.....</b>	<b>150</b>
<b>2.7.2. Edad gestacional .....</b>	<b>150</b>
<b>2.7.3. Perímetro craneal .....</b>	<b>150</b>
<b>2.7.4. Pérdida de bienestar fetal .....</b>	<b>151</b>
<b>2.7.5. Retraso de crecimiento intrauterino .....</b>	<b>151</b>
<b>2.8. Comparativo estadio clínico y alteraciones neurocognitivas y CVRS ...</b>	<b>152</b>
<b>2.8.1. Estadio inicial y alteraciones neurocognitivas y CVRS .....</b>	<b>152</b>
<b>2.8.2. Estadio actual y alteraciones neurocognitivas y CVRS .....</b>	<b>152</b>
<b>2.9. Comparativo estadio inmunitario y alteraciones neurocognitivas</b>	
<b>y CVRS .....</b>	<b>153</b>
<b>2.9.1. CD4 nadir y alteraciones neurocognitivas y CVRS.....</b>	<b>153</b>
<b>2.9.2. CD4 al diagnóstico y alteraciones</b>	
<b>neurocognitivas y CVRS.....</b>	<b>154</b>
<b>2.9.3. CD4 en el momento de valoración y</b>	
<b>alteraciones neurocognitivas y CVRS .....</b>	<b>155</b>
<b>2.9.4. CD4 <math>\geq</math> 500 o <math>&lt;</math>500 al diagnóstico y</b>	
<b>alteraciones neurocognitivas y CVRS .....</b>	<b>156</b>
<b>2.9.5. CD4 <math>\geq</math> 500 o <math>&lt;</math>500 actual y</b>	
<b>alteraciones neurocognitivas y CVRS .....</b>	<b>158</b>

2.10. Comparativo carga viral y alteraciones neurocognitivas y CVRS .....	159
2.10.1. Comparativo carga viral actual y alteraciones neurocognitivas y CVRS .....	159
2.10.2. Comparativo carga viral al diagnóstico .....	162
2.11 Manifestaciones neurológicas y estudio neurocognitivo y CVRS .....	163
2.11.1. Encefalopatía estática.....	163
2.11.2. Encefalopatía progresiva.....	164
2.12. Tratamiento antirretroviral y alteraciones neurocognitivo y CVRS.....	165
2.12.1. Tratamiento antirretroviral inicial.....	165
2.12.2. Tratamiento antirretroviral precoz .....	166
2.12.3. Tratamiento antirretroviral precoz con TARGA.....	167
2.12.4. Tratamiento antirretroviral actual .....	169
2.13. Efectos secundarios del tratamiento antirretroviral y alteraciones neurocognitivas y CVRS .....	171
2.13.1. Síndrome de redistribución grasa.....	171
2.13.2. Síndrome metabólico .....	172
<b>VI. Discusión .....</b>	<b>173</b>
1. Estudio descriptivo de la población estudiada.....	175
1.1. Características sociodemográficas .....	175
1.2. Resultados perinatales .....	176
1.3. Consumo de sustancias tóxicas durante la gestación.....	177
1.4. Resultados en relación a la infección VIH.....	178
1.5. Funcionamiento cognitivo en los niños VIH .....	180
1.6. Estudio de calidad de vida .....	182
2. Estudio comparativo de la población estudiada.....	185
2.1. Comparativo según vía de infección materna .....	185
2.2. Comparativo según consumo de sustancias tóxicas .....	185
2.2.1. Heroína.....	185
2.2.2. Alcohol.....	186
2.3. Comparativo según variables clínicas e inmunológicas .....	187
2.4. Comparativo según la presencia de SAD .....	189
2.5. Comparativo según variables socioeconómicas y ambientales .....	189

2.6. Funcionamiento cognitivo y CVRS en niños que han desarrollado encefalopatía .....	190
2.7. Comparativo del estudio neurocognitivo y la CVRS.....	190
2.8. Repercusión del tratamiento antirretroviral en el funcionamiento neurocognitivo y CVRS.....	191
2.9. Comparativo de variables sociodemográficas y funcionamiento neurocognitivo y CVRS.....	193
2.10. Repercusión del conocimiento de la enfermedad y funcionamiento neurocognitivo y CVRS.....	193
2.11. Repercusión de los efectos secundarios del tratamiento antirretroviral y el funcionamiento neurocognitivo y CVRS .....	194
<b>VII. Conclusiones</b> .....	195
<b>VIII. Bibliografía</b> .....	199



## **I. Introducción**



## *1. Epidemiología de la infección VIH*

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se ha cobrado la vida de más de 25 millones de personas desde 1981, fecha en la que se describieron los primeros casos de pacientes afectados por la enfermedad. Se trataba de pacientes, previamente sanos, que desarrollaban infecciones oportunistas (MMWR, 1981; Gottlieb, 1981; Masur, 1981). Estas cifras la convierten en una de las epidemias más destructivas de los anales de la historia de la medicina.

Según el último informe sobre la Epidemia Mundial de SIDA, publicado por ONUSIDA, 35,3 millones (32,2–38,8 millones) de personas viven en la actualidad con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El número de niños infectados de nuevo en 2012 ha sido 260.000 (230.000-320.000). Desde 2001 hasta 2012 ha habido un descenso de 52% en nuevas infecciones por VIH en población pediátrica como resultado de los programas de prevención del VIH (UNAIDS Global Report, 2013).

Desde el año 2003 se han notificado un total de 25.731 diagnósticos de infección por VIH. Las tasas anuales de nuevos diagnósticos por 100.000 habitantes varían de 9,8 en 2003 a 9,9 en 2011 y 8,5 en 2012. Hasta el 30 de junio de 2013 se han notificado 3.210 nuevos diagnósticos de VIH en el año 2012, lo que representa una tasa de 8,5 por 100.000 habitantes. Los hombres suponen el 85% de los nuevos diagnósticos de VIH y las tasas correspondientes para hombres y mujeres fueron respectivamente 14,6 y 2,6/100000. La mediana de edad al diagnóstico de VIH fue de 36 años, sin diferencias por sexo, y las tasas más altas se produjeron en los grupos de edad de 25 a 29 y 30 a 34 años (Plan nacional de SIDA, ministerio de Sanidad, 30 de junio de 2013).

Cataluña se encuentra entre las comunidades autónomas con una mayor incidencia de casos de SIDA, ocupando el segundo lugar dentro del estado español. La notificación de nuevos diagnósticos de infección por el VIH en Cataluña se realiza de manera voluntaria y anónima desde enero de 2001, utilizando un formulario único con el código de identificación personal (CIP) de la tarjeta sanitaria individualizada del Servei Català de la Salut (SCS). Durante el primer semestre de 2013 se han notificado un total de 162 casos de VIH. En el 2012 el número total de casos de VIH fue 716, lo que representa una tasa global de 9,9 casos por 100.000 habitantes. En cuanto a la epidemiología de los casos declarados en 2012, el 88% son hombres y el 12% son mujeres, con unas tasas de 17,7 i 2,3 casos per 100.000 habitantes, respectivamente. La media de edad de los casos ha sido 36 años, de los

cuales el 67% se incluyen en el grupo de 20 a 39 años. En cuanto al lugar de origen de los casos, el 43% de los casos han sido notificados en personas nacidas fuera del estado español. Del total (307), un 49% pertenece a personas originarias de países de América Latina seguido de personas procedentes de Europa Oriental (15%). En cuanto a la vía de transmisión, la más frecuente ha sido la vía homosexual en hombres (60%) seguido de los hombres heterosexuales (15%), de las mujeres heterosexuales (9%) y de los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) (6%). En un 10% de los casos la transmisión ha sido desconocida. La tasa de diagnósticos del periodo 2001-2012 se ha mantenido estable, pasando de 11,7 % (736 casos) a 9,9 % (716 casos) (CEEISCAT, Vigilància epidemiològica de la infecció pel VIH i la SIDA a Catalunya. Actualització a 30 de juny de 2013).

En cuanto a la prevalencia de gestantes portadoras de VIH en España, la mayoría de las mujeres que se infectan por VIH están en edad reproductiva y todos los casos pediátricos se deben a la transmisión perinatal, de modo que las mujeres embarazadas y parturientas se han convertido en un grupo clave para las acciones de vigilancia y prevención. Se han publicado datos sobre prevalencia de VIH en madres de recién nacidos vivos infectadas (Seisdedos, 2008) en 8 comunidades autónomas durante el período 1996-2005 y se estimó una prevalencia de 1,41 por 1000 recién nacidos vivos. En cuanto a la prevalencia en Cataluña, en 2008 se publicó un trabajo (Casabona, 2008) donde se estima una prevalencia de 3,2 por cada 1000 gestantes en Cataluña durante el año 1994 y 1,9 por cada 1000 gestantes en 2004.

En nuestra Unidad Materno Infantil (Hospital del Mar) se estima una prevalencia de gestantes portadoras de VIH que ha variado de 68 casos por cada 1000 recién nacidos vivos en 1990 hasta 1,82 casos por cada 1000 recién nacidos vivos en el año 2013.

La tendencia respecto a la infección VIH en inmigrantes era el descenso de casos entre autóctonos y la tendencia ascendente de nuevos diagnósticos VIH entre personas originarias de otros países. Hasta 1997 la proporción de casos de SIDA en personas cuyo país de origen no era España estuvo por debajo del 3%. Pero a partir de 1998 esta cifra subió progresivamente hasta alcanzar el 35% en 2012 (Registro Nacional de casos de SIDA). Pero publicaciones recientes (Mur, 2010) objetivan un predominio de la infección VIH en autóctonos respecto a la población inmigrante, aunque hay un aumento de la población inmigrante infectada por VIH al comparar el número de casos infectados por VIH en la misma población de estudio durante el periodo 2007-2008 con los casos en el periodo 2003-2004.

## *2. Infección VIH por transmisión vertical*

### **2.1. Epidemiología**

Los primeros casos de SIDA en niños infectados por transmisión vertical, fueron notificados en diciembre de 1982 (MMWR, 1982). El número de nuevos casos de infección VIH por transmisión vertical, ha experimentado una reducción progresiva en aquellos lugares donde se han implementado las medidas de profilaxis de la transmisión vertical. En octubre de 1994, la publicación de los resultados del ACTG 076, demostró que la administración de zidovudina (ZDV, AZT) durante el embarazo, parto y primeras 6 semanas de vida al recién nacido permitía una reducción del 67,5% del riesgo de infección, con tasas de transmisión vertical del 8,3% en el grupo tratado versus el 26% en el grupo control. Estos resultados determinaron la introducción del cribado universal para la infección VIH en todas las gestantes y la indicación de profilaxis con ZDV en aquellas infectadas. Posteriormente se estableció el papel protector de la cesárea programada, y más tarde se demostró la mayor efectividad de los tratamientos de gran actividad (TARGA) consiguiéndose tasas de transmisión vertical inferiores al 1%. No obstante, la transmisión vertical del VIH sigue constituyendo la principal vía de infección en la edad pediátrica, concentrándose la mayoría de casos en los países de recursos limitados en especial África sub-sahariana (Mothi, 2011). El acceso al tratamiento antirretroviral de cada vez un mayor número de pacientes infectados, y la introducción de programas de profilaxis de la transmisión vertical en países de recursos limitados, ha permitido reducir también en éstos las tasas de transmisión vertical, aún cuando queda mucho por hacer.

Estudios recientes realizados en población nigeriana, demuestran unas incidencias de transmisión vertical de 2,8% en las madres que reciben TARGA, no realizan lactancia materna y sus recién nacidos reciben profilaxis antirretroviral. Esta incidencia aumenta a 37,5% en las madres que no reciben tratamiento antirretroviral (TAR), realizan lactancia materna y no se realiza TAR en el recién nacido. Cuando tanto madre como recién nacido reciben TAR, la transmisión es significativamente menor en aquellos que no realizan lactancia materna (2,8%) que en aquellos que realizan lactancia materna (12,5%) ( $P < 0,001$ ). Cuando tanto la madre como el recién nacido no reciben TAR, las tasas de transmisión vertical en los niños que no realizan lactancia materna es el 21,1% en

comparación con el 37,5% en aquellos que realizan lactancia materna ( $P < 0,02$ ) (Ikechebelu, 2011).

## 2.2. Historia natural de la infección VIH por transmisión vertical

La infección VIH en niños tiene un período de incubación corto y una progresión más rápida que en el adulto. En ausencia de tratamiento, una cuarta parte de los niños cumplen criterios diagnósticos de SIDA antes de cumplir los 12 meses de vida. La mitad de los niños fallecerá antes de los dos años y la mayoría desarrollan sintomatología grave, no sobreviviendo el 75% a los 5 años de edad.

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 post-infección en los adolescentes y adultos, que se infectaron por otros mecanismos. El riesgo de desarrollar SIDA, es especialmente alto durante el primer año de vida (10-30%) y disminuye a partir de entonces al 3% anual. Así mismo, en ausencia de tratamiento la mortalidad asociada al VIH es elevada durante el primer año (6-16%), descendiendo un 3,5% anual hasta los 7 años, para incrementarse de nuevo a partir de esta edad. La supervivencia mediana de los pacientes pediátricos no tratados es entre 7,1 y 8 años, sin embargo en la última década el mejor conocimiento de la enfermedad, la identificación precoz de los pacientes infectados y la introducción de la profilaxis de las infecciones oportunistas, determinaron una reducción de la mortalidad. No obstante, la mejora más espectacular en el pronóstico de la enfermedad VIH se debe a la introducción del TARGA, que ha reducido drásticamente la progresión a SIDA y muerte de los niños infectados.

El VIH condiciona un grave trastorno de la inmunidad, que se manifiesta clínicamente por infecciones graves y/o recurrentes y una mayor predisposición para el desarrollo de algunas neoplasias. En el niño y adolescente, además parte de las manifestaciones clínicas que presenta o ha presentado, son resultado del efecto citopático directo del virus a nivel de distintos órganos y tejidos. La mayoría de estos pacientes han sobrevivido a diferentes eventos, gracias a la introducción de los nuevos tratamientos antirretrovirales de gran actividad pero en contrapartida, algunas de las manifestaciones clínicas que presentan son resultado de los efectos secundarios de la misma.

Los Centros para el control de las Enfermedades Infecciosas de EEUU (CDCs), establecieron en el año 1994 un sistema de clasificación de la enfermedad VIH que tiene

en cuenta tanto la situación clínica como inmunológica de los pacientes (Clasificación CDC).

### 2.3. Clínica

La mayoría de los pacientes con infecciónVIH por transmisión vertical, en ausencia de tratamiento son sintomáticos y sólo un 2,5% de los mayores de 10 años no han presentado clínica de infección VIH o inmunosupresión (recuentos de CD4  $\geq$  25%), durante este tiempo y no presenta criterios de TAR. Por este motivo, prácticamente todos han sido identificados previamente y están o han estado expuestos a los fármacos antirretrovirales (ARV) por indicación clínica, inmunológica o virológica. Muchos de los que han conseguido control de la replicación viral, presentan mejoría o práctica regresión de la clínica que manifestaron antes de iniciar tratamiento: Recuperación de peso, reducción de las infecciones, mejoría de la anorexia, de la hepatoesplenomegalia y adenomegalias, etc., así como normalización de: La anemia, los enzimas hepáticos, el recuento de plaquetas, el número absoluto y/o porcentaje de linfocitos CD4. Sin embargo como consecuencia del tratamiento que les ha permitido sobrevivir, aproximadamente una tercera parte presentan un síndrome de redistribución de la grasa corporal y otras manifestaciones clínicas secundarias a éste. Por otro lado, debido a que los pacientes de edad superior a 12 años nacieron en la era previa al TARGA, y por lo tanto no pudieron beneficiarse de un tratamiento precoz, tienen un mayor riesgo de haber acumulado resistencias y de no haber logrado un control completo de la replicación viral, con manifestaciones clínicas que dejan en evidencia el efecto citopático del VIH. Además la efectividad del TARGA, viene condicionada por el cumplimiento, y dadas las características del tratamiento, es precisamente el adolescente donde los problemas de adherencia son más importantes y constituyen la primera causa de fracaso terapéutico.

Las manifestaciones clínicas vendrán determinadas fundamentalmente por su situación inmunológica, el daño citopático del VIH en diferentes órganos, y otras coinfecciones que puedan presentar.

### ***3. Afectación neurológica y neurocognitiva de los niños infectados por VIH***

#### **3.1. Neuroanatomopatología y neurofisiopatología del VIH en niños**

El desarrollo neurológico de un niño constituye un elemento fundamental dentro de su crecimiento armónico, el cual le permite hacer uso de habilidades intelectuales y psicomotoras dentro de la etapa infantil, las cuales le proporcionan las condiciones necesarias para poder tener un óptimo desempeño en su vida futura. Sin embargo, el neurodesarrollo infantil se ve afectado por múltiples factores, entre ellos los de origen materno, perinatales, infecciosos y socioculturales que, en mayor o menor medida, ocasionan diferentes grados de deficiencia y que requieren de la intervención oportuna por parte del personal de salud especializado (Needlman, 1997).

La infección por VIH en adultos se produce en un cerebro completamente desarrollado, a diferencia de la infección por transmisión vertical que afecta a un sistema nervioso que está en pleno desarrollo. Esto explicaría los diferentes efectos del VIH en niños en comparación a los adultos (Monori, 2003). Un aspecto relevante es el estado inmunológico del paciente. Así, se han observado diferencias en el compromiso neurológico entre los niños que adquieren el virus de forma vertical y aquellos que se infectan posteriormente cuando tienen un sistema inmunológico completamente desarrollado.

En ausencia de TAR, la encefalopatía asociada al VIH se presenta frecuentemente antes del año de vida, comprometiendo el neurodesarrollo y la calidad de vida del niño. La enfermedad neurológica principal asociada con el VIH en niños, conocida como encefalopatía progresiva (EP) de la infancia, puede ser la presentación inicial del SIDA en el 18% de los casos y afecta al 30-60% de los niños y adolescentes infectados.

Las complicaciones neurológicas en pacientes con SIDA fueron descritas en adultos en 1983 (Snide, 1983). Un año después se publicaron las primeras descripciones de encefalopatía asociada a SIDA en niños (Belman, 1985). En relación al compromiso neurológico en VIH/SIDA se estima que hasta el 90% de los individuos infectados tendrán algún compromiso del sistema nervioso central (SNC) (Chiang, 1998), desde una infección subclínica, déficit cognitivo-motor sutil, o una demencia grave. En niños en una serie de 340 pacientes con SIDA adquirido por transmisión vertical se describe una incidencia de alteraciones neurológicas de 49%, siendo en muchos de los casos la forma de presentación de la enfermedad (Rotta, 1999).

Se ha demostrado que el déficit neurocognitivo puede presentar un curso variable, teniendo en cuenta el estado inmunológico del paciente, lo que se modifica con el uso de TAR (Culnane, 1999; Jeremy, 2005; Lindsey, 2007; Coscia, 2001). Desde la llegada de la epidemia de la infección por el SIDA, se ha observado en más del 75% de los pacientes pediátricos con SIDA un progresivo deterioro neurológico (Mintz, 1989).

Las manifestaciones neurológicas en niños infectados por VIH pueden dividirse en cuatro grandes grupos: La enfermedad neurológica primaria asociada a la acción directa o indirecta del retrovirus en el SNC; las complicaciones secundarias a inmunodepresión (infecciones, neoplasias, enfermedad cerebrovascular); las complicaciones sistémicas del VIH: Causas metabólicas, endocrinológicas, otras y las complicaciones tóxico/metabólicas de la terapia antirretroviral. En muchos niños la disfunción neurológica parece ser una consecuencia directa de la infección del sistema nervioso central (SNC) por el virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) (Sei, 1996).

Además del efecto directo e indirecto del virus sobre el SNC, existen otros factores clínicos y ambientales que pueden contribuir a la presencia de alteraciones neurológicas (Armstrong FD 1993; Brouwers P 1995; Knight WG, 2000). Se debe tener en cuenta el momento de la infección VIH (prenatal, perinatal o post-natal), las manifestaciones clínicas de la enfermedad, edad de inicio de los primeros síntomas, edad del paciente en el momento de ser evaluado, grado de progresión de la enfermedad, historia del TAR y factores clínicos y psicosociales entre otros (Mintz M, 1996; Coscia JM, 2001). Además los niños infectados por VIH están expuestos a alteraciones metabólicas y endocrinológicas resultantes de la patología de base y a los efectos colaterales de la medicación utilizada durante su tratamiento (Tellechea, 2002).

Se ha descrito una gran variabilidad de manifestaciones neurológicas del paciente pediátrico VIH sobre el SNC, principalmente han sido descritas: 1. Encefalopatía asociada al VIH; 2. Déficits neurocognitivos globales y específicos.

### **3.2. Encefalopatía asociada al VIH**

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

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

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

Según el curso que presente se distinguen dos formas de encefalopatía asociada al VIH: Encefalopatía progresiva (EP) y encefalopatía estática (EE) (Msellati P, 1993; Lobato, 1995; Czornyj LA, 2006). A su vez la encefalopatía progresiva, puede cursar de forma subaguda o rápida y de forma más lenta o en meseta.

### Encefalopatía progresiva

El VIH-1 es el virus responsable de la EP (Epstein, 1986), con un curso clínico y neuropatológico de afectación de sustancia blanca. En la primera década de infección VIH pediátrica se estimó una incidencia de EP del 50-90% de los pacientes (Epstein, 1987; Belman, 1988); pero prevalencias posteriores demuestran una incidencia menor (Englund, 1996), secundario a un diagnóstico y un tratamiento precoz en estos pacientes. El diagnóstico de EP en un niño con infección VIH augura un pronóstico muy pobre y corta longevidad (Mintz, 1989; Scott, 1989). La alteración neurológica progresiva se considera un criterio de inclusión para el diagnóstico de SIDA en un niño infectado por VIH y puede ser la primera manifestación clínica en un paciente pediátrico con infección VIH (Mintz, 1989; Scott, 1989). Así pues, se ha reportado como primera manifestación clínica en pacientes pediátricos hasta en un 18% de los casos (Vincent, 1989). Sin embargo, la EP

rara vez se observa en ausencia de otras manifestaciones clínicas y datos analíticos de inmunodeficiencia sistémica (Mintz, 1989).

En general, los niños de menos de 3 años de edad tienen mayores porcentajes de afectación neurológica que aquellos mayores de 3 años y adolescentes (England, 1996). Por otro lado, aquellos con más avanzado estado de inmunodepresión también presentan más encefalopatía. Además la infección temprana por VIH (los casos de transmisión vertical), aumenta el riesgo en el paciente pediátrico de presentar resultados pobres en su neurodesarrollo durante los primeros 30 meses de vida.

Los primeros signos y síntomas neurológicos en pacientes VIH (antes del año de edad) presentan una fisiopatología distinta que aquellos que ocurren a edad más avanzada o en edad adulta (Tardieu, 2000).

Estudios neuropatológicos y neuroviroológicos sugieren que la EP es el resultado directo e indirecto de la infección VIH del sistema nervioso central (Sharer, 1986; Mintz, 1989).

Las manifestaciones clínicas predominantes de la EP en la población pediátrica con infección VIH representa una tríada bien definida: (1) Problemas del crecimiento cerebral, definido como microcefalia adquirida o pérdida del volumen del parénquima cerebral “atrofia” en estudios de neuroimagen; (2) disfunción progresiva motora y (3) pérdida de habilidades del desarrollo psicomotor (Mintz, 1989; Belman, 1990).

Cuando los niños infectados mediante transmisión vertical presentan los primeros signos de enfermedad VIH, éstos difieren de aquellos que inician sintomatología unos meses después del nacimiento y de aquellos que inician sintomatología a partir de los 7 años de edad (Rogers, 1987). Varios estudios han sugerido la presencia de al menos dos subgrupos distintos. El primero, aproximadamente un 20% de los pacientes infectados verticalmente, presentan un inicio de la sintomatología en el primer año de vida, con una frecuente progresión severa de la enfermedad y encefalopatía y un periodo corto de supervivencia (Blanche, 1990). El segundo grupo muestra una progresión más lenta de la enfermedad en ausencia de infecciones oportunistas durante los primeros años de vida, este subgrupo tiene una progresión de la enfermedad más lenta y una mayor supervivencia. En los pacientes en edad escolar, la primera sintomatología puede ser un deterioro de las actividades académicas, cambios en el comportamiento y enlentecimiento psicomotor; pudiendo aparecer posteriormente un deterioro cognitivo y aparecer sintomatología piramidal asociada.

Se ha de ser cauto al intentar explicar la etiología progresiva de estas alteraciones ya que niños con encefalopatía estática (EE) pueden presentar manifestaciones de trastornos

neurrológicos progresivos. Incluso, niños infectados por VIH con un diagnóstico clínico de EE pueden convertir en EP, con una latencia de más de 5 años. Por otra parte, algunos niños VIH con EP pueden presentar un curso variable demostrando periodos de “luna de miel” y periodos de meseta prolongados, ocasionalmente con periodos intercalados de mejora. Tal y como progresa la degeneración los niños se vuelven apáticos, retraídos, aumenta la debilidad y la espasticidad, con una pérdida global del lenguaje hasta el punto del mutismo. Hay un marcado desinterés en el entorno y una reducción de la interacción social (Belman, 1990).

Respecto al crecimiento cerebral, en los niños con suturas cerebrales abiertas se objetiva un descenso en la velocidad de crecimiento. Esto puede determinarse por mediciones seriadas de la circunferencia cerebral (perímetro craneal). En los otros niños con suturas cerebrales cerradas, el crecimiento es más lento, y se necesita un intervalo de tiempo más largo para detectar esta meseta. Como consecuencia, en este grupo de edad, se realizan estudios seriados de neuroimagen para detectar la pérdida de volumen de parénquima cerebral. Una advertencia en el asesoramiento de la descripción neuroradiológica de atrofia es que ésta puede estar imitada por la administración de corticoides sistémicos, una medicación usada frecuentemente para tratar a niños con neumonitis intersticial linfocitaria (LIP), una complicación pulmonar de la infección VIH. Se necesitan estudios seriados de neuroimagen para confirmar una atrofia y para revelar una pérdida progresiva del parénquima cerebral.

La disfunción progresiva motora incluye pérdida de las vías neuronales superiores motoras (vías piramidales) y puede incluso incluir disfunción de otras influencias supratentoriales en el control motor, tono y postura (sistema extrapiramidal), orientación espacial (vías parietales), o influencias infratentoriales en el tono y el equilibrio (cerebelo y vías reticulares). Así un niño con EP presenta exacerbación de los reflejos osteotendinosos, asociado a progresiva debilidad, deterioro de funciones motoras, hipertonía de predominio inicial en extremidades inferiores e hipotonía que puede ser troncal con pobre control cefálico. Con la enfermedad avanzada, la hipotonía y la paresia se vuelven más obvias y aparece frecuentemente espasticidad. La disfunción del sistema extrapiramidal se manifiesta observándose rigidez y distonía. Significantes hitos del desarrollo motor no se adquieren, o si se han adquirido previamente, se pierden. El desarrollo de los niños con EP se afecta hasta el punto de depender para las actividades de la vida diaria, presentar una deambulación pobre o ausente y una pérdida de las habilidades comunicativas.

En cuanto a la pérdida de las habilidades del desarrollo neurológico, de manera concomitante se observa una meseta en la adquisición de las habilidades del desarrollo o una franca regresión en el neurodesarrollo (Mintz, 1989; Diamond, 1989). Infrecuentemente, se ha reportado una progresión del desarrollo asociada a una regresión neurológica (Diamond, 1989). De todas maneras, hay que tener en cuenta que la regresión del neurodesarrollo es difícil diagnosticarla antes del año de edad (Mintz, 1989). Por esto, en el niño infectado por VIH puede ser difícil diferenciar la EE, donde la parálisis cerebral es un subgrupo de la EP. En una cohorte de niños VIH infectados seguidos en Newark, la prevalencia de estancamiento en el neurodesarrollo o de regresión fue el 76%, pero de los 21 niños que no manifestaban regresión en el neurodesarrollo, 6 (29%) eran menores de un año de edad, un grupo difícil para definir esta regresión. Además los factores ambientales, psicosociales y nutricionales pueden influenciar en estos resultados (Diamond, 1989; Nozyce, 1989).

Los tests que valoran el neurodesarrollo en el paciente pediátrico han de correlacionarse con los datos clínicos y de laboratorio, precisando evaluaciones psicométricas y neurológicas seriadas para poder ser diagnosticado de encefalopatía.

Los niños en edad escolar están en riesgo para un deterioro de las funciones cognitivas (Diamond, 1989; Hittelman, 1990); y en esta población se necesita una valoración neuropsicométrica seriada para identificar los pacientes en riesgo y poder ofrecer una intervención educacional. También hay un número significativo de niños en edad escolar que presentan trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (Hittelman, 1990). Así pues, los retrasos del desarrollo neurológico frecuentemente van asociados a enfermedades sintomáticas severas o a una franca EP (Diamond, 1989; Mintz, 1989; Epstein, 1986). Los problemas del desarrollo frecuentemente son multifactoriales y la privación ambiental puede ser un factor asociado importante (Diamond, 1989; Hittelman, 1990), aunque los déficits del desarrollo están asociados directamente a la infección VIH (Hittelman, 1990), en el niño asintomático no existe un específico marcador que pueda predecir el futuro desarrollo a una encefalopatía progresiva. Se han probado varios tests psicométricos para determinar las alteraciones en el desarrollo e identificar los niños en edad escolar que están en riesgo y poder intervenir de manera apropiada (Diamond, 1989; Hittelman, 1990).

En cuanto a la neuropatogénesis del VIH, el VIH entra rápidamente en el cerebro después de una exposición inicial, probablemente a través de la infección de los monocitos y linfocitos que pasan la barrera hematoencefálica (BHE). Aunque las neuronas no están

infectadas por el VIH, pueden ser dañadas indirectamente, incluyendo las proteínas virales (gp120, tat) y neurotoxinas resultantes de la respuesta inmune neurológica.

La vía por la cual el virus accede al SNC no está totalmente definida. Se ha sugerido que el virus ingresa a través de monocitos y macrófagos de sangre periférica, hipótesis que es apoyada por el hallazgo frecuente de calcificaciones de los ganglios de la base. Otra posibilidad es la invasión directa como virus libre a través del plexo coroidal o a través de las células endoteliales.

La encefalopatía VIH en pacientes adultos se caracteriza por gliosis, nódulos microgliales, acúmulos perivasculares en macrófagos, y la presencia de células gigantes multinucleadas. La activación inmunitaria (encefalitis) es desproporcionada con la cantidad de virus presente en el cerebro. Dos tipos de células cerebrales, la microglía y los astrocitos, se han descrito como infectadas por el VIH (Tornatore, 1994; Strizki, 1996). Se ha demostrado en monos que tras infección por un virus similar al HIV (SIV) una migración de monocitos desde la médula ósea en correlación con la encefalitis, con una migración de macrófagos (Burdo, 2010). En humanos también se ha objetivado como los niveles de DNA en monocitos periféricos se correlacionan con la severidad de las alteraciones neurocognitivas (Valcour, 2010).

Estudios realizados en cerebros de niños fallecidos por infección VIH demuestran que el virus infecta principalmente macrófagos y microglía, ubicados en ganglios basales, núcleo subtalámico, sustancia nigra, núcleo dentado y sustancia blanca (Sharer, 1992). Estas células expresan receptores CD4+ y B citoquinas (CCR5 y CXCR4) que permiten que el virus ingrese a ellas (Moroni, 2003).

Basados en estudios in vitro se ha objetivado que los astrocitos juegan un papel importante en la activación inmune y la quimiotaxis (Muratoro, 2010). El daño en las dendritas de la sinapsis neuronal se ha descrito como reversible (Ellis, 2007), y esto podría ser la patogenia de la posible mejora en las alteraciones neurocognitivas.

Así pues, todo el proceso de afectación del SNC es amplificado “célula a célula” mediante los macrófagos y los astrocitos iniciándose una cascada de eventos neurotóxicos en el cerebro. Se produce así un aumento de las concentraciones extracelulares del aminoácido excitatorio glutamato, aumento de la concentración de calcio intracelular y disrupción eventual de la función mitocondrial, generando óxido nítrico y otros radicales libres y activación eventual de células apoptóticas y otras vías celulares. El principal hallazgo neuropatológico asociado a la encefalitis VIH corresponde a la formación de células gigantes multinucleadas que serían producto de la fusión de macrófagos y microglía

infectadas y no infectadas. Los astrocitos incorporan el virus a través de receptores CCR5 y CXCR4; actúan como reservorio viral, diseminando el virus a macrófagos y micloglía (Martín-García, 2002).

La exposición de neuronas al líquido extracelular de macrófagos y astrocitos infectados que contienen altas concentraciones de proteínas virales, citoquinas y productos celulares tóxicos, producen excesiva activación de receptores de glutamato, particularmente los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) con un incremento del flujo de calcio a la célula y muerte neuronal (Epstein, 1993). Se han identificado tres factores virales responsables de estos procesos:

1. La glicoproteína de la envoltura viral, o Gp120, que promueve el estrés oxidativo e induce apoptosis neuronal.
2. La proteína reguladora no estructural del virus VIH, Tat, neurotóxica en cultivos de neuronas fetales humanas mediante activación de receptores de glutamato (kainato) y productora de estrés oxidativo por disminución de la actividad de la enzima manganeso superóxido dismutasa.
3. El factor de necrosis tumoral alfa y ácido araquidónico. Los macrófagos infectados con VIH y activados por astrocitos producen citoquinas altamente neurotóxicas como son el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , IL 1 $\beta$ , IL1 $\alpha$ , IL6, factor activador plaquetario, leucotrienos (LTB $_4$ , LTD $_4$ ), lipoxina A y ácido araquidónico, que según diversos estudios alcanzan mayores concentraciones en cerebro y LCR de los pacientes con encefalopatía (Gelbard, 1995).

Estudios in vitro en neuroblastomas han demostrado que existiría daño neuronal por acción directa del virus, mediado por proteínas de la cubierta viral como mecanismo independiente de la intervención de macrófagos o microglía (Álvarez, 2002).

Epstein y Dickson describen varios rasgos característicos de la infección por el VIH en lactantes: Alteraciones en el crecimiento cerebral, que dan lugar a microcefalia con inicio entre los dos y cuatro meses de edad. El examen microscópico revela la infiltración de células inflamatorias con células gigantes multinucleadas y macrófagos, y cambios en la sustancia blanca (reactiva a astrocitosis, palidez, calcificación e inflamación de los vasos sanguíneos en los núcleos de la base y muerte neuronal en la sustancia blanca) (Epstein, 1999; Dickson, 1989). En microscopía electrónica se observan partículas de lentivirus características del VIH dentro de los macrófagos y células multinucleadas. Asimismo, se observan hiperintensidades en la sustancia blanca, atrofia y calcificación de los núcleos de la base. Los hallazgos más llamativos en la EP son una disminución notable del peso bruto

cerebral con respecto a la edad, degeneración de la médula espinal y de las vías corticoespinales, y mala diferenciación entre la sustancia blanca y gris (De Carli, 1993; Mintz, 1996; Belman, 1997).

Los nuevos avances terapéuticos en la afectación neurológica asociada al VIH se basan en este conocimiento de la invasión el virus en el cerebro y en intentar evitar la activación de la replicación VIH en el cerebro así como los eventos neurotóxicos asociados indirectamente.

El tiempo exacto de infección del SNC y la relación cronológica con la infección sistémica es desconocido. Debido a que el modo de infección predominante es la transmisión vertical (Rogers, 1988) existe potencial para una temprana penetración del virus en el SNC. Secuencias de virus VIH se han detectado en el cerebro fetal a las 20 semanas de gestación, y la infección temprana del SNC observando que muchos niños manifiestan EP antes del año de edad (Scott, 1989). Además se ha evidenciado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) síntesis intratecal de anticuerpos específicos VIH, antígeno VIH y virus de cultivo de LCR en niños y adultos con ausencia de síntomas neurológicos. Este hecho sugiere una penetración temprana de la BHE por el virus (Portegies, 1989). En adultos, además se ha observado una meningitis aséptica en el momento de la seroconversión, sugiriendo una potencial invasión del SNC aproximando el tiempo de la infección primaria (Hollander, 1987). Pero esta meningitis aséptica no es comúnmente observada en niños con EP o en niños con evidencia de VIH en LCR, sugiriendo que la infección primaria del VIH puede ser un evento prenatal (Mintz, 1989). De todas maneras, también puede haber una larga latencia entre la seroconversión y el inicio insidioso de EP. El estudio del cerebro de los niños con infección por el VIH y la EP revela una disminución del peso cerebral para la edad.

Se han establecido dos subtipos dentro de la encefalopatía progresiva: a) La encefalopatía subaguda (la forma más grave) y b): La encefalopatía en meseta.

a) Encefalopatía progresiva de curso subagudo

En la encefalopatía progresiva subaguda se observa una pérdida de habilidades del desarrollo previamente adquiridas, particularmente motoras y del lenguaje expresivo, con progresiva disfunción motora no focal (cuadriplejía espástica o hipotonía) (Belman, 1994). El curso de esta enfermedad es de inicio insidioso. En estos niños el deterioro del

crecimiento cerebral conduce a una microcefalia adquirida. Ocurre un deterioro progresivo de las habilidades cognitivas con una regresión social y apatía.

b) Encefalopatía progresiva de curso en meseta, sin regresión

En la encefalopatía progresiva con curso en meseta tiene lugar el declive del desarrollo neuropsicomotor más lentamente, sin que se observen de manera clara las pérdidas psicomotoras. Se produce un deterioro del desarrollo cognitivo, así como del crecimiento cerebral. La afectación motora es común, particularmente la diplejía espástica. Algunas veces se produce deterioro mental, pudiéndose entonces confundir con una encefalopatía progresiva subaguda. Después de un periodo variable de encefalopatía progresiva en meseta puede producirse una mejoría en la ejecución motora y, en consecuencia, confundirse con una encefalopatía estática.

Encefalopatía estática

La EE representa una alteración neurológica fija, no progresiva, frecuentemente asociada etiológicamente a otros factores como prematuridad, exposición intrauterina a tóxicos o a agentes infecciosos, factores genéticos o trauma craneal. Estos niños pueden presentar retraso del desarrollo pero no una regresión, déficits motores pero no una disfunción progresiva motora, y microcefalia pero no una microcefalia adquirida. También pueden presentar convulsiones. Los niños con infección VIH y EE pueden espontáneamente mejorar con el tiempo, pueden presentar un curso estático o pueden evidenciar un empeoramiento neurológico (Mintz, 1989; Belman, 1990). Además estos pacientes pueden progresar a una EP con un periodo de latencia de más de 5 años.

En esta forma de encefalopatía la adquisición del lenguaje y del desarrollo psicomotor en general ocurren a un ritmo más lento, sin observarse pérdida de hitos (Tellechea, 1997). El compromiso encefalopático se ha relacionado con una mayor carga viral y mayor grado de inmunosupresión, con la consiguiente mayor morbilidad asociada, hospitalizaciones por año (Lobato, 1995) y menor supervivencia que los niños sin encefalopatía (Cooper, 1998).

### 3.3. Otras manifestaciones neurológicas

La neuropatía periférica y la mielopatía, que se presenta de manera frecuente en la población adulta infectada por VIH, es infrecuente en la población pediátrica (Mintz, 1989). Aunque es infrecuente en niños con infección VIH, se pueden observar mielopatías, con una alteración sensorial acompañada de paraparesia, frecuentemente con disfunción vesical o intestinal (Mintz, 1989).

Los nervios craneales y los núcleos del tronco encefálico están libres, a pesar de que el VIH se identifica en el tronco encefálico en postmortem. Se han reportado muy infrecuentemente síndromes del tronco encefálico. La enfermedad severa puede asociar disfagia oromotora y disartria, probablemente por una paresia pseudobulbar. La participación de los nervios craneales puede orientar a la infiltración neoplásica o infecciosa.

Las alteraciones extrapiramidales, signos cerebelosos y convulsiones ocurren más infrecuentemente en pacientes pediátricos (Mintz, 1996). Las convulsiones pueden ocurrir en alrededor de un 16% de los niños con enfermedad VIH (Civitello, 1993). Alrededor del 50% de dichas convulsiones son secundarias a procesos febriles, siendo las convulsiones recurrentes (epilepsia) un trastorno infrecuente en dichos pacientes y suelen ser secundarias a otros factores como prematuridad o infecciones oportunistas a nivel del SNC. Sólo 1.3% de éstas pueden considerarse idiopáticas. El electroencefalograma (EEG) es una prueba inespecífica, cuando se ha realizado suele ser normal o revelar un trazado enlentecido inespecífico (Mintz, 1989).

Los pacientes con infección VIH pueden presentar accidentes vasculares cerebrales, que debutan de forma aguda con signos focales (habitualmente hemiparesia), y son debidos a isquemia (secundaria a trombosis o embolismo) o a hemorragia (más frecuente en pacientes con trombopenia). El infarto isquémico se asocia también a lesiones vasculíticas producidas por el propio VIH u otros virus, en especial el virus de la varicela-zóster. Los infartos son infrecuentes en estos pacientes (Mintz, 1989), pero pueden ser devastadores cuando ocurren (Park, 1990). Éstos pueden ser secundarios a inflamación de los vasos cerebrales. Actualmente pueden ocurrir en el contexto de las complicaciones del TAR.

La masa intracraneal más frecuentemente observada en estos pacientes es el linfoma primario del SNC (Epstein, 1988). En este sentido, cabe recordar que el accidente cerebrovascular y el linfoma primario indiferenciado del sistema nervioso central son,

respectivamente, las causas más frecuentes de focalidad neurológica y de masa cerebral en el niño infectado por el VIH. El linfoma indiferenciado del SNC es menos frecuente en niños que en adultos, y puede presentarse con clínica subaguda: Cambios de carácter, alteración del nivel de conciencia, convulsiones o signos focales. Tiene su localización más frecuente en tálamo y núcleos de la base, a diferencia de los tumores metastásicos que se localizan más en la periferia.

Otros cuadros que pueden debutar con clínica neurológica focal son la toxoplasmosis cerebral, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y la encefalitis por virus herpes o CMV, aunque las infecciones oportunistas son raras, a excepción de aquellas que se transmiten intraútero (CMV o toxoplasma). Finalmente, no debemos olvidar que la infección más prevalente del SNC en el paciente pediátrico es la meningitis bacteriana, por los mismos gérmenes que en la población VIH negativa (neumococo, meningococo, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella* sp o *Escherichia coli*).

La cefalea es una manifestación frecuente en los niños con infección VIH y puede ser secundaria a la exposición a algunos fármacos antirretrovirales (nevirapina, efavirenz, etc.)

Los abscesos cerebrales secundarios a toxoplasma gondii son infrecuentes en niños infectados por VIH (Shanks, 1987). Sin embargo los recién nacidos hijos de madres VIH positivas están en riesgo de contraer una toxoplasmosis congénita y pueden beneficiarse de un tratamiento precoz antes de presentar sintomatología clínica.

La meningitis por criptococo puede presentarse de manera insidiosa en estos pacientes con cefalea como único síntoma inicial.

Finalmente, los trastornos de movimiento que han sido descritos en la población pediátrica son rigidez extrapiramidal y distonía y están asociados frecuentemente a un antecedente de espasticidad (Mintz, 1989).

En la orientación diagnóstica del paciente pediátrico con infección VIH y clínica neurológica es importante realizar una exploración neurológica completa y un fondo de ojo para descartar la hipertensión endocraneal. Ante convulsiones, focalidades a la exploración física, papiledema, alteración del sensorio, cefalea de características distintas a las habituales o ante cualquier sospecha de hipertensión endocraneal, será preceptiva la realización de una técnica de neuroimagen antes de proceder a la punción lumbar. En caso de punción lumbar, deben realizarse los estudios bioquímicos, citoquímicos y microbiológicos habituales, pero a la vez debemos cursar los estudios apropiados para el diagnóstico de infecciones oportunistas (técnicas de microbiología molecular a virus de la

familia Herpes o micobacterias, cultivos para hongos o la tinción de tinta china para el criptococo).

Los estudios neurorradiológicos proporcionan información esencial para la evaluación y el manejo de los trastornos neurológicos asociados al VIH. La alteración más frecuentemente encontrada en los exámenes de tomografía axial computerizada (TAC) en pacientes sintomáticos es el aumento ventricular, atrofia cortical, atenuación de la sustancia blanca y calcificaciones en los ganglios de la base (DeCarli, 1993). Las calcificaciones pueden indicar una vulnerabilidad selectiva de los ganglios de la base en el cerebro en desarrollo de la infección VIH. Ésta se ha visto sobre todo en los niños infectados intraútero (por transmisión vertical) y no se ha observado en adultos (Civitello, 1994).

Brouwers y cols encontraron una relación entre las alteraciones observadas (atrofia cortical con dilatación del sistema ventricular, atenuación de la sustancia blanca y calcificación de la sustancia blanca frontal) en la TAC y la disfunción cognitiva y conductual. Las calcificaciones, independientemente del grado de atrofia cerebral, estaban asociadas con un mayor retraso en el desarrollo neurocognitivo. En general, las mayores alteraciones se han visto en pacientes con estados avanzados de la enfermedad VIH; estas alteraciones se han relacionado con bajos niveles en habilidades cognitivas y lingüísticas en niños con infección sintomática VIH (Brouwers, 1995). También hay una correlación descrita entre atrofia cortical, pero no calcificaciones, con la carga viral (Brouwers, 2000). Este hecho apoya la hipótesis de que la replicación activa VIH en el SNC es al menos en parte responsable del desarrollo de la atrofia cerebral. La aparición de calcificaciones parece tener una fisiopatología distinta y parece no estar relacionado con la replicación activa del VIH, pero puede indicar el tiempo y la localización de una invasión inicial del virus en el cerebro inmaduro. Es importante citar que se ha producido una disminución en las alteraciones en la TAC de estos pacientes con la combinación de análogos de los nucleósidos, incluso antes de la disponibilidad de los inhibidores de las proteasas (Civitello, 2000).

En resonancia magnética nuclear (RMN) se han descrito similares alteraciones, siendo más fácilmente objetivable las alteraciones en la sustancia blanca mediante esta técnica y menos objetivables las calcificaciones. Los cambios a nivel de difusión de sustancia blanca en estos pacientes no están necesariamente correlacionados con disfunción cognitiva, aunque sí que ha sido descrito que cambios extensivos en la sustancia blanca pueden estar asociados con déficits cognitivos (Brouwers, 1995).

Así pues, el estudio de neuroimagen tiene un importante rol en el estudio de SNC, siendo los hallazgos más frecuentemente encontrados en RMN o TAC: Atrofia cerebral en un 45%, calcificaciones de ganglios basales 9% y alteraciones de sustancia blanca 9% (Johan-Linang, 1998). En RMN con espectroscopia, hay un significativo aumento de mioinositol y colina, con una disminución de N-Acetil aspartato de la sustancia blanca y los ganglios basales, lo que traduce injuria o muerte neuronal. En la sustancia gris no se observan diferencias significativas (González, 2004). Los hallazgos descritos son de especial relevancia dado que preceden a las manifestaciones clínicas de encefalopatía o de alteraciones estructurales en otro tipo de neuroimágenes.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) de los niños con infección VIH es generalmente normal pero se han observado alteraciones inespecíficas como pleocitosis linfocítica y aumento de proteínas (Mintz, 1989). Niños y adultos con función cerebral anormal presentan niveles elevados de RNA viral en el LCR en comparación con otros pacientes con función cerebral normal (DeLuca, 2002). La carga de RNA viral se ha correlacionado con atrofia cortical en estos pacientes (Brouwers, 2000). Por lo tanto, la carga viral a nivel del LCR puede ser un predictor de la afectación a nivel del SNC. Hay un estudio en la literatura que concluye que elevados niveles de RNA viral en LCR es un factor predictor de deterioro neurológico en el siguiente año (Ellis, 2002).

Además se han correlacionado alteraciones neurológicas con la presencia de marcadores de activación inmune en el LCR como el factor de necrosis, beta-2-microglobulina, neopterin, ácido quinolínico y ciertas citoquinas (Mintz, 1989; McArthur, 1992).

Por otro lado, estos pacientes son susceptibles, dependiendo de su estado inmunológico, a presentar infecciones meníngeas víricas, bacterianas o fúngicas.

El LCR en pacientes con linfomas primarios del SNC es frecuentemente anormal, observándose pleocitosis, proteinorraquia y hipogluorraquia (Mintz, 1989).

### **3.4. Déficits neurocognitivos en pacientes pediátricos con infección por VIH**

En todo el mundo, los niños infectados por VIH por transmisión vertical, están llegando a la adolescencia y la edad adulta en un gran número. La mayoría de la investigación se ha centrado en los resultados biomédicos, aunque existe una creciente conciencia de que los supervivientes a largo plazo con infección VIH están en alto riesgo de sufrir problemas de salud mental (Mellins, 2013). Aunque los estudios son limitados con resultados mixtos, en

una revisión reciente realizada por Mellins y cols han reportado que el estado de salud del niño, la función cognitiva, la salud de los padres y los acontecimientos vitales estresantes se han asociado con peores resultados de salud mental. Por lo que concluyen una necesidad emergente para el desarrollo y evaluación de intervenciones de salud mental y prevenciones para optimizar la salud mental, particularmente para los jóvenes infectados por VIH por transmisión vertical.

Múltiples factores familiares y contextuales pueden influir en la salud mental de los niños y adolescentes infectados. En muchas partes del mundo, la mayoría de los jóvenes infectados por VIH por transmisión vertical pertenecen a familias de minorías étnicas, que viven en las comunidades pobres, con recursos limitados, afectados por la violencia y el abuso de sustancias (CDC, 2013; UNAIDS, 2012).

Por otro lado, los niños y adolescentes infectados por VIH por transmisión vertical, comparten factores de estrés que experimentan los jóvenes con otras enfermedades crónicas, incluido el continuo tratamiento médico, hospitalizaciones, la exposición al dolor (Gortmaker, 1990). También se enfrentan a una serie de problemas específicos relacionados con el impacto psicosocial del VIH, una enfermedad muy estigmatizada y transmisible que puede hacer la transición de la infancia a la adolescencia difícil.

El notable éxito en la prevención y el tratamiento de la infección pediátrica por el VIH en los países de altos recursos ha cambiado la cara de la epidemia del VIH en niños de una enfermedad mortal a la de una enfermedad crónica. Con la generalización del acceso a la terapia antirretroviral, muchos niños infectados por vía perinatal están sobreviviendo a la adolescencia, la edad adulta joven y más allá (Brady, 2010). Estos éxitos plantean nuevos retos de gestión. La supervivencia a largo plazo de los jóvenes con la infección perinatal por el VIH ha ido acompañada de necesidades imprevistas. Estos incluyen manejo de las complicaciones a largo plazo de la terapia, la salud sexual y reproductiva, las necesidades de salud mental y los problemas de la educación superior y la formación profesional (Fair, 2012; Heidari, 2012).

Chernoff y cols reportan que los jóvenes infectados tienen una alta tasa de síntomas psiquiátricos, particularmente por déficit de atención y trastornos depresivos, en comparación con niños de circunstancias socioeconómicas similares (Chernoff, 2009). Gadow y cols recientemente también han reportado mayor tasa de síntomas psiquiátricos en dicha población (Gadow, 2012). La etiología de estos trastornos es probablemente multifactorial, incluyendo factores biológicos como el propio VIH, su tratamiento, así como los factores psicosociales que incluyen las enfermedades crónicas, la pobreza, la

pérdida de los padres, y el estigma y el rechazo de los compañeros. Los síntomas psiquiátricos pueden estar asociados con los resultados conductuales pobres, como los comportamientos sexuales de riesgo que pueden favorecer la transmisión del VIH (y el embarazo), el consumo de drogas y la baja adherencia a la terapia. Los autores señalan la necesidad crítica de datos y herramientas para entornos con recursos limitados, y la utilidad potencial de nuevos modelos para identificar las áreas clave que pueden ser susceptibles de intervenciones preventivas. Laughton y cols reportan peores resultados en las pruebas cognitivas generales y las tareas viso-espaciales de los jóvenes infectados por VIH por transmisión vertical y concluyen con que esta población está en alto riesgo de sufrir problemas de salud mental y psiquiátrica (Laughton, 2014).

En el momento actual de la infección VIH, mientras que la terapia antirretroviral ha disminuido significativamente la encefalopatía asociada al VIH, debido a que los niños infectados por el VIH sobreviven a la adolescencia y la edad adulta, se han puesto de manifiesto otras manifestaciones más sutiles de la enfermedad del sistema nervioso central. Estos déficits neurocognitivos, problemas de atención y trastornos psiquiátricos son mucho menos devastadores que la encefalopatía aguda, pero también pueden tener un tremendo impacto en estos niños y adolescentes, ya que sobreviven hasta la edad adulta. Los factores etiológicos son complejos y pueden incluir los efectos de la infección por VIH (tanto la replicación viral en el sistema nervioso central, así como el impacto más allá de la infección en el cerebro en desarrollo), la inflamación crónica, los efectos tóxicos de los medicamentos antirretrovirales, factores sociales y otras exposiciones (tanto intraútero como a nivel postnatal, como el uso de sustancias de abuso al llegar a la adolescencia).

Varios estudios examinaron la asociación de características de la función cognitiva y la enfermedad VIH con la salud mental. Adolescentes infectados por VIH por transmisión vertical que obtuvieron puntuaciones inferiores en el funcionamiento cognitivo eran más propensos a tener problemas de salud mental (Puthanakit 2012; Malee, 2011; Nozyce, 2006). Además de la función cognitiva, la experiencia del dolor (Serchuck, 2010) y características de la enfermedad del VIH, incluyendo la historia de la enfermedad definitoria de SIDA, el porcentaje de CD4 bajo (Gadow, 2012; Nachman, 2012) y una mayor carga viral de ARN del VIH (Bomba 2010; Nachman, 2012) fueron asociados a la presencia y/o gravedad de los problemas específicos, incluyendo los síntomas de TDAH, problemas de conducta y trastornos depresivos.

Así pues, en la práctica clínica hay que centrar la atención en la creciente población de infectados por vía perinatal que llegan a la adolescencia y edad adulta a nivel mundial. Es

necesario un enfoque integral para mejorar la salud a largo plazo de estos jóvenes para asegurar que nuestro éxito en el logro de la supervivencia de los niños infectados por el VIH, desde la infancia se mantiene hasta la edad adulta.

En la literatura encontramos estudios que determinan la presencia de déficits neurocognitivos en niños y adolescentes con infección por VIH por transmisión vertical (Wachsler-Felder JL 2002; Le Doaré K 2012). Otros autores describen diferentes grados de disfunción intelectual y mayor frecuencia de problemas escolares al compararlos con la población general (Levenson RL 1992; Papola, 1994; Jeremy JR, 2005). Se han encontrado un importante porcentaje de niños que presentan disminución de las funciones cognitivas globales, así como retraso en el desarrollo psicomotor (Burns, 2008). Por el contrario, otros autores no evidencian déficits cognitivos importantes y concluyen un funcionamiento dentro o cerca de los rangos normales (Frank 1997; Fishkin 2000; Blanchete, 2002).

La infección por el VIH en mujeres en edad reproductiva tiene un enorme impacto en los niños, ya que la transmisión perinatal es la principal forma de transmisión del VIH en niños y representa más de 90% de los casos reportados en niños a nivel mundial (Chadwick, 1995; Nielsen, 1997).

Podemos clasificar a los hijos de madres infectadas por VIH en tres grupos:

- a) Niños infectados por el VIH materno
- b) Niños expuestos al VIH materno, pero no infectados
- c) Niños expuestos al VIH y a antirretrovirales, no infectados

a) Niños infectados por el VIH materno: Esta categoría se refiere a aquellos niños que adquirieron el VIH al exponerse a la infección materna (ya sea por vía intrauterina, durante el parto o por lactancia materna), siendo la exposición durante el parto la forma más frecuente de infección. La infección ocurre ya sea por el desconocimiento que tiene la madre de su estado de portadora de la infección durante la gestación, por una infección avanzada o por no utilizar terapias preventivas durante la etapa perinatal. En esta categoría están aquellos niños infectados, libres de síntomas por el VIH y también libres de alteraciones neurológicas. Generalmente el periodo asintomático ocurre desde el nacimiento, hasta los primeros seis y doce meses de vida. Es excepcional encontrar un recién nacido infectado con el VIH y que presente manifestaciones de la infección en esta etapa de la vida (Chadwick, 1995; Nielsen, 1997). Por otra parte, están los niños infectados por el VIH, los cuales presentan síntomas de la enfermedad, como cuadros infecciosos repetitivos, hepatoesplenomegalia y diversas alteraciones en el desarrollo. No obstante, algunos niños inician con retraso psicomotor, asociado a retraso en el crecimiento corporal

y otros presentan una regresión del desarrollo psicomotor previamente alcanzado (Msellati, 1993; Chadwick, 1995; Nielsen, 1979; Chase, 2000). Los signos neurológicos y las alteraciones en el desarrollo de los niños se comportan como marcadores de la enfermedad por VIH, los cuales pueden preceder a otros signos clínicos de progresión de la enfermedad. La frecuencia con la cual se presentan las manifestaciones neurológicas en este grupo de pacientes es variable. Un estudio proveniente de una cohorte francesa de niños con infección perinatal por VIH reportó que 19% tenían afectado el Sistema Nervioso Central (SNC), mientras que el Estudio Colaborativo Europeo (ECS) se reportó una frecuencia de signos neurológicos severos en niños infectados de 13%. Esta cifra se elevó hasta 31% en niños con diagnóstico de SIDA (Aylward 1992).

En niños con infección por el VIH se han descrito alteraciones en las habilidades psicomotoras, de integración viso-motora, de percepción viso-espacial y, en menor grado, la existencia de afectación en las habilidades del lenguaje y en las mediciones verbales. Aquellos niños con deficiencias cognitivas tempranas y con retraso o deterioro motor tienen pérdida de otras funciones del desarrollo. En términos generales, los niños seropositivos tienen mayor grado de retraso en el desarrollo en comparación con niños controles seronegativos (Aylward, 1992; Msellati, 1993; Nozyce, 1994; Coplan, 1998; Raskino, 1999; Chase, 2000; Pearson, 2000; Drotar, 2000).

Se ha propuesto que el índice de desarrollo cognitivo o motor, medido con la Escala del Desarrollo de Bayley, con una puntuación de más de dos desviaciones estándar por debajo de la media (Índice < 69) representa un marcador temprano de la severidad con la que el SNC podría estar afectado por el VIH (Chase, 2000). Es indudable que el inicio oportuno de TARGA con buena penetración al SNC, no sólo previene las alteraciones del desarrollo, sino que también evita la aparición de infecciones oportunistas a nivel cerebral, retrasa el desarrollo de inmunodeficiencia y mejora la calidad de vida. Un componente esencial de la atención de los niños infectados por VIH se refiere a la monitorización cuidadosa y de largo plazo del neurodesarrollo del niño. Un elemento principal en esta atención deberá incluir el diagnóstico temprano y certero de la presencia de encefalopatía. La identificación oportuna y fiable de los niños con alto riesgo de progresión de la enfermedad del SNC permitirá iniciar una terapia antirretroviral específica y agresiva, antes del inicio de la encefalopatía, con la esperanza de prevenir los efectos devastadores que tendría esto para el cerebro (Aylward, 1992).

b) Niños expuestos al VIH y no infectados: Dentro de este grupo se encuentran los niños quienes, aunque estuvieron expuestos al VIH materno, no adquirieron la infección (ya sea

por el uso de medidas preventivas por parte de la madre o porque ésta, aun siendo portadora, no presentaba factores de riesgo asociados que incrementaran la posibilidad de infectar a su hijo). Es importante mencionar que en promedio sólo 25% de los hijos de madres con VIH, sin ninguna medida preventiva, adquieren la infección y que con el uso oportuno de antirretrovirales y cesárea electiva, el porcentaje de transmisión se reduce a menos de 1%. Se ha sugerido que la exposición in útero al VIH per se, no produce ninguna alteración neurológica (como retraso en el desarrollo motor) ni en el desarrollo cognitivo de niños no infectados por el VIH, sino que más bien son los factores socioculturales los que determinan el retraso en el desarrollo. Los niños serorrevertidos tienen ejecuciones similares en las evaluaciones del neurodesarrollo en comparación con aquellos niños nacidos de madres VIH negativas (Culnane, 1999; Sperling, 1998). Incluso, algunos niños que serorrevirtieron alcanzan puntuaciones más altas, debido a una atención más cuidadosa por haber estado en riesgo de adquirir una enfermedad. Sin embargo, no todos los niños que serorrevirtieron presentan puntuaciones satisfactorias del desarrollo, aun cuando sean aparentemente niños sanos, lo cual puede estar condicionado por diversas causas. Algunos investigadores han observado que los niños que tienen un gran riesgo de infección por VIH a menudo tienen la presencia de otros factores psicosociales que contribuyen adversamente en su desarrollo cognitivo. Estos factores incluyen: El abuso de drogas durante la etapa prenatal; la falta de una atención prenatal apropiada (que puede estar asociada con peso bajo y prematuridad); periodos repetidos de hospitalización; separación de la familia; cuidados erráticos en hogares con dinámica familiar alterada; y falta de interacción normal con los padres debido a la implementación de medidas dirigidas a prevenir la infección (Aylward, 1992; Msellati, 1993).

c) Niños expuestos al VIH y a ARV no infectados: En 1994, el protocolo ACTG 076 abrió la puerta para la prevención del VIH en niños y, con ello, se amplió y diversificó la utilización de antirretrovirales en las mujeres embarazadas. Sin embargo, con el uso de estos medicamentos surgieron nuevos efectos colaterales en la madre y en el niño, (Lorenzi, 1998; Mofenson, 1999; Taylor, 1999; Cooper, 2000; Mofenson, 2000; Reiff-Eldridge, 2000; Shetty, 2001) planteándose la posibilidad de alteraciones neurológicas en aquellos niños expuestos perinatalmente a antirretrovirales.

En Cuba se realizó un estudio cuyo objetivo era identificar aspectos psicosociales en niños y adolescentes que adquirieron la infección por el VIH, evaluar su desarrollo neuropsicológico y describir la comorbilidad psiquiátrica presente en el grupo estudiado (Castro, 2011). Al evaluar este estudio se ha de tener en cuenta las diferencias en cuanto a

la población pediátrica afecta por VIH en Cuba (diferencias en cuanto al consumo de tóxicos, situación social...) respecto a nuestra población. Se realizó un estudio descriptivo de una cohorte de 30 niños que adquirieron la infección por diferentes vías (transmisión vertical (n: 22), uso de sangre y hemoderivados (n: 3) e inicio de actividad sexual en adolescentes (n: 5)). Se realizó una reevaluación clínica de todos los pacientes explorando variables sociodemográficas, clínicas, examen psiquiátrico (Rodríguez, 2005) (CIE-10), explorando la presencia de un diagnóstico psiquiátrico y realizando evaluación neuropsicológica utilizando los siguientes tests dependiendo de la edad de los pacientes: De 3-7 años: Terman Merrill y el test gestáltico visomotor de Lauretta Bender; de 8-12 años: La escala de Wechsler (WISC) 1ª edición, para las edades de 8-17 años, el test de tachado de letras (test de atención de R. H. Crespo), el test de lateralidad (prueba de R. Zazzo), el cuarto excluido, la metódica de memoria de Luria (10 palabras de A. N. Luria) y el test gestáltico visomotor de Lauretta Bender; de 13-15 años: La escala de Wechsler (WISC) 1ª edición, para las edades de 8-17 años y el test de atención de tachado de letras (test de atención de R. H. Crespo); de 16-19 años: La escala de Wechsler (WAIS) 1ª edición para edades superiores a los 17 años, el Machover y el cuarto excluido. En todos los casos se realizaron intervenciones psicológicas de acuerdo a los resultados de la evaluación y las necesidades de atención identificadas por pacientes familiares. Concluyeron el estudio y se consideraron en el análisis un total de 23 niños y adolescentes, con edades comprendidas entre los 3 y los 17 años. Predominó el sexo femenino con 13 niñas (56,5%), el color de la piel blanca en 14 pacientes (60,8%) y las edades entre 6-11 años en 10 pacientes (43,5%). Más de 50% de los niños se encontraban en los primeros años de escolarización o nivel primario y sólo en cinco (21,7%) participantes se recogió el antecedente de convivir con ambos padres. La edad más frecuente con que se realizó el diagnóstico en este grupo fue entre 1-4 años (n: 13; 56,6%); sólo en un niño infectado por vía vertical el diagnóstico se realizó después de estas edades. La vía de adquisición que predominó fue la vertical (n: 16; 69,5%). El estudio incluyó adolescentes que se infectaron por otras vías, cinco por la vía sexual y uno por transfusión de sangre y hemoderivados. De acuerdo a la evolución clínica de la enfermedad, predominó el grupo A (n: 12; 52,1%), seguido de los grupos B (n: 5; 21,8%) y C (n: 6; 26,1%), respectivamente. En el momento en que se realizó el estudio tenían indicado TAR un 72,8% de los participantes (n: 18). En el examen psiquiátrico los escolares fueron quienes presentaron mayor sintomatología, observándose hiperactividad en cinco niños estudiados (50,0%), ansiedad en cuatro (40,0%) y dificultades en el aprendizaje en seis (60,0%), los cuales fueron referidos

también por parte de los padres. La tristeza fue el síntoma que predominó en la adolescencia, lo cual resultó estadísticamente significativo y donde la vía sexual de adquisición de la infección fue la más importante. Todos los niños pudieron ser evaluados con un test de inteligencia de acuerdo a la edad cronológica; a 14 pacientes se le realizó el test de medición de la inteligencia de Terman Merrill. La media de las puntuaciones del coeficiente de inteligencia fue de 90,4 con un rango entre 69 y 100. El déficit cognitivo sólo pudo ser constatado en un caso con un retraso mental ligero. En seis niños se utilizó la escala de Weschler (WISC); la media de los valores del CI fue de 84,6 y las puntuaciones estuvieron en un rango entre 81 y 88. A tres adolescentes se le aplicó la escala de Weschler (WAIS), encontrándose una media de la puntuación total de CI de 85,6; el rango de los valores estuvo entre 90 y 84. En la metódica de pensamiento (Cuarto excluido) dos de los niños en edad escolar, a los que se les realizó esta prueba, no pudieron realizar correctamente la conceptualización. En la metódica de memoria (10 palabras de A.N. Luria) en cinco niños se observó la presencia de una alteración de la memoria a corto y largo plazo. En el test de atención (tachado de letras de R.H. Crespo) encontramos que en 20,0% hay un déficit de atención. Mientras que el test de lateralidad (prueba de R. Zazzo) realizado a nueve niños no mostró alteraciones. El test gestáltico visomotor de Lauretta Bender se realizó en siete niños, encontrando que sólo dos pacientes presentaron afectación de esta función. Durante el análisis de resultados pudieron realizar algún diagnóstico en 11 de los niños y adolescentes participantes. El trastorno hiperkinético se consideró en tres pacientes y los trastornos de adaptación con síntomas depresivos y ansiosos, en dos adolescentes, estando relacionado en ambos casos con la notificación de la infección. El resto de los diagnósticos lo constituyeron, dos pacientes en edad preescolar con trastornos no orgánicos del sueño (parasomnia), el trastorno de tics transitorio, retraso mental ligero, el trastorno disocial y la enuresis no orgánica, en un caso respectivamente.

Así pues estos autores (Castro, 2011) concluyen diciendo que su estudio logró evaluar características del neurodesarrollo y llegar al diagnóstico de trastornos mentales prevalentes. Las alteraciones en las emociones fueron predominantes en la adolescencia, relacionada con la adquisición de la infección por vía de las relaciones sexuales. En los niños que adquirieron la infección por transmisión vertical, fueron de mayor importancia los trastornos del comportamiento, siendo el trastorno hiperkinético y las dificultades relacionadas con el aprendizaje escolar, los de mayor protagonismo.

El estudio tuvo limitaciones que deben ser consideradas: La existencia de factores medioambientales como la exposición a TAR prenatal, la interacción madre-niño durante

la primera etapa de la vida, los cambios en los cuidadores y particularidades del ambiente familiar que están jugando un papel importante en la sintomatología presente, no pueden ser valorados al incluirse solamente niños infectados por VIH. El grupo de estudio tiene una gran dispersión de sus edades lo cual dificultó el análisis por grupo de edades o etapas del desarrollo. De acuerdo a las vías de adquisición de la infección, la sintomatología predominó en escolares infectados por vía vertical, donde se realizaron los diagnósticos de trastorno hiperactivo, trastorno de tics transitorio y retraso mental ligero. Este último, relacionado con daño cerebral temprano y el diagnóstico de una parálisis cerebral, donde una posible explicación podría estar relacionada con el efecto de la disfunción neuropsicológica causada por la enfermedad.

En cuanto al paciente pediátrico lactante infectado por VIH, la mayoría de estudios con niños infectados menores de 3 años ha evaluado las capacidades cognitivas globales más que áreas neuropsicológicas concretas. Se han encontrado diferencias significativas en el índice de desarrollo mental de las escalas del desarrollo del lactante de Bayley. En un estudio de seguimiento del neurodesarrollo de estos niños durante los dos primeros años de vida, los resultados confirmaron que la infección perinatal está asociada con un déficit tanto mental como motor. Estos déficits parecen ser predominantes, pero no exclusivos, en los niños que desarrollan enfermedades definitorias de SIDA en los dos primeros años de vida. Todos los niños infectados mostraron retrasos en las evaluaciones tanto motoras como cognitivas con puntuaciones de dos desviaciones típicas como promedio por debajo de la media en un periodo de seis meses. Presentaban déficits en lenguaje, desarrollo cognitivo, psicomotricidad fina y gruesa, y desarrollo social (Nozyce, 1994). Drotar y cols observaron que el VIH provoca anomalías más precoces y frecuentes en el desarrollo motor y en el estado neurológico de los lactantes que no son atribuibles a otros factores de riesgo biológicos o medioambientales. A los 12 meses, el 30% tiene alteraciones motoras y el 26%, anomalías cognitivas, comparadas con el 11 y el 6% entre los serorrevertidos y el 5 y el 6% entre los lactantes seronegativos, respectivamente. En un seguimiento posterior, estos autores obtuvieron resultados similares a los 24 meses (Drotar, 1999).

Si hablamos de preescolares y escolares, Avenís y cols realizaron un estudio con niños entre 5 y 12 años, y encontraron que los infectados puntuaban significativamente más bajo que los seronegativos en el test de memoria a corto plazo de la escala de inteligencia de Stanford-Binet, razonamiento cuantitativo y escalas compuestas (Havens, 1993). Bisiacchi y cols estudiaron a 42 niños con edades entre los 6 y 15 años mediante una batería neuropsicológica, de los cuales 29 eran seropositivos nacidos de madres seropositivas, y 13

seronegativos de madres seropositivas. Los déficits en las funciones ejecutivas se observaban en todos los niños seropositivos, mientras que las alteraciones amnésicas y visuopráxicas eran evidentes sólo en los niños con SIDA.

La evaluación neuropsicológica, incluso en los niños en fase asintomática, puede identificar alteraciones precoces en funciones cognitivas específicas (Bisiacchi, 2000).

Si se estudia el desarrollo neuropsicológico de los niños infectados a través de una transfusión de sangre o hemoderivados observamos que éstos están neuropsicológicamente menos afectados que los infectados por transmisión vertical y pueden mostrar un inicio y una progresión de los síntomas neuropsicológicos más parecidos al de los adultos seropositivos (Whitt JK, 1993; Englund JA, 1996). Esto es debido a que estos estudios están menos afectados por factores de confusión que los estudios con niños infectados mediante transmisión vertical (por ejemplo, exposición a fármacos o drogas durante el embarazo, problemas de salud de la madre durante la gestación, nivel socioeconómico bajo, estrés por muerte o enfermedad de los padres).

Así pues, en relación al hijo de madre VIH positivo, las alteraciones del neurodesarrollo son diversas y se presentan principalmente en niños infectados por el VIH mediante transmisión vertical. No obstante, en niños que serorvirtieron la infección, el retraso en el desarrollo neurológico puede ser explicado por la presencia de factores sociales en torno a la situación materna y familiar. Por esta razón, se requiere una identificación temprana y fiable de las alteraciones del neurodesarrollo en estos grupos de niños para proporcionar terapias destinadas a su prevención, manejo y así limitar al máximo cualquier daño cerebral (Figuroa-Medrano, 2004).

En cuanto al desarrollo cognitivo, una de las publicaciones con una serie de casos más amplia es la realizada por Nozyce y cols que estudia el desarrollo cognitivo y el comportamiento de 274 niños infectados por VIH encontrando, dentro de los problemas de comportamiento más comunes, medidos mediante “The Conners’ Parent Rating Scale”, problemas psicossomáticos (28%), problemas de aprendizaje (25%), hiperactividad (20%), hiperactividad-impulsividad (19%), problemas de conducta (16%) y ansiedad (8%) (Nozyce, 2006).

La evaluación neurológica del paciente pediátrico VIH positivo es un punto fundamental dentro de su evaluación. Es fundamental la identificación precoz de pacientes con afectación del SNC para poder instaurar un tratamiento y una intervención personalizada precoz. Dentro de la evaluación neurológica es importante realizar mediciones seriadas del perímetro craneal, evaluación del sistema motor y detección precoz de alteraciones

medulares. Los estudios del LCR solo se realizarán cuando se sospechen procesos infecciosos a nivel del SNC. Es fundamental reevaluar a dichos pacientes con la misma batería de test adaptados a su edad. Diversas pautas han sido descritas para una correcta evaluación neurológica, siendo una de ellas: (1) Evaluar a los niños de edad inferior a un año cada 3 meses, debido a que son un grupo en alto riesgo de desarrollar enfermedad del SNC; (2) niños con edades comprendidas entre el año y los 3 años deberían ser evaluados cada 6 meses a menos que presenten déficits del neurodesarrollo, en dicho caso se deberían evaluar cada 3 meses; (3) niños entre los 3 y los 10 años con funciones neurológicas estables deberían ser evaluados cada año y cada dos años si son mayores de 10 años.

Es importante además realizar tests de evaluación neuropsicológicos en estos pacientes para evaluar la inteligencia, memoria, atención y función psicomotora. Dado que la prevalencia y severidad de la afectación del SNC por el VIH varía en niños y adolescentes, estos pacientes pueden presentar diferentes grados de disfunción cognitiva, motora y del desarrollo. Por ejemplo, las manifestaciones del SNC asociadas al VIH en pacientes en edad escolar y adolescentes son mucho menos severas y de desarrollo más insidioso que en pacientes de edad inferior. Las características de estos pacientes obligan a tener unos instrumentos de medida adaptados para cada subgrupo.

Las funciones cognitivas específicas mayormente descritas susceptibles de afectación o deterioro han sido: Las funciones lingüísticas, las funciones motoras y las funciones atencionales. En cuanto a las funciones lingüísticas, con frecuencia, el habla y el lenguaje se deterioran en los niños en fase sintomática. Se han descrito deterioro en el lenguaje expresivo, pero el lenguaje comprensivo suele estar preservado en lactantes. En general, el mayor retraso se observa en el período comprendido entre los 10 y 24 meses. En los niños mayores, empeora tanto el lenguaje expresivo como el receptivo, aunque siempre el lenguaje expresivo resulta más afectado (Brouwers, 1994; Portellano, 2000). Watchel y cols encontraron un rendimiento significativamente peor en el lenguaje de los niños seropositivos con edades comprendidas entre los 12 y 18 meses, pero no a los 6 años de edad, comparados con los seronegativos y serorrevertidos (Wachtel, 1994). Coplan y cols compararon el desarrollo del lenguaje en lactantes y niños pequeños con sujetos de la misma edad expuestos al VIH pero seronegativos. Encontraron que los niños infectados entre las 6 semanas y los 45 meses rendían significativamente peor en la escala de adquisiciones evolutivas iniciales en lenguaje comparados con los niños no infectados (Coplan, 1998). Wolter y cols evaluaron el lenguaje expresivo y receptivo en niños en fase sintomática con una media de edad de 5,5 años comparados con sus hermanos no

infectados cuya media de edad era de 7,8 años. Los niños seropositivos puntuaron significativamente más bajo que los hermanos no infectados tanto en lenguaje receptivo como expresivo. El lenguaje expresivo estaba significativamente más deteriorado que el receptivo. El rendimiento tanto en lenguaje expresivo como receptivo disminuyó significativamente después de los 24 meses a pesar del tratamiento con antirretrovirales, pero el funcionamiento cognitivo global permaneció estable (Wolters 1997).

En cuanto al desarrollo motor debido a la presencia generalizada de alteraciones en los núcleos de la base en los niños seropositivos, no es extraño encontrar disfunción motora en muchos de estos sujetos. El retraso psicomotor se describió como inicialmente más grave que el retraso cognitivo en los niños pequeños y, a menudo, se observa deterioro de las habilidades motoras cuando la enfermedad progresa (Ulmann, 1987). Belman y cols examinaron a tres grupos de niños (niños que al nacer tenían VIH de madres seropositivas, niños seroconvertidos de madres con VIH y un grupo control de madres no infectadas). Observaron una alta incidencia de signos de la vía piramidal bilateral, paresia espástica de leve a moderada y debilidad muscular generalizada en los niños infectados en fase médicamente sintomática. Los niños con EP mostraban más retraso motor y más déficit cognitivos que los que tenían menos síntomas graves (Berman, 1988). Levenson y cols encontraron que los niños infectados con edades comprendidas entre los 2,5 y los 8 años puntuaban en un intervalo promedio bajo en la escala motora de las escalas Mc Carthy de habilidades de los niños (Levenson, 1992). Aylward y cols observaron que las peores puntuaciones no siempre las obtenían los niños con un número mayor de síntomas graves en el índice de desarrollo motor (Aylward, 1992). Watchel y cols encontraron que los niños infectados entre 3 y 36 meses tenían habilidades motoras finas más pobres que los controles cuando se evaluaban basalmente, pero estas diferencias no eran tan grandes al evaluarlos 12 meses más tarde. Concluyeron que la mejoría observada en las puntuaciones de los niños seropositivos podría ser el resultado de la intervención médica y del desarrollo del niño (Wachtel, 1994). Nozyce y cols estudiaron a 181 niños con una serie de cuestionarios estandarizados y observaron un deterioro motor predominante, aunque no exclusivamente, en los infectados por el VIH que desarrollaban una enfermedad grave definitiva de SIDA en los dos primeros años de vida (Nozyce, 1994). Mellins y cols evaluaron los efectos del seroestado, exposición prenatal a medicamentos y drogas y disfunción neuropsicológica sobre el desarrollo motor y mental mediante las escalas Bayley del desarrollo del niño. Los infectados se compararon con los niños serorrevertidos y con los expuestos prenatalmente a drogas y fármacos y nacidos de madres seronegativas.

Los niños que habían nacido infectados y se habían expuesto prenatalmente a drogas o fármacos rindieron significativamente peor en los índices de desarrollo mental y motor que los niños nacidos sin estos factores de riesgo. Se observó un solapamiento considerable entre la disfunción neurológica y el seroestado, lo que indica que lo más probable es que la asociación entre las alteraciones neurológicas y el rendimiento en las escalas Bayley del desarrollo del niño refleje los efectos del VIH sobre el SNC (Mellins, 1994). Se han descrito retrasos en el desarrollo cognitivo, motor y del lenguaje en una muestra de niños (con edades comprendidas entre los 18 a 30 meses) en Johannesburgo usando Bayley Scales of Infant Development II. Dichos autores concluyen que el retraso cognitivo puede ser secundario al desarrollo progresivo de la enfermedad y al daño del cerebro. El retraso del lenguaje puede ser secundario al deterioro neurológico, retraso cognitivo y privación ambiental (Baillieu, 2008).

En resumen, los niños infectados seropositivos tienen retrasos significativos en el desarrollo de la psicomotricidad gruesa comparados con sus iguales. Los retrasos evolutivos iniciales en el desarrollo de la psicomotricidad fina pueden o no mantenerse. Son más frecuentes los retrasos en el desarrollo cognitivo y motor en niños con los síntomas médicos más graves, pero muchos niños infectados siguen un desarrollo normal. Los retrasos en el desarrollo motor se observan de forma más frecuente, continua y coherente en lactantes que en niños más mayores.

El trastorno hiperactivo, donde predomina la hiperactividad y la inatención, constituye otro de los trastornos frecuentemente encontrado en la literatura. Su asociación al diagnóstico de infección por VIH/SIDA ha sido establecido en valores de 24,6%, (Xu, 2009) considerando que no sólo la infección por VIH juega un papel en su patogenia, sino que existen otros elementos que deben ser valorados (Freeman, 2005; Nozyce, 2006; Lindsey, 2007). Se han propuesto una gran variedad de etiologías como causa de estos trastornos del comportamiento. El daño cerebral secundario a la infección VIH es uno de los principales determinantes (Hittelman, 1990; Loveland, 1990; Aylward, 1992, Boiven, 1995; Kollar, 2003; Martin, 2006). Mediante las técnicas de neuroimagen hay una amplia evidencia de las alteraciones en las funciones neurológicas del córtex cerebral frontal y los ganglios de la base (Chamberlain, 1993; Mitchell, 1993; Fowler, 1994; Brouwers, 1995; Sacktor, 1996; Wolters, 1997; Price, 1988; Coplan, 1999). Estas estructuras se han asociado con la regulación de la atención y concentración y otros comportamientos que son problemáticos en los niños diagnosticados de TDAH.

### **3.5. Importancia de factores socioeconómicos y ambientales en el desarrollo neurocognitivo del paciente pediátrico con infección VIH**

Es conocido que los pacientes VIH pueden tener asociados factores ambientales y socioeconómicos que pueden contribuir al desarrollo de sus funciones cognitivas tanto globales como específicas. Así pues, las alteraciones en el comportamiento en las edades pediátricas no sólo están determinadas por los efectos directos causados por la infiltración del virus a nivel cerebral, otros factores no menos importantes pueden jugar un papel fundamental en la patogenia de estos trastornos. Entre éstos destacan las condiciones maternas durante el estado de gestación, relacionadas o no con la infección por el VIH (tipo de contagio materno, exposición a sustancias de abuso, condiciones sociales desfavorables, ausencia de control gestacional...); complicaciones neurológicas asociadas a la condición de prematuro; estrés psicosocial por causa de una familia inestable, pobre, con enfermedad materna, ruptura de lazos afectivos y ambientales. Además, el niño infectado está expuesto a alteraciones metabólicas y endocrinológicas como resultado de la enfermedad de base y a los posibles efectos colaterales de los diferentes fármacos utilizados a lo largo de su tratamiento (Belman, 1992). Factores vinculados al ambiente familiar, condiciones sociodemográficas, experiencias traumáticas dependientes de la práctica de múltiples procedimientos médicos y hospitalizaciones, el rechazo social y la limitación de la estimulación por parte de los padres, por citar las más frecuentes, podrían ser factores implicados en el desarrollo neurocognitivo de estos pacientes (Jeremy, 2005; Coscia, 2012).

Una revisión reciente cita que esta población se enfrenta a una serie de problemas específicos relacionados con el impacto psicosocial del VIH, una enfermedad muy estigmatizada y transmisible que puede hacer que la transición de la infancia a la edad adulta sea aún más complicada (Mellins, 2013).

Por lo tanto, las alteraciones neurocognitivas secundarias a la exposición al VIH no son sólo de carácter biológico, sino también de tipo social. La mayor parte de los niños no infectados, pero nacidos de una madre infectada, se ven afectados por la enfermedad materna y por las condiciones socioculturales y económicas que rodean esta compleja enfermedad, las cuales darán como resultado una serie de alteraciones en su desarrollo, que limitarán su óptimo desempeño (Aylward, 1992; Msellati, 1993; Chase, 2000).

Claire Thorne y cols estudia los aspectos psicosociales de estos adolescentes, además de describir las características clínicas, virológicas e inmunológicas de los niños infectados

verticalmente por VIH; estudia a 34 niños que son los adolescentes supervivientes de los 187 niños VIH nacidos desde 1986 en 10 centros pediátricos. Dentro de los aspectos psicosociales, estudia diferentes elementos como el destino al nacimiento, la supervivencia de la madre, ¿Con quién viven estos niños?, la escolarización, el conocimiento de la enfermedad, el conocimiento de la enfermedad en la escuela, y si presentan o no, problemas psicológicos. Encuentran como datos a destacar que el 56% viven con alguno de los padres (8 con la madre, 5 con el padre y 5 con ambos), el 24% viven con otros familiares, el 6% viven con familias de acogida, el 12% viven en adopción y el 3% en un centro. Sólo uno de estos niños requiere escolarización especial, ya que presenta encefalopatía. Los 33 niños restantes acuden a la escuela convencional: 3 presentan dificultad para el aprendizaje, 1 presenta dislexia y 2 precisan terapia por logopeda. La edad media al conocimiento del diagnóstico fue de 10 años y éste era conocido en la escuela en un 58% de los casos, Finalmente, en referencia a los problemas psicológicos, 8 precisan grupos de ayuda, 3 están en tratamiento psicológico y 4 acuden a grupos de soporte para familias VIH (Thorne, 2002).

Respecto a los aspectos emocionales y los trastornos de adaptación, son frecuentes en pacientes pediátricos infectados. Han sido descritas un gran número de alteraciones psicológicas y psiquiátricas en la población pediátrica infectada por VIH. Es importante diferenciar las alteraciones del perfil psicológico y psiquiátrico en niños escolares y en la edad de la adolescencia.

En los escolares, es importante tener en cuenta que las características psicológicas propias de esta etapa son un reto para el diagnóstico de las alteraciones del estado de ánimo, lo cual debe ser tenido en cuenta por los equipos de asistencia. En los niños, la muerte de las figuras parentales a causa de la infección, puede ser un factor importante para que se estructuren síntomas depresivos como ha sido reportado por otros estudios (Freeman, 2005, Xu T, 2009). Estudios longitudinales que incluyeron tamaños de muestra grandes hacen pensar que los niños infectados tienen un riesgo mayor para desarrollar sintomatología ansiosa, depresiva u otros problemas de comportamiento (Jeremy, 2005; Chernoff, 2009). Para los niños y adolescentes se han reportado prevalencias entre 14 y 44% para las alteraciones del comportamiento y de las emociones, que incluyen la ansiedad, la depresión y otros trastornos de conducta, pero estos reportes pueden variar en los diferentes contextos y tipos de diseño utilizados (Nozyce, 2006; Abubakar, 2008; Xu T, 2009; Chernoff, 2009).

Las alteraciones psiquiátricas en la población pediátrica VIH son más frecuentes en la población adolescente (Hernández, 1999; Mintz, 1999). Entre las alteraciones descritas se incluyen la depresión, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos adaptativos y trastornos psicóticos que han sido relaciones como secundarios a la infección VIH a nivel del sistema nervioso central y también como secundarios a tumores, efectos secundarios de la medicación y a déficits nutricionales (Hernández, 1999). Algunos autores citan que los trastornos psiquiátricos encontrados con mayor frecuencia son depresión en un 47% y trastornos de la atención en 29% (Misdrahi, 2004). El curso crónico de la enfermedad, hospitalizaciones frecuentes, enfermedad o fallecimiento de familiares, estigmas sociales de la infección por VIH y la coexistencia de alteraciones endocrinológicas y metabólicas, son algunas de las situaciones implicadas en el desarrollo de un cuadro depresivo. Los síntomas observados habitualmente son labilidad emocional, cambios de humor, agitación e impulsividad. En relación al avance de la enfermedad, se han publicado casos de psicosis aguda, confusión, agitación, delirio y manía (Monori, 2003). Existen alteraciones que muchas veces son inadvertidas por los pacientes, entre ellas se encuentra: La disminución de las habilidades motoras finas y gruesas, hipotonía de extremidades y disminución del coeficiente intelectual, el que puede variar desde CI normal limítrofe a retraso mental severo (Boiven, 1995). Estudios de laboratorio (electroencefalograma, potenciales evocados, líquido cefalorraquídeo) de pacientes VIH con retraso del desarrollo psicomotor y disfunciones neurológicas son habitualmente no específicos o normales (Yitzchac, 1992). La intervención temprana y oportuna en los niños y adolescentes que tenga en cuenta las necesidades individuales del niño y del ambiente familiar debe constituir una prioridad en la atención al paciente pediátrico infectado por VIH. El seguimiento de funcionamiento neuropsicológico puede aportar elementos en la evolución de la enfermedad; la vinculación en programas de apoyo psicosocial y la rehabilitación psicopedagógica pueden contribuir a una mejora significativa en la calidad de vida (Naudé, 2003). Trabajos que han abordado la problemática de los convivientes y cuidadores de personas infectadas mostraron que los familiares cuidadores desarrollaron sus propios modelos para cuidar a los niños con infección por VIH. De ellos, el más importante fue el miedo a la estigmatización; esto, a su vez, puede estar relacionado con la sintomatología exhibida y la percepción de necesidad de ayuda especializada (Mellins, 2003; Bagenda, 2006; Wacharasin, 2008; Skovdal, 2009).

#### **4. Efectos del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) sobre el desarrollo neurocognitivo de los niños**

Durante los primeros años de la epidemia, antes de la introducción del tratamiento con fármacos activos frente al VIH, la llegada del VIH al SNC podía determinar un importante daño del VIH en el cerebro del niño y resultar en graves alteraciones en su neurodesarrollo (Brouwers, 1994). A partir de 1996, con la introducción de los nuevos fármacos antirretrovirales mejoró el pronóstico y la supervivencia de los pacientes. En España, tras la introducción del TARGA, se ha reducido la incidencia de la encefalopatía asociada al VIH de un 9,3% a un 1,5% (Sánchez-Ramón S, 2003).

En cuanto a los estudios que evalúan los efectos del TAR en el desarrollo neurocognitivo, la inquietud inicial surgió de un grupo de investigadores de Francia, los cuales estudiaron una cohorte de 1,754 niños expuestos a antirretrovirales. Ellos observaron que ocho niños tuvieron una enfermedad neurológica severa, manifestada por crisis convulsivas y acidosis láctica compatible con daño mitocondrial y encontraron incluso que dos niños fallecieron (Blanche, 1999). Otros investigadores han evaluado el neurodesarrollo de niños no infectados expuestos perinatalmente a Zidovudina, sin encontrar alteraciones en los índices de desarrollo cognitivo y motor (Culnane, 1999; Sperling, 1998). Un grupo de investigadores italianos realizaron experimentos en animales de experimentación (ratones) expuestos a antirretrovirales durante la gestación y encontraron alteraciones en el desarrollo neurológico y en su comportamiento social (Calamandrei, 1999; Calamandrei, 2000; Venerosi, 2000; Venerosi, 2001). Es importante mencionar que no hay una asociación clara y definitiva entre la afectación neurológica y la exposición a antirretrovirales. En general, se considera que el tiempo de seguimiento es aún limitado como para llegar a una conclusión definitiva sobre los riesgos de la exposición in útero a uno o más antirretrovirales. Esto enfatiza la importancia de realizar estudios de seguimiento neurológico para evaluar los efectos en niños con exposición in útero a medicamentos antirretrovirales (Bulterys, 2000; Lindergren, 2000).

Por otro lado, distintos estudios han mostrado mejorías en el funcionamiento neuropsicológico e, incluso, la reversión de los déficits asociados con la infección producida por el VIH desde la introducción de los tratamientos con distintos fármacos antirretrovirales. Pizzo y cols ya en 1988 informaron que la eficacia de la administración por vía intravenosa continua de Zidovudina para el tratamiento de lactantes y niños sobre los déficit cognitivos en una muestra de 21 pacientes sintomáticos con edades

comprendidas entre 14 meses y 12 años. Además de la mejoría en los parámetros clínicos, todos los niños que padecían EP antes del tratamiento mostraron mejoría en el neurodesarrollo (Pizzo, 1988). Moss y cols informaron de un descenso significativo en la tasa de problemas conductuales después de seis meses de tratamiento con Zidovudina. Estas mejoras se han observado también en las escalas que evalúan la depresión y la conducta autista. Fundamentalmente, observaron una mejoría en el comportamiento de los niños con EP (Moss, 1994). Con la misma muestra, Wolters y cols informaron de mejorías en la comunicación, actividades de la vida diaria y socialización utilizando las escalas de conductas adaptativas de Vineland. Sin embargo, no se observó mejoría en las áreas motoras (Wolters, 1994). Raskino y cols compararon la influencia de tres regímenes de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos sobre el SNC en niños seropositivos en fase sintomática con edades comprendidas entre los 3 meses y los 18 años. Encontraron que el tratamiento combinado era superior a las monoterapias para la mayoría de las variables neurológicas evaluadas. El rendimiento cognitivo mostró una ligera mejoría en los niños que recibieron monoterapia con Zidovudina durante los 24 primeros meses del estudio en comparación con la monoterapia con didanosina. Sin embargo, no existieron diferencias claras en el rendimiento cognitivo entre ambos tratamientos en monoterapia (Raskino, 1999). Mc Coig y cols evaluaron el efecto del tratamiento con Abacavir, Lamivudina y Zidovudina frente a Lamivudina y Zidovudina en 23 niños con edades comprendidas entre 7 meses y 10 años. Hallaron que el TAR estaba asociado a un descenso del ARN del VIH en el LCR y una mejoría en el estado neurológico general. En la semana 48, el 55% de los niños tratados con Lamivudina y Zidovudina tenían puntuaciones normales en la evaluación neuropsicológica (Mc Coig, 2002).

Se han desarrollado diversos estudios para estudiar la posible asociación del tratamiento antirretroviral con malformaciones congénitas, retraso del crecimiento, problemas del neurodesarrollo, anormalidades hematológicas y lácticas y potencial toxicidad mitocondrial. Algunos de estos estudios han encontrado un aumento del riesgo de malformaciones congénitas (Sperling, 1998; Thorne, 2007). Otros estudios asocian el uso de antirretrovirales con el desarrollo de neoplasias en la infancia (Culnane, 1999; Brogly, 2006). También se han descrito alteraciones del crecimiento (Moye, 1996), alteraciones hematológicas en poblaciones de linfocitos y neutrófilos (Le Chenaddec, 2003; Bunders, 2005; Pacheco, 2006) y disfunción mitocondrial (Bulterys, 2000; Lindegren, 2000; Mofenson, 2002).

Hay diversos estudios que han evaluado el efecto del tratamiento antirretroviral en el desarrollo neurocognitivo. En una serie de 114 niños infectados versus 481 expuestos pero no infectados, se objetiva un riesgo significativamente mayor de un descenso en la función cognitiva y motora en los niños infectados, sin embargo, dicho estudio no aborda el impacto del TAR en la mujer embarazada (Chase, 2000). Otros estudios (Lindsey, 2007) no observan ningún efecto de dicho tratamiento en el desarrollo neurocognitivo en niños menores de un año, pero no ajustan los resultados por ningún potencial factor de confusión. Otro estudio (Alimenti, 2006) relaciona el efecto en el desarrollo neurocognitivo en una cohorte de 39 niños no infectados expuestos a tratamiento antirretroviral comparándolos con 24 niños controles de una cohorte de niños virus hepatitis C positivos y encuentra una diferencia significativamente menor en los niños expuestos a antirretrovirales en la media de los diferentes scores de desarrollo mental, pero al ajustar los resultados por el uso de sustancias de abuso maternas, la diferencia en dichos scores no fue estadísticamente significativa; el ajuste en dicho estudio por otros posibles factores de confusión no fue posible debido al pequeño tamaño de la muestra. Finalmente, el estudio con una mayor muestra, realizado por Paige y cols en 1694 niños expuestos a ARV intraútero (Pediatric AIDS Clinical Trial Group 219/219c), que evalúa el desarrollo neurocognitivo utilizando “the Bayley Scales of Infant Development (BSID)”, y controla los resultados con factores demográficos (edad, sexo, raza) y por potenciales factores de confusión (versión del test, lenguaje primario, cuidador principal, nivel educacional del cuidador, bajo peso al nacimiento, área urbana o rural, y uso de sustancias de abuso); concluye que los niños expuestos a ARV no presentan puntuaciones menores en los índices de desarrollo mental y en los índices de desarrollo psicomotor (Paige, 2010).

## **5. Perfil neurocognitivo en pacientes adultos**

### 5.1. Introducción

Se sabe que el VIH atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y se replica en el cerebro a los pocos días de la infección aguda, observándose en autopsias una amplia distribución que afecta preferentemente a estructuras cerebrales profundas, y en menor grado a nivel de afectación cortical, combinación que explica la expresión clínica del deterioro cognitivo (Ellis, 2009).

El impacto de la infección VIH en la función cerebral difiere de las enfermedades neurodegenerativas. El VIH tiene mayor impacto en la sustancia gris profunda y en regiones subcorticales de manera que pone de relieve el síndrome clínico que incluye afectación a nivel cognitivo, motor y de comportamiento. Depresión y apatía con hallazgos frecuentes en esta población (Hoare, 2010). Las alteraciones motoras también son frecuentes en pacientes de edad más avanzada (Valcour, 2008).

El VIH entra rápidamente en el cerebro después de una exposición inicial, probablemente a través de la infección de los monocitos y linfocitos que pasan la BHE. Aunque las neuronas no están infectadas por el VIH, pueden ser dañadas indirectamente, incluyendo las proteínas virales y neurotoxinas resultantes de la respuesta inmune neurológica. La encefalopatía VIH se caracteriza por gliosis, nódulos microgliales, acúmulos perivasculares en macrófagos, y la presencia de células gigantes multinucleadas. La activación inmunitaria (encefalitis) es desproporcionada con la cantidad de virus presente en el cerebro. Se ha demostrado en monos que tras infección por un virus similar al VIH (SIV) una migración de monocitos desde la médula ósea en correlación con la encefalitis, con una migración de macrófagos (Burdo, 2010).

En humanos también se ha objetivado como los niveles de DNA en monocitos periféricos se correlacionan con la severidad de las alteraciones neurocognitivas (Valcour, 2010).

Basados en estudios in vitro se ha objetivado que los astrocitos juegan un papel importante en la activación inmune y la quimiotaxis (Muratori, 2010). El daño en las dendritas de la sinapsis neuronal se ha descrito como reversible (Ellis, 2007) y esto podría ser la patogenia de la posible mejora en las alteraciones neurocognitivas.

Respecto a la edad, ésta es un factor de riesgo para la aparición de alteraciones cognitivas. En los grupos VIH negativos los trastornos neurodegenerativos se caracterizan por el acúmulo de ubiquitina, amiloide, tau. Hay un aumento de los conocimientos respecto el acúmulo de proteínas en cerebros de pacientes VIH. Recientes publicaciones reportan exceso de hiperfosforilada tau, amiloide y alfasinuclina, particularmente en pacientes ancianos (Khanlou, 2009), aunque el paso a una alteración degenerativa es desconocida (Gisslen, 2007).

La elevada frecuencia de dislipemia, fumadores y alteraciones del metabolismo de la glucosa en cohortes de pacientes VIH hace pensar en la aterosclerosis como factor causante de las alteraciones. Un estudio multicéntrico ha demostrado aumento del riesgo relativo de accidentes cerebrovasculares y cardiovasculares en pacientes VIH sujetos a TAR (d'Arminio, 2004). La infección VIH está asociada con activación celular de una

manera que puede promover la aterosclerosis, y se ha demostrado disfunción endotelial en pacientes infectados por VIH en tratamiento antirretroviral (Blanco, 2006; Appay, 2008). Algunos grupos han demostrado relación entre aterosclerosis y alteraciones cognitivas. Un estudio multicéntrico (AIDS Cohort Study) identificó relación entre grosor endotelial carotídeo y alteraciones cognitivas (Becker, 2009). En cuanto a la coinfección con VHC es controvertido dado que es conocido que ambos virus parecen invadir el SNC causando problemas neurocognitivos (Letendre, 2007).

La enfermedad neurológica en conjunto, es decir secundaria a patologías oportunistas o causadas por el propio virus, es la primera manifestación de la infección por el VIH en el 10-20% de los casos y entre el 30-40% si la enfermedad es avanzada. Algunos autores han descrito que más del 50% de los pacientes que no reciben terapia antirretroviral presentan síntomas relevantes en el sistema nervioso central (SNC) (Clifford, 2008).

El Complejo Demencia Sida (CDS) es la forma más severa de afectación neurológica, se identificó en los primeros momentos de la epidemia y se caracterizó principalmente por su rápida progresión y severidad de los síntomas, estimándose la supervivencia media asociada a este evento en alrededor de los 6 meses (Shapshak, 2011).

## 5.2. Definiciones

Hasta 1991 se hablaba de CDS aludiendo a una severa inmunodepresión que se presentaba con alteraciones cognitivas complejas en las que la alteración cognitiva, generalmente iba acompañada por alteraciones motoras y conductuales. A partir de entonces se separó de la propia demencia asociada a VIH (HAD, HIV associated dementia) otra entidad a la que se denominó alteración cognitiva motora menor o MCMD (minor cognitive motor disorder) en la que no se cumplían los criterios de demencia pero sí se presentaban alteraciones leves que interferían con las actividades de la vida diaria.

Un grupo de expertos internacionales en este área actualizó en 2007 la nomenclatura de las alteraciones cognitivas (“Criterios de Frascati”) (Antinori, 2007), siendo englobadas en el término HAND (HIV-associated neurocognitive disorder), y que incluía, además de la demencia (HAD), la separación del trastorno cognitivo menor en dos trastornos de tipo más leve (MND, Mild Neurocognitive Disorder y ANI, Asymptomatic Neurocognitive Impairment), basándose ambos en la existencia de alteración neuropsicológica y diferenciados en función de la afectación de la vida diaria.

### 5.3. Epidemiología

Las alteraciones neurocognitivas difieren dependiendo de la región estudiada, de manera que las características regionales como el subtipo de VIH y la comorbilidad asociada influyen en su aparición (Sacktor, 2007). Diferentes estudios han mostrado como la HAD es mucho menos frecuente en la actualidad que en la era preTAR, habiéndose incrementado, en cambio, la prevalencia de formas más leves de HAND. Así pues, la introducción de la terapia antirretroviral en 1994 produjo una disminución en la mortalidad y morbilidad y supuso una esperanza para la posible erradicación de las complicaciones en el SNC. Pero las alteraciones neurocognitivas en estos pacientes continúan siendo frecuentes, aunque frecuentemente están infradiagnosticados por la sintomatología leve que presentan.

Heaton y cols han estudiado la prevalencia de HAND a lo largo del tiempo utilizando los resultados combinados de dos de las principales cohortes en este campo: una de la era preTAR (HNRC, HIV Neurobehavioral Research Center, 1988-1995) y otra de la era TAR (CHARTER, CNS HIV Anti-Retroviral Therapy Effect Research, 2000-2007) que incluyen 857 y 937 pacientes respectivamente. Los autores han mostrado como la tasa de alteración cognitiva ha aumentado según los sucesivos estadios (estadios A, B y C de los CDC) en ambos periodos: 25%, 42% y 52% en periodo preTAR y 36%, 40% y 45% en el periodo TAR. En el grupo de los pacientes asintomáticos (CDC-A) la alteración ha sido significativamente más común en el periodo TAR que en el preTAR, 25% frente a 36%, respectivamente ( $p=0.001$ ). Hay que resaltar, que en la era preTAR las tasas de afectación moderada-severa (HAD) aumentaban según avanzaba la inmunodepresión (4%, 12% y 17%, para los estadios A, B y C de los CDC respectivamente), mientras que en la era TAR no se ha observado este patrón de frecuencia, afectando al 7-8% en todos los subgrupos (Heaton, 2011).

Resultados parecidos se presentaron en la 6ª Conferencia de la IAS (International AIDS Society), donde Balestra y cols comunicaron los datos de un estudio en 1375 pacientes entre los que se encontró una prevalencia de HAND de 41,4%. El periodo de estudio comprendía los años 1996-2010. En ese periodo la prevalencia de HAND bajó lentamente de 46,4% en el periodo 1996-1998 a 44,4% en 1999-2001, 39,4% en 2001-2004 y 38,2% en 2008-2010 (Balestra, 2011).

Simioni y cols comunicaron en 2010 los resultados de un estudio en el que se incluyeron a 200 pacientes que recibían TAR, con CV indetectable durante una mediana de 48 semanas.

La prevalencia de quejas neurocognitivas auto-referidas por los pacientes fue del 27%. Dentro de ese subgrupo de pacientes se observó que la prevalencia de HAND era de un 84% (ANI 24%, MND 52% y HAD 8%), mientras que, en cambio, en aquellos que no habían referido queja (73%), la prevalencia de HAND era de un 64% (ANI 60%, MND 4% y HAD 0%;  $p < 0.001$ ) (Simioni, 2010).

En el caso de España ha sido recientemente cuando hemos conocido los primeros datos sobre alteración neuropsicológica por VIH en la era TAR. Muñoz-Moreno y cols han mostrado en muestras reducidas de pacientes con VIH una frecuencia de deterioro cognitivo similar a la observada en otros países, consistente en un 40-50% (Muñoz-Moreno, AIDS Research and Human Retroviruses, 2008; Muñoz-Moreno, Journal of Neurovirology, 2010). Más concretamente, en una muestra más amplia de sujetos (268 pacientes con VIH) compararon estas frecuencias de acuerdo al estadio CDC, y vieron como los resultados de la cohorte en Cataluña eran comparables a las cohortes alemana, americana, australiana e italiana.

#### 5.4. Manifestaciones clínicas

Las formas leves del HAND, es decir los trastornos ANI y MND, se suelen caracterizar por cambios sutiles en la memoria de trabajo, la velocidad del procesamiento de la información, dificultad en la fluencia verbal, mayor lentitud en el aprendizaje, o incluso implicar la memoria verbal. Los síntomas motores son menos comunes, aunque pueden implicar igualmente la velocidad psicomotora o la motricidad fina. La HAD, en cambio, se suele caracterizar por ser una demencia clásicamente subcortical, implicando pérdida severa de memoria, alteración motriz más evidente y funcionamiento ejecutivo alterado, si bien las fases más avanzadas presentan también afasias, agnosias y apraxias más típicas de demencias corticales, como la enfermedad de Alzheimer. En estas fases más avanzadas la HAD puede ser adicionalmente identificada por señales clínicas, hallando en la exploración neurológica pérdida de los movimientos sacádicos de los ojos, adiadococinesia, hiperrreflexia y signos de liberación frontal, tales como hociqueo, grasping o reflejo glabellar. En ocasiones pueden aparecer síntomas psicóticos, frecuentemente enmascarados por síntomas depresivos o alteración del estado de ánimo.

Así pues, podemos decir que el perfil de la afectación neuropsicológica ha cambiado en los últimos años. Por ello, los trastornos neurocognitivos (HAND) constituyen un problema

importante en los pacientes con VIH en la actualidad, incluso a pesar de estar virológicamente suprimidos, y en fases aparentemente asintomáticas de la infección.

### 5.5. Factores de riesgo de HAND

Se han identificado algunos factores que pueden predisponer al desarrollo de HAND. Entre los factores que dependen del paciente podemos citar la predisposición genética. Entre estos se incluyen la presencia del alelo ApoE4 que según estudios recientes (Valcour, 2004), parece influir en el incremento del riesgo de HAND sólo en combinación con el incremento de la edad. También se ha descrito una asociación de HAND y un polimorfismo (2578G) en un gen que codifica la proteína quimiotáctica MCP-1 (Gonzalez, 2002).

Otros factores como el envejecimiento, el uso de drogas, la infección por el VHC, alteraciones metabólicas, la enfermedad vascular, el antecedente de historia familiar de demencia o historia de traumatismo craneoencefálico también han sido identificados como factores de riesgo de HAND.

También factores propios del virus VIH influyen como factores de riesgo. Entre éstos el subtipo de VIH. Estudios recientes sugieren aumento del riesgo cognitivo asociado al subtipo B, más frecuente en Estados Unidos y Europa (Rao, 2008). Aunque otros estudios encuentran más alteraciones neurocognitivas en lugares con mayor prevalencia del subtipo C (Gupta, 2007). Datos sobre Uganda demuestran que las alteraciones neurocognitivas aparecen con más frecuencia en el subtipo D que en el subtipo A (Sacktor, 2009). Estudios recientes en Etiopía parecen indicar que el subtipo C tiene mayor capacidad de producir HAND que el resto de subtipos (Clifford, 2007). También el subtipo D se ha asociado a una mayor prevalencia de HAND y a una inmunodepresión más rápida, en estudios realizados en Uganda (Sacktor, 2008). La proteína Tat y la envuelta vírica también se han relacionado con el riesgo de desarrollar HAND.

También ha sido ampliamente descrito como un pobre control virológico e inmunológico predispone a un mayor riesgo de aparición de alteraciones neurocognitivas. En un análisis de 1525 pacientes incluidos en la cohorte CHARTER, aquellos con un nadir de CD4+ inferior a 50/ $\mu$ L fueron los que mostraron una mayor prevalencia de deterioro neurocognitivo (222 de 387 pacientes, o sea el 57,4%) y en comparación con este grupo, la probabilidad de alteraciones disminuyó en cada estrato superior de CD4+, siendo el menor aquel que correspondía a los pacientes con más de 350 CD4+/ $\mu$ L (130 de 287 pacientes,

45.3%). Las diferencias se acentuaban en los pacientes que tenían carga vírica plasmática indetectable (60,5% vs 45,6%). Al analizarlo como una variable continua, se objetivaba una reducción gradual en la capacidad neurocognitiva al descender paulatinamente en la cifra de nadir de CD4+. Los autores de este estudio especulan que la relación entre un menor nadir de CD4+ y la aparición posterior de HAND podría estar en relación con un “legado” de una diseminación temprana y más importante del VIH en el SNC en las primeras semanas de la infección (Ellis, 2011).

Respecto al TAR, es evidente que ha contribuido a reducir de forma drástica la incidencia y prevalencia de la demencia asociada al sida, aunque parecen haber aumentado en su prevalencia los trastornos neurocognitivos más leves (Heaton, 2010). No obstante, el TAR también puede contribuir al desarrollo de deterioro neurocognitivo. En primer lugar, el síndrome metabólico secundario al uso de determinados inhibidores de la proteasa, podría favorecer al desarrollo de HAND a través de la dislipemia, de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y, sobre todo, de la obesidad central que pueden provocar. En segundo lugar ha sido descrito un efecto tóxico de algunos fármacos, sobre todo AZT e indinavir combinados, sobre las células endoteliales de la BHE, a través de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial (Manda, 2011). También ha sido implicado efavirenz como causante de deterioro cognitivo (Ciccarelli, 2011). Por último, en un estudio reciente, AZT, 3TC, indinavir y abacavir produjeron, cuando se combinaban entre sí, el incremento de depósito de amiloide beta en células gliales cultivadas en modelos animales, indicando un posible papel del TAR en este fenómeno patológico común a la demencia asociada al VIH y a la enfermedad de Alzheimer (Giunta, 2011).

### 5.6. Neuroimagen y alteraciones neurocognitivas

Respecto a las pruebas de imagen, en la era pre-tratamiento numerosos estudios demostraron atrofia particularmente en estructuras subcorticales y en correlación con alteraciones neuropsicológicas. Más recientemente se han demostrado alteraciones en el grosor cortical (Thompson, 2005). Similares efectos se han observado también en la medida de ventrículos laterales, cuerpo calloso, núcleo caudado e hipocampo (Wang, 2010). Aunque el TAR puede contribuir a la mejora del volumen cerebral, parte del daño neuronal persiste incluso después de la introducción del tratamiento (Dewey, 2010).

En resonancia magnética por espectroscopia se han observado cambios en metabolitos cerebrales, con reducción de n-acetilaspártato, un marcador de daño neuronal o pérdida, un

aumento del mioinositol, un marcador de activación glial. Han sido descritos daños relacionados con la severidad del daño cognitivo y una tendencia a la normalización con el tratamiento antirretroviral (Stankoff, 2001). Pero se necesitan más estudios dado que muchos de estos estudios se han realizado con muestras heterogéneas.

Los estudios neurorradiológicos en pacientes infectados por el VIH se realizan principalmente para excluir infecciones oportunistas o lesiones tumorales. Sin embargo, diferentes técnicas de RMN y de tomografía por emisión de positrones (PET) son capaces de identificar alteraciones estructurales, metabólicas y funcionales en estos sujetos que se relacionan con la presencia y gravedad de deterioro cognitivo. Aunque no hay datos para recomendar aún la realización de estas técnicas en el manejo de los pacientes VIH+ con sospecha de trastorno neurocognitivo.

### 5.7. Intervenciones

Dentro del tratamiento farmacológico, aunque en el momento actual no existen datos que justifiquen el uso de ningún tratamiento adyuvante al TAR para el tratamiento de trastornos neurocognitivos asociados con la infección por VIH en la práctica clínica habitual, es conocido que algunos fármacos como la memantina o el litio han demostrado mejorar marcadores de daño neuronal y de inflamación a nivel del sistema nervioso central. Así pues, estos fármacos podrían recomendarse de forma experimental a aquellos pacientes con deterioro cognitivo asociado al VIH y marcadores de inflamación cerebral elevados en sangre y/o LCR que presenten progresión del deterioro cognitivo a pesar del uso de una pauta de TAR efectiva a nivel del SNC.

En cuanto a las intervenciones no farmacológicas, es conocido como la comorbilidad asociada a la infección VIH dentro de la que se incluye la hipertensión (HTA), la diabetes, hiperlipidemia, la coinfección con el virus de la hepatitis C o la presencia de depresión pueden influir en la aparición de alteraciones neurocognitivas. También factores asociados al estilo de vida como la dieta, la actividad física, la reducción del estrés o el consumo de alcohol o tabaco influyen en la aparición de dichas alteraciones.

En cuanto a la rehabilitación cognitiva, los programas de intervención neuropsicológica han mostrado ser útiles en varias patologías que cursan con TNC como el daño cerebral adquirido o la esquizofrenia. En el campo del VIH se han publicado muy pocos estudios que evalúen la eficacia de diferentes técnicas de intervención cognitiva (Muñoz Moreno, 2007; Rourke, 2009; Boivin, 2010; Becker, 2012). Todos estos trabajos aplican técnicas de

entrenamiento cognitivo y muestran efectos positivos, aunque varía mucho la metodología y la muestra. No obstante, en el momento actual se necesitan más trabajos para confirmar su eficacia en esta población y conocer qué programas serían los más adecuados.

## **6. Neuropsicología infantil. Evaluación neuropsicológica**

La neuropsicología infantil o neuropsicología del desarrollo, es una neurociencia conductual que estudia las relaciones entre la conducta y el cerebro en desarrollo, tanto en sujetos sanos como en quienes han sufrido algún tipo de daño cerebral (Kolb B 1996; Rains GB, 2003).

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

Existen muchos tests y baterías para la evaluación neuropsicológica de lactantes, niños y adolescentes seropositivos. Dentro de los tests utilizados se incluyen las Bayley Scales of Infant Development en niños entre 3 y 30 meses de edad (Bayley, 1969); McCarthy Scales of Children's Ability para pacientes entre los 30 meses y los 5 años de edad (McCarthy, 1972); Wechsler Intelligence Scale for Children (Wechsler, 1974) para aquellos mayores de 6 años. Éste último incluye comprensión verbal, organización perceptual, facilidad para distracción y velocidad de procesamiento. También encontramos la escala de inteligencia de Stanford-Binet (edades comprendidas entre los 2 y 18 años), escalas de McCarthy de aptitudes y psicomotricidad para niños (entre los 2,5 y los 8,5 años), escalas de adquisiciones evolutivas del lenguaje (desde el nacimiento hasta los 36 meses), escalas de conductas adaptativas de Vineland (entre los 3 y 18 años) y test de cribado del desarrollo de Denver (entre los 0 y 6 años).

Entre las escalas de inteligencia que evalúan el desarrollo neurocognitivo encontramos el Test de WISC-IV (en edades comprendidas entre los 6 y los 17 años). Dicho test se trata de una versión actualizada y renovada de las anteriores escalas de Wechsler para niños (WISC, WISC-R y WISC-III). Ofrece información sobre la capacidad intelectual general del niño (CI Total) y sobre su funcionamiento en las principales áreas específicas de la inteligencia (Comprensión verbal, Razonamiento perceptivo, Memoria de trabajo y

Velocidad de procesamiento). La Escala se compone de 15 test, 10 principales y 5 optativos. Los principales cambios en cuanto a estructura se refieren a la incorporación de 5 pruebas de nueva creación (Animales, Adivinanzas, Matrices, Conceptos y Letras y Números) y la eliminación de otras presentes en versiones anteriores (Laberintos, Rompecabezas e Historietas). Todos los materiales han sido renovados y el contenido de los test ha sido revisado y adaptado a las necesidades actuales y a los últimos avances en la investigación, ampliando el ámbito de aplicación para abarcar niños con muy bajas o altas capacidades y mejorando las normas de aplicación y corrección. El WISC-IV ha sido tipificado con una muestra de 1.590 niños representativa de la población infantil española. Los baremos se distribuyen de 4 en 4 meses en 33 grupos de edad. Para edades superiores a los 17 años encontramos el Test de WAIS III (Wechsler Adults Intelligence Scale) (edades superiores a 17 años) que ofrece información sobre la capacidad intelectual general del adulto (CI total) y sobre información en las mismas áreas específicas de la inteligencia que evalúa el test de WISC.

Los niños infectados por el VIH requieren evaluaciones neuropsicológicas periódicas, ya que éstas han mostrado una buena correlación con el grado de encefalopatía y progresión de la enfermedad. En 722 niños sin TAR se realizó una evaluación cognitiva al inicio del estudio y una segunda 48 meses más tarde. Se observó que 56% de los pacientes con coeficiente intelectual (CI) menor a 70 presentaban progresión del compromiso neurológico, en tanto que en los niños con CI 70-89 el deterioro se observaba sólo en 26% de ellos y en los que tenían CI superior a 90 sólo en 18%. Las alteraciones descritas incluyen disminución de habilidades manuales y cognitivas, velocidad de procesamiento de información, atención, lenguaje y memoria verbal (Pearson, 2000). Hasta la actualidad, la mayoría de publicaciones sobre el desarrollo neuropsicológico de los pacientes infectados por VIH, basan sus resultados en escalas de desarrollo psicomotor o en tests que miden el cociente de inteligencia total. Sin embargo, son escasos los estudios en los que se incluyen evaluaciones neuropsicológicas exhaustivas donde se midan funciones cognitivas específicas como las funciones atencionales y ejecutivas, las funciones amnésicas, las funciones lingüísticas, las funciones motrices y las funciones visoconstructivas y visoperceptivas, además de la valoración de aspectos conductuales y emocionales.

## 7. Efecto del consumo de drogas durante la gestación en el desarrollo neurocognitivo del paciente con infección por VIH

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

Respecto al consumo de heroína durante la gestación, se ha reportado un peor desarrollo neurocognitivo en hijos de madres consumidoras de heroína, habiéndose relacionado estos resultados también con los aspectos socioambientales ligados a dicho consumo (Płotka J, 2014). También ha sido reportado un peor rendimiento académico en hijos de consumidoras de heroína durante la gestación (Bauer, 1999; Echeverría 2003). En un estudio realizado en hijos de madres consumidoras de heroína durante la gestación, se describieron déficits en el funcionamiento cognitivo global, en la atención mantenida y en el funcionamiento académico (Soepatmi, 1994).

En otro estudio realizado en ratas expuestas a morfina durante la gestación se observó daño en estructuras subcorticales (núcleo accumbens, amígdala, hipocampo, núcleo subtalámico y sustancia negra). También se objetivaron déficits cognitivos en aprendizaje y memoria, además de problemas conductuales y de personalidad (Slamberová, 2001).

Respecto al consumo de alcohol durante la gestación también se ha reportado afectación neurocognitiva en hijos de consumidoras de alcohol durante la gestación (Windham, 2004).

Así pues, el daño neurocognitivo en esta población podría ser la suma de las alteraciones propias del efecto directo o indirecto del virus y de la exposición del feto a drogas.

## 8. Problemas metodológicos

La verdadera incidencia, alcance y contenido de los problemas neurológicos y neuropsicológicos asociados con el VIH pediátrico no están claros (Turner, 1995). Hay una amplia variedad de problemas metodológicos asociados con la evolución, descripción y diagnóstico de los problemas neurológicos y neuropsicológicos en niños seropositivos. En algunos estudios de cohorte se utilizan poblaciones clínicas con un número desproporcionado de personas con deterioro diagnosticadas en el momento de la aparición de los síntomas neurológicos. Otros factores metodológicos afectan a algunos de los

principales factores de riesgo asociados con la infección materna como el consumo de tóxicos entre otros (Nozyce, 1994). Por otro lado, pocos estudios controlan suficientemente las variables de confusión, como bajo peso al nacer y prematuridad, que son factores que se encuentran frecuentemente en niños seropositivos y se conocen bien en la bibliografía como factores que pueden influir en las diferencias en el desarrollo infantil. En muchos niños seropositivos encontramos múltiples problemas de índole muy diversa, y es difícil determinar hasta qué punto estos problemas influyen en las alteraciones neuropsicológicas aparentemente asociadas con el VIH. Así, encontramos, por ejemplo, niños con consumo de drogas por parte de sus padres, lo que origina una problemática muy compleja que puede contribuir, al menos hasta cierto punto, al deterioro neuropsicológico observado. En algunos estudios se utilizan análisis retrospectivos y en muy pocos queda claro si los autores son o no ciegos al seroestado del niño en el momento de realizar la evaluación neuropsicológica (Mok, 1996; Hirschfeld, 1996).

En cuanto al trastorno por déficit de atención e hiperactividad, existen factores ambientales que pueden también estar implicados en los trastornos de conducta e interferir en el desarrollo neuroevolutivo de estos pacientes como la exposición prenatal a drogas, la situación sociofamiliar y la pobreza (Sternberg, 2001; Hans, 2002; Joslin, 2002; Evans, 2004).

Así pues, es una tarea compleja poder determinar la verdadera etiología de los problemas de desarrollo neurológico de los niños infectados por VIH debido a la multifactorialidad de factores posiblemente implicados en su desarrollo.

## **9. CVRS en niños y adolescentes VIH**

El término calidad de vida se empleó inicialmente para reflejar el crecimiento económico, en forma de bienes de consumo y desarrollo social. Posteriormente surgió la necesidad de ampliar el concepto, valorando la opinión del individuo, la calidad de vida percibida, es decir, la satisfacción personal con su vida (Knobel, 2005).

Actualmente, el concepto de calidad de vida es una medida importante en la evaluación de la atención sanitaria, ganando credibilidad como indicador válido, como un tema de preocupación clínica y un foco de investigación.

Referente a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en niños VIH, existe un trabajo publicado por Byrne MW y cols (Byrne, 2005) en el que se estudia la calidad de

vida relacionada con la salud, mediante el Child Health Questionnaire-28 (CHQ-28) en 33 niños infectados por VIH con edades comprendidas entre los 5 y 18 años, encontrando que estos niños obtienen puntuaciones menores en las variables percepción de salud general, impacto emocional y salud física.

Butler y cols han estudiado el impacto de la divulgación de la infección VIH en la CVRS en una muestra de niños y adolescentes infectados por VIH. Se estudiaron seis variables de calidad de vida, utilizando “The General Health Assessment for Children (GHAC)”; incluyen percepción de salud general, estado físico y función social entre otras. La edad media al conocimiento de la enfermedad fue los 11 años. La puntuación global de la calidad de vida no era significativamente diferente en los niños que tardaron más en conocer su enfermedad, con lo que dichos autores concluyen diciendo que el conocimiento más precoz de la enfermedad, como ha pasado en los últimos años, no afecta de manera significativa en la calidad de vida relacionada con la salud (Butler, 2009).

La CVRS se mide a través de cuestionarios estandarizados que son cumplimentados por el propio paciente o por el personal sanitario. Relacionado con el VIH y la satisfacción con el tratamiento antirretroviral, desde hace varios años hay trabajos publicados en adultos tanto a nivel internacional (Murri, 2003) como nacional (Condes, 2005; Ruiz-Pérez 2005).

Dado que es de gran importancia conocer la CVRS en pacientes con patología crónica, como es la infección por VIH, los instrumentos de medida de CVRS estandarizados y validados están crecientemente ganando aceptación como herramientas útiles en la evaluación del impacto del VIH y del TAR en la vida de los pacientes; y, dado que se han desarrollado instrumentos específicos de CVRS para VIH en la población adulta y, sin embargo, no existían cuestionarios autoadministrados de CVRS en VIH pediátrico, niños y adolescentes; y por otro lado, dado el incremento de instrumentos de medida de CVRS específicos para enfermedades pediátricas; en España se ha desarrollado un cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud, realizado en niños mayores de 6 años y adolescentes infectados por el VIH, llamado CAVISPE (CALidad de VIda relacionada con la Salud en PEdiatría), en el que se evalúan diferentes aspectos de la calidad de vida mediante cuestionarios sencillos y rápidos de contestar adaptados a la edad del paciente y que recogen los apartados más relevantes relacionados con la enfermedad y que inciden sobre la vida diaria del paciente. Los resultados de las fases previas (CAVISPE 1) fueron comunicados en un estudio realizado en 48 niños y 54 adolescentes, en el que se obtuvieron las primeras versiones reducidas del cuestionario (Ramos, 2006). Posteriormente, el estudio CAVISPE 2, ha conseguido validar estos cuestionarios tanto

para niños y adolescentes como para sus padres/cuidadores, contando con la participación de 21 centros de todo el territorio nacional incluyendo unos 196 pacientes entre niños y adolescentes con infección por el VIH (Ramos, 2007).

Respecto al TAR y la CVRS, dicho tratamiento en la última década ha conducido a una disminución radical de la progresión a SIDA y muerte de los niños infectados por el VIH en nuestro medio, lo que refleja una buena situación inmunitaria (Sánchez, 2003, Van Rossum, 2003). Son escasos los niños con TAR que precisan ingreso hospitalario por alguna incidencia relacionada con la infección. Los pacientes bien controlados presentan normalmente las mismas infecciones intercurrentes que los niños no infectados. En la actualidad, la mayoría de adolescentes presenta un peso y una talla muy cercanos a lo esperado para ellos (Newell, 2003). Además, el desarrollo mental y motor es similar al de los niños no infectados (Lindsey, 2007). Teniendo en cuenta todo esto, se debe concluir que es obvio que el TAR ha mejorado la calidad de vida de los niños y adolescentes infectados.

Sin embargo, algunos problemas persisten, y también han aparecido otros nuevos. Si hablamos de la calidad de vida en el paciente adolescente, dichos pacientes presentan por un lado un largo historial acumulado de incidencias asociadas a la infección y, por otro lado, los problemas propios de esta edad.

Los problemas de estos niños y adolescentes portadores de VIH pueden ser secundarios al efecto médico directo de la infección, al TAR, a la cronicidad y dependencia sanitaria, y también intervienen obviamente factores psicosociales.

En cuanto al efecto directo de la infección, no se conoce la supervivencia estimada que van a tener las cohortes pediátricas infectadas, ya que el seguimiento de las mismas es de aproximadamente 20 años en la mayoría de Unidades. El mejor reconocimiento de la infección en estadios precoces y el tratamiento ha provocado un descenso importantísimo de casos nuevos de encefalopatía por el VIH. Sin embargo, entre la población adolescente no es excepcional encontrar aún algunos casos, ya que muchos son niños nacidos en los años 90, que puede variar desde encefalopatía profunda a paraparesia espástica (Belman, 2002). Existen dudas acerca de qué porcentaje de causalidad tiene la propia infección por el VIH respecto al TAR en algunos problemas detectados, como las alteraciones metabólicas lipídicas y glucídicas, así como su repercusión a nivel cardiovascular, en el metabolismo óseo, hormonal, etc.... Probablemente en próximos años se resolverán algunas de estas incertidumbres. Tampoco se sabe el posible riesgo aumentado de neoplasia, ya que aún se precisa de un mayor tiempo de seguimiento. En un estudio

prospectivo para evaluar el crecimiento de niños nacidos de madres infectadas por VIH se objetivó retraso de crecimiento en dichos niños, dicho retraso puede afectar a la CVRS, especialmente al alcanzar la adolescencia (Newell, 2003).

En cuanto al TAR, éste tiene un papel indiscutible en la toxicidad observada en los pacientes infectados por el VIH en los últimos años, siendo actualmente el punto más destacado en la investigación y los foros de debate sobre infección por el VIH, una vez superadas las fases en las que la efectividad clínica, inmunológica y virológica del TAR constituían el centro de todos los estudios y discusiones. La incorporación de los no análogos (NA) e inhibidores de la proteasa (IP) al arsenal terapéutico de los niños y adolescentes infectados supusieron un gran salto en la mejora de la calidad de vida, no observándose a priori diferencias en esta eficacia según se empleara NA o IP en algunas cohortes pediátricas amplias (Storm, 2005). Por otro lado, la medicación antirretroviral presenta unos efectos adversos habitualmente conocidos y predecibles, que van a mermar ostensiblemente la calidad de vida en muchos de los pacientes, comparados con otros tratamientos de otras enfermedades crónicas. A corto plazo, es frecuente encontrar la presencia de intolerancia a los fármacos (vómitos, diarrea, dolor abdominal), insomnio y alteraciones neuropsicológicas, y a largo plazo alteraciones metabólicas, sobre todo del metabolismo lipídico con las consecuentes temidas alteraciones de la morfología corporal. En cuanto a los problemas específicos de la edad pediátrica, el paciente pediátrico tiene un arsenal terapéutico reducido respecto a los adultos infectados, debido a la escasa aprobación de los nuevos fármacos por falta de datos. Esto condiciona la necesidad de elegir a menudo pautas más incómodas o probablemente más tóxicas, y en ocasiones solicitud de fármacos como medicación compasiva, a pesar de la falta de experiencia de su uso en edad pediátrica. Es importante comentar el cumplimiento terapéutico, puesto que la calidad de vida de los pacientes infectados por el VIH está relacionada directamente con el cumplimiento terapéutico, ya que el incumplimiento lleva a aparición de resistencias, terapias más incómodas o tóxicas, deterioro inmunológico y clínico, etc. (Mannheimer, 2005). Por razones obvias, la adolescencia es quizá el periodo más crítico en este aspecto. Muchos otros factores pueden magnificar este problema intrínseco a la edad, como el desconocimiento de la enfermedad y las consecuencias del mal control de la misma, el secretismo familiar, estrés o depresión familiar, relación inadecuada entre el cuidador y el niño, situación socioeconómica desfavorable, uso de sustancias de abuso, tipo/estado del cuidador. En cuanto a este último punto, una mala situación médica o social de alguno de los padres (ej. encefalopatía, drogadicción) puede afectar negativamente en los cuidados

hacia el hijo. El adolescente debe ver aumentada de forma progresiva la responsabilidad para tomarse la medicación, debiendo ir acompañado de un conocimiento adecuado de su enfermedad. Uno de los principales desafíos en estos pacientes es el diseño de pautas más cómodas, seguras y eficaces. Es importante saber “negociar” con los adolescentes, proponiendo, si es posible, pautas simples con menos comprimidos o de administración una vez al día. En ocasiones se recurre a la “simplificación terapéutica” en pacientes con carga viral indetectable o muy baja y que no tengan experiencia con terapias subóptimas. En casos especiales se podría plantear en pacientes estables muy seleccionados la interrupción programada del TAR, bien por mal cumplimiento o bien para disminuir la toxicidad metabólica a corto y largo plazo, aunque esta actitud no debiera generalizarse pues la experiencia acumulada aconseja no retirar terapia una vez iniciada.

En cuanto a la cronicidad y dependencia sanitaria de estos pacientes, es vital facilitar a estos pacientes una accesibilidad fácil a la Unidad médica y a sus profesionales, tanto física como telefónicamente. Si el paciente está bien controlado, con buen cumplimiento terapéutico y buena evolución inmunoviroológica, se deben espaciar las consultas y las analíticas. Es importante negociar la entrega de la medicación en pacientes cumplidores y controlados durante tiempos más prolongados.

Si se comentan los factores psicosociales de dichos pacientes, con relativa frecuencia, estos pacientes sufren desajustes en su estructura familiar (Donenberg, 2006), como por ejemplo debido a la pérdida de uno o los dos padres a edades tempranas. Muchos de ellos han crecido con los abuelos o los tíos, en familias monoparentales o de adopción, o en Centros de Acogida. Con frecuencia son estructuras con carencias importantes, tanto por la falta de alguna de las figuras parentales como por “ausencias” en el ejercicio del rol educativo, problemas de salud, consumo de sustancias tóxicas, economía precaria, inestabilidad, conflictiva relacional, etc., la mayoría de las veces con respuestas que no se ajustan a las necesidades del adolescente, ya que se mueven en un ambiente entre sobreprotegido y carenciado/rechazado. Los cuidadores suelen llegar a esta etapa con una autoridad muy debilitada, desorientados, confundidos, y frecuentemente abandonan sus funciones prematuramente, dejando al adolescente desprotegido, exigiéndole responsabilidades que él solo no puede asumir (ingesta de medicación, visitas médicas, estudios...). Es por tanto la etapa más vulnerable para el chico, pero también para la familia que habitualmente pasa por crisis importantes que les desbordan en sus obligaciones. En cuanto a la revelación de la enfermedad, secretismo y confidencialidad, es quizás uno de los puntos más influyentes en la calidad de vida en esta etapa de la vida, ya que la aceptación de la infección y la

forma de vivirla, va a ser fundamental, así como el manejo de la información entre los familiares y amigos próximos. Si se habla de la sexualidad, ésta, como capacidad para conocer, disfrutar, y compartir, toma fuerza en la etapa de la adolescencia y aparece como expresión de sentimientos de forma única y personal. La progresiva madurez fisiológica que el adolescente adquiere no siempre se acompaña de la psicológica, lo que puede colocarlo en una situación de riesgo elevado que le hace especialmente vulnerable en las relaciones interpersonales y sexuales, enfermedades de transmisión sexual y embarazos no deseados especialmente. Es fundamental establecer una información adecuada y precoz, debiéndose hacer hincapié en la participación de los cuidadores en este aspecto (Nappi, 2007). Otros factores como la emigración, son situaciones que añaden mayor estrés. Los aspectos culturales, religiosos, el país de origen, las vivencias de la enfermedad en el mismo, la falta de información unida a la dificultad para acceder al sistema de salud, etc., han de tenerse siempre muy en cuenta en esta población, en la que una proporción importante es de origen extranjero. Desde el propio hospital y otros organismos (oficiales y ONGs) es importante el impulso para la creación de encuentros sociales, como reuniones de adolescentes de diferentes hospitales, y otros más lúdicos como los campamentos de verano. El estilo de vida y el consumo de tóxicos son apartados que deberemos vigilar de cerca junto a los cuidadores del adolescente, porque van a repercutir enormemente en su enfermedad, en el cumplimiento y en los efectos adversos de la medicación, y en resumen en su calidad de vida.

Así pues, es de vital importancia que gran parte de nuestro trabajo con estos pacientes debe ir dedicado a los problemas más críticos de este periodo (relacionados o no con su infección), con el fin de mejorar su calidad de vida, como: a) Cumplimiento terapéutico; b) control médico y psicológico de los efectos adversos (ej. lipodistrofia); c) problemas propios de la pubertad; d) información progresiva del status de infección por el VIH y las connotaciones a cerca de la confidencialidad; e) información de las formas de contagio del VIH, íntimamente ligado a la educación sexual; y f) paso gradual a la Unidad de Adultos. Todas estas acciones adquieren un mayor o menor protagonismo dependiendo de las características particulares de cada paciente y de la edad en cada momento concreto. Este periodo de transición debe contar con el apoyo de profesionales, planteándose la atención de forma integral, desde un equipo interdisciplinar (médico, psicólogo, asistente social, ginecólogo) que conjugue y complete las intervenciones específicas. De esta forma se recomienda disponer de pautas terapéuticas sencillas que a su vez aúnen mínima toxicidad, máxima supresión virológica y eficacia inmunológica, para mejorar la calidad de vida de

los adolescentes infectados por el VIH, se deberá facilitar al máximo la accesibilidad al Sistema de Salud a estos pacientes, este periodo de transición debe ir acompañado de información progresiva y completa de su infección y las vías de transmisión, así como proporcionarles herramientas para que vayan adquiriendo responsabilidad progresiva en el control de su enfermedad, se necesita la participación de profesionales de la salud mental infantojuvenil y de trabajadores sociales en el manejo de los problemas psicosociales de los adolescentes infectados. Se recomiendan terapias a nivel individual, familiar y por grupos, así como una intervención en el contexto socio-familiar, que permita crear unas condiciones en el hábitat personal, familiar y social del adolescente, que faciliten su calidad de vida dentro de los límites que la enfermedad permita, se considerará atención prioritaria a aquellas estructuras familiares deficitarias: Enfermedad de los padres, pérdidas, crisis, fallecimientos... Apoyar y reforzar las figuras de referencias significativas en la familia, (abuelos, tíos, hermanos...) o en caso de ausencia, buscar alternativas familiares o residenciales (sistema público de protección), se debe proporcionar atención prioritaria a las situaciones de crisis del adolescente: Aspectos emocionales, dificultades escolares, relaciones conflictivas, episodios de enfermedad de los padres o pérdidas de personas significativas en la vida del adolescente. Plantear en estos casos una derivación y tratamiento terapéutico adecuado (Guía del adolescente con infección por el VIH. Plan nacional sobre el SIDA del MSC, 2008).

## **II. Justificación del estudio**



El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus neurotrópo, con capacidad de afectar al sistema nervioso central y periférico. Las manifestaciones neurológicas asociadas a la infección VIH han sido caracterizadas tanto en adultos como en niños infectados por el VIH, siendo no obstante más frecuentes en los primeros. De hecho antes de la introducción del tratamiento antirretroviral combinado (TAR o TARGA) las primeras series de casos publicadas de población infantil referían que la mayoría de niños presentarían alteraciones neurológicas a lo largo de su vida, siendo la encefalopatía progresiva la forma más grave de afectación neurológica. En el momento actual de la infección VIH, el notable éxito en la prevención y el tratamiento de la infección pediátrica por el VIH en los países desarrollados ha cambiado la cara de la epidemia del VIH en niños de una enfermedad mortal a la de una enfermedad crónica. Mientras que la terapia antirretroviral ha disminuido significativamente la encefalopatía asociada al VIH, debido a que los niños infectados por el VIH sobreviven a la adolescencia y la edad adulta, se han puesto de manifiesto otras manifestaciones más sutiles de la enfermedad del sistema nervioso central. Estas manifestaciones que han sido descritas como trastornos neurocognitivos, problemas de atención y trastornos psiquiátricos, son mucho menos devastadoras que la encefalopatía aguda, pero también pueden tener un tremendo impacto en estos niños y adolescentes, ya que sobreviven hasta la edad adulta. Los factores etiológicos son complejos y pueden incluir los efectos de la infección por VIH, la inflamación crónica, los efectos tóxicos de los medicamentos antirretrovirales y otros factores. Estas alteraciones neurocognitivas en la población pediátrica han sido recientemente descritas en la literatura y más ampliamente en la población adulta infectada por VIH.

Además en los últimos años se han estandarizado tests de calidad de vida en la población pediátrica VIH con la finalidad de poder documentar que salud percibida tiene esta población debido a la importancia creciente de ésta en la valoración integral de estos pacientes.

Por otro lado resulta muy interesante dentro del abordaje integral de valoración conocer el aspecto sociodemográfico, el nivel socioeconómico de estos pacientes puesto que éste puede influir en la evolución de su enfermedad de base.

El Hospital Sant Joan de Déu y el Hospital del Mar son dos de los hospitales de Catalunya donde se realiza seguimiento de población pediátrica VIH; siendo el Hospital del Mar, debido a su ubicación y a las características de parte de su población asistida, uno de los hospitales de Catalunya con una mayor incidencia de infección por VIH en las gestantes. Hemos considerado interesante analizar lo que está pasando, en nuestro medio, con los

pacientes pediátricos con infección VIH en cuanto a su nivel clínico, social, neurocognitivo y calidad de vida.

La hipótesis de nuestro trabajo es que los pacientes con infección VIH por transmisión vertical son más susceptibles de presentar alteraciones del desarrollo neurocognitivo, al incidir esta infección en las primeras etapas de su desarrollo. Las alteraciones neurocognitivas estarán correlacionadas con su situación clínica, virológica e inmunológica, así como con la introducción y respuesta al tratamiento antirretroviral. Dadas las características de la enfermedad estarán además implicados en su desarrollo factores ambientales, culturales y sociales. Las alteraciones neurocognitivas pueden además repercutir en su percepción de la calidad de vida relacionada con la salud. La diferente vía de contagio de la infección VIH implicará posibles diferencias en cuanto a la evolución neurocognitiva, social y calidad de vida de estos pacientes.

Debido a la importancia de la problemática social, el nivel de estudios, la actividad laboral y la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes infectados por VIH por transmisión vertical y a los pocos estudios publicados, consideramos de interés conocer la situación en nuestro medio. Por ello, nos proponemos realizar un estudio de tipo transversal de una serie de niños con infección por VIH por transmisión vertical que pertenecen a una cohorte de seguimiento, en los que evaluaremos aspectos psicosociales, el desarrollo neurocognitivo, la calidad de vida relacionada con la salud, además de la terapia antirretroviral utilizada y las manifestaciones clínicas, la situación virológica e inmunológica y las complicaciones del tratamiento.

### **III. Objetivos**



## 1. Objetivos principales

- Describir las características sociodemográficas, clínicas, perinatales y socioeconómicas (FAS) de los niños y adolescentes con infección VIH por transmisión vertical incluidos en el estudio.
- Describir el perfil neurocognitivo de los niños y adolescentes con infección VIH.
- Describir la percepción que tienen sobre su salud (Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)).

## 2. Objetivos secundarios

- Determinar la influencia de las variables clínicas, virológicas e inmunológicas de la infección VIH en el momento del diagnóstico, a lo largo de su evolución, así como en el momento de la valoración en el funcionamiento neurocognitivo y en la CVRS.
- Describir y comparar el funcionamiento neurocognitivo y la CVRS según la vía de infección materna y el consumo de sustancias tóxicas durante la gestación.
- Determinar la influencia del consumo de drogas durante el embarazo y la presencia de síndrome de abstinencia a drogas neonatal (SAD) en el funcionamiento neurocognitivo y en la CVRS.
- Comparar las variables clínicas e inmunológicas asociadas al VIH con el funcionamiento neurocognitivo y la CVRS.
- Comparar los resultados del estudio neurocognitivo con el nivel socioeconómico y con la CVRS.
- Relacionar las diferentes variables sociodemográficas (núcleo familiar, conocimiento de patología, nivel de estudios, vida laboral) con el funcionamiento neurocognitivo y la CVRS.
- Relacionar la presencia de manifestaciones neurológicas con los resultados del estudio neurocognitivo y la CVRS.
- Determinar el impacto del TAR en el funcionamiento neurocognitivo y la CVRS. Relacionar la presencia de efectos secundarios al tratamiento antirretroviral con los resultados del estudio neurocognitivo y la CVRS.



## **V. Pacientes y métodos**



## ***1. Pacientes***

Los pacientes de este estudio forman parte del grupo de niños con infección VIH adquirida mediante transmisión vertical, seguidos en el Hospital de Día de infección por VIH del Hospital Sant Joan de Déu y del Hospital del Mar. Los datos de estos pacientes son recogidos de manera retrospectiva.

Se han incluido todos los pacientes infectados por VIH mediante transmisión vertical cuya edad a la valoración neurocognitiva está comprendida entre los 6 y los 18 años. El total de pacientes incluidos ha sido de 70, provenientes de 69 gestantes VIH positivas (1 gestación gemelar). Los niños y adolescentes y sus familias o tutores, fueron informados sobre el tipo de valoración que se iba a llevar a cabo, y aceptaron, en todos los casos, a participar en ella firmando el debido consentimiento informado.

## ***2. Métodos***

### **2.1. Estudio neuropsicológico en pacientes afectados de infección VIH**

Se procedió, en cada caso individual, a pasar una batería de pruebas neuropsicológicas durante una visita concertada de aproximadamente 3 horas de duración, con descansos regulares de 20 minutos. En el caso de que se observara cansancio en algún paciente o que no se pudiera completar el protocolo en el mismo día, se determinó un segundo día contingente en el tiempo para la finalización de la valoración neuropsicológica. La evaluación fue realizada por la misma neuropsicóloga, la cual desconocía los datos del estado clínico de los niños y adolescentes infectados. El modo de administración de las pruebas neuropsicológicas se realizó de una forma estandarizada en cuanto a la consigna verbal, y siguió un mismo orden fijo en cada paciente.

En todos los casos, en una primera sesión se ha realizado la prueba de inteligencia general WISC-IV (Escala de inteligencia de Wechsler para niños) (Wechsler D, 2005) en edades comprendidas entre los 6 y los 16 años y 11 meses; y el test de WAIS III (Escala de inteligencia de Wechsler para adultos) (Wechsler D, 1997) para mayores o igual de 17 años.

### 2.1.1. Test de WISC-IV

La Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños-IV (WISC-IV) es un instrumento clínico de aplicación individual para evaluar de forma completa la capacidad intelectual de niños con edades comprendidas entre los 6 y los 16 años y 11 meses. Se trata de una versión actualizada y renovada de las anteriores escalas de Wechsler para niños (WISC, WISC-R y WISC-III). Ofrece información sobre la capacidad intelectual general del niño (CI Total) y sobre su funcionamiento en las principales áreas específicas de la inteligencia (Compresión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento). La escala se compone de 15 tests, 10 principales y 5 optativos. Los principales cambios en cuanto a estructura se refieren a la incorporación de 5 pruebas de nueva creación (Animales, Adivinanzas, Matrices, Conceptos y Letras y Números) y la eliminación de otras presentes en versiones anteriores (Laberintos, Rompecabezas e Historietas). Todos los materiales han sido renovados y el contenido de los tests ha sido revisado y adaptado a las necesidades actuales y a los últimos avances en la investigación, ampliando el ámbito de aplicación para abarcar niños con muy bajas o altas capacidades y mejorando las normas de aplicación y corrección. El WISC-IV ha sido tipificado con una muestra de 1.590 niños representativa de la población infantil española. Los baremos se distribuyen de 4 en 4 meses en 33 grupos de edad.

#### Guía de interpretación

Los resultados extraídos de la aplicación del WISC-IV ofrecen una información importante sobre los procesos neurocognitivos del niño examinado, pero nunca deben ser interpretados aisladamente. Las puntuaciones de las diferentes pruebas y las respuestas dadas a los ítems facilitan información cuantitativa y cualitativa que se interpreta de forma más adecuada junto con el historial completo y unas observaciones detalladas del niño. Generalmente el profesional clínico suele disponer de información adicional acerca del niño, como su historial médico, escolar o psicosocial, las observaciones directas de la conducta, las puntuaciones cuantitativas de los tests y los aspectos cualitativos de la conducta en los tests. Además, los resultados deben evaluarse siempre en el contexto de las razones del examen y toda la información colateral conocida.

Se ha realizado un perfil de evaluación para cada paciente. En primer lugar se ha obtenido el índice de coeficiente intelectual (CI) total, siendo éste el valor más fiable obtenido con el

WISC-IV y tradicionalmente es la primera puntuación que se tiene en cuenta a la hora de interpretar el perfil. Se calcula a partir de la combinación de las sumas de puntuaciones escalares que componen los índices CV, RP, MT y VP. El CI Total se considera una de las puntuaciones más representativas del factor g, o medida de la capacidad intelectual general.

Los constructos medidos por CV, RP, MT y VP tienen una participación importante en la inteligencia general.

### 1. Índice de comprensión verbal (CV)

Este índice representa una medida de formación de conceptos, la capacidad de razonamiento verbal y el conocimiento adquirido del entorno individual del niño. Los subtests que componen DV en el WISC-IV han cambiado respecto a la composición de CV en el WISC-III. Además, se ha añadido una nueva prueba de carácter optativo al cálculo de CV: Adivinanzas. En definitiva, el nuevo índice CV podría concebirse como una medida más pura y refinada del razonamiento verbal y la adquisición de conceptos.

### 2. Índice de razonamiento perceptivo (RP)

El índice RP es una medida del razonamiento fluido y perceptivo, del procesamiento espacial y de la integración visomotora. Cubos es la única prueba que se mantiene de versiones anteriores y se añaden dos nuevas, Matrices y Conceptos. Con esta incorporación y la consideración de Figuras incompletas como prueba optativa en lugar de principal, el razonamiento fluido tiene mayor peso y representación en el índice RP del WISC-IV que en el antiguo CI Manipulativo o el índice de organización perceptiva del WISC-III.

### 3. Índice de memoria de trabajo (MT)

Este índice representa una medida de la capacidad de la memoria de trabajo del niño. Esta capacidad está relacionada con la capacidad para retener temporalmente en la memoria cierta información, trabajar u operar con ella y generar un resultado. La memoria de trabajo implica atención, concentración, control mental y razonamiento. Investigadores recientes indican que la memoria de trabajo es un componente esencial de otros procesos cognitivos

superiores y está muy relacionada con el rendimiento académico y el aprendizaje (Kyllonen y Cristal, 1990; Fry y Hale, 1996; Swanson, 1996; Perlow, 1997).

#### 4. Índice de velocidad de procesamiento (VP)

Diversos estudios señalan una correlación significativa entre la velocidad de procesamiento y la capacidad cognitiva general (Jensen, 1982; Jenkinson, 1983), y la relación entre estas medidas y ciertos estados clínicos como TDAH, trastornos del aprendizaje o daño cerebral traumático (Donders y Warschawsky, 1997; Mayes, Calhoun y Crowell, 1998; Prifitera, Weiss y Saklofske, 1998). El índice VP proporciona una medida de la capacidad del niño para explorar, ordenar o discriminar información visual simple de forma rápida y eficaz. Un procesamiento de la información rápido puede ahorrar recursos de memoria de trabajo. Esta puntuación compuesta mide además memoria visual a corto plazo, atención y coordinación visomotora.

La interpretación de estos datos ha sido realizada por un profesional especializado con el conocimiento y la experiencia necesaria. “La evaluación psicológica es una actividad clínica que se sirve de las puntuaciones de tests únicamente como uno de los recursos a partir de los cuales un profesional avisado elabora un cuadro completo y detallado del adulto o el niño evaluado” (Weschler, 1991). Normalmente los tests no son por sí mismos diagnósticos. Son los profesionales que hacen uso de los tests como parte de su labor de evaluación los responsables únicos de sus diagnósticos y las decisiones que conlleven (Prifitera, Weiss y Saklofske, 1998).

En primer lugar, se ha catalogado cada uno de los índices valorados en el test pasando las puntuaciones obtenidas en cada uno de los índices a puntuaciones compuestas. Las puntuaciones compuestas se transforman en una escala métrica de media 100 y desviación típica 15. Una puntuación de 100 en cualquiera de esos índices define a un niño que se sitúa en el promedio de los niños de ese grupo de edad; los valores 85 y 115 se corresponden a un alejamiento de una desviación típica a uno y otro lado del promedio, mientras que las puntuaciones 70 y 130 se hallan a dos desviaciones típicas por debajo y por encima del promedio teórico. Se han establecido las siguientes categorías diagnósticas: -Normal: Puntuaciones compuestas entre 85 y 115. 0+/- 1 desviación típica (entre los percentiles 16 y 84)

-Leve alteración: Puntuaciones compuestas entre 75 y 85. Entre -1 y -2 desviaciones típicas (entre los percentiles 5 y 16)

-Alteración: Puntuaciones compuestas entre 60 y 70. Inferior a -2 desviaciones típicas (entre los percentiles 0,4 y 2)

-Leve alteración superior: Puntuaciones compuestas entre 115 y 125. Entre +1 y +2 desviaciones típicas (entre los percentiles 84 y 95)

En segundo lugar, también se ha realizado una clasificación cualitativa de las puntuaciones compuestas, pudiéndose comparar de esta manera el coeficiente intelectual con la muestra de tipificación española de la que se dispone en el manual. La clasificación es la siguiente:

-130 y superior: Muy superior

-120-129: Superior

-110-119: Normal-alto

-90-109: Medio

-80-89: Normal-bajo

-70-79: Inferior

-69 e inferior: Muy inferior

### 2.1.2. Test de WAIS-III

El Test de WAIS III (Wechsler Adults Intelligence Scale) ofrece información sobre la capacidad intelectual general del adulto (CI total) y sobre información en las mismas áreas específicas de la inteligencia que evalúa el test de WISC. WAIS-III Se trata de un instrumento clínico de aplicación individual para evaluar de forma completa la capacidad intelectual de los sujetos con edades comprendidas entre los 16 y los 89 años de edad. Consta de varios test e índices que suministran información sobre el funcionamiento intelectual en ciertos campos específicos (Comprensión verbal, Organización perceptiva, Memoria de trabajo y Velocidad de procesamiento). Ofrece también una puntuación compuesta que representa la capacidad intelectual global del sujeto (CI Total). La guía de interpretación y valoración de los pacientes es la misma que la expuesta en el apartado anterior.

## 2.2. Estudio de calidad de vida en pacientes afectados de infección VIH

La calidad de vida relacionada con la salud se mide a través de cuestionarios estandarizados que son cumplimentados por el propio paciente o por el personal sanitario.

Se ha realizado un estudio de calidad de vida mediante la realización de los cuestionarios CHIP-CE y Kidscreen en todos los pacientes incluidos en el estudio. El cuestionario ha sido realizado por el propio paciente y por el cuidador/padre.

Se ha realizado el cuestionario CHIP en los pacientes de edad igual o inferior a 11 años y el test Kidscreen en aquellos de edad comprendida entre los 12 y los 18 años. También se ha realizado el test versión de padres/cuidadores tanto del CHIP como del Kidscreen.

### 2.2.1. CHIP (Child Health and Illness Profile-Child Edition, CHIP-CE).

La medida de la salud percibida ha adquirido una progresiva importancia en los últimos años en la evaluación de las necesidades en salud y de las intervenciones sanitarias. En la infancia, la medida de la salud percibida representa un reto particular dada la baja prevalencia de problemas graves de salud, la escasa presencia de limitaciones funcionales, la falta de conocimientos acerca de qué constituye el funcionamiento apropiado a cada edad, y cuál es la precisión de la información obtenida a partir de los propios niños/as. Tradicionalmente se han utilizado informadores indirectos en los menores cuando son demasiado pequeños como para responder por sí mismos. Sin embargo, la esencia de la valoración de la salud y la calidad de vida es la autopercepción. Además, la concordancia en las respuestas entre padres e hijos es baja, sobre todo en aquellas dimensiones de salud que tienen un componente subjetivo, por lo que es preferible recoger la información directamente de los menores cuando sea posible. El desarrollo cognitivo, emocional y social aumenta a medida que el niño/a madura. Los cambios en el desarrollo que afectan a la valoración de la salud infantil incluyen el incremento de conocimientos y de la habilidad para diferenciar las emociones, las sensaciones físicas y otras sensaciones internas, la mejora de la habilidad para recordar hechos y experiencias pasadas, la comprensión del concepto de enfermedad y de los síntomas como entidades conceptuales, la mejora de la comprensión de la atribución causal y la ampliación del vocabulario para describir sensaciones emocionales y físicas. El perfil de salud infantil y de adolescentes Child Health and Illness Profile (CHIP) es un instrumento genérico que mide el estado de salud

de niños/as y adolescentes de 6-18 años desarrollado en Estados Unidos. Fue el primer instrumento de salud autopercebida en niños/as y adolescentes, basado en un concepto holístico y multidimensional de salud, publicado en la literatura médica. Se ha adaptado la versión española del Child Health and Illness Profile-Child Edition (CHIP-CE) para que sea equivalente conceptual y culturalmente a la versión desarrollada en Estados Unidos demostrando que la versión española del CHIP-CE presenta aceptable equivalencia semántica y cultural con la versión original de Estados Unidos (Rajmil, 2004). También se ha evaluado la edad mínima a la que los niños/as pueden contestar la versión infantil del CHIP y la comprensión del significado de palabras y de preguntas concretas, analizado si son capaces de entender las alternativas de respuesta y el período recordatorio de 4 semanas y comprobado si se identifican por edad y sexo con la figura incluida en la versión infantil. La versión para adolescentes de 12-19 años, Adolescent- Edition (CHIP-AE), ya ha sido adaptada para uso en nuestro medio y se han comprobado sus propiedades psicométricas. La versión infantil CHIP-CE, que es la que se ha realizado a nuestra muestra de niños, está dirigida a niños/as de 6 a 11 años de edad. Las pruebas cognitivas, así como la evaluación de las propiedades psicométricas de la versión original han mostrado aceptable fiabilidad y validez. El CHIP-CE contiene 45 ítems distribuidos en cinco dimensiones (satisfacción, bienestar, resistencia, riesgos y funciones).

La dimensión de satisfacción representa la satisfacción con la propia salud y la autoestima; la de bienestar incluye síntomas físicos y psicológicos y la limitación de actividades. La de resistencia incluye los factores protectores contra futuros problemas de salud, y la de riesgos hace referencia a la situación opuesta, es decir, a los comportamientos y conductas que potencialmente atentan contra salud del niño/a. La dimensión de funciones se refiere al rendimiento académico y a la influencia positiva de los padres. Las preguntas contienen cinco opciones de respuesta en una escala Likert con círculos graduados (p. ej., nunca, casi nunca, algunas veces, casi siempre o siempre). De las 45 preguntas, 28 se enmarcan en un período recordatorio de 4 semanas. Cada ítem incluye dos figuras ilustrativas en los extremos de las categorías de respuesta que los niños/as identificaron con su misma edad y sexo y que sirve como apoyo a la comprensión de las preguntas.

Para la valoración de resultados, se han obtenido puntuaciones T para cada una de las cinco dimensiones obtenidas en este test. La puntuación T media se ha establecido en 50 con una desviación estándar de 10.

### Versión CHIP para padres/cuidadores

La versión CHIP para padres/cuidadores consta de 75 ítems distribuidos en cinco dimensiones (satisfacción, bienestar, resistencia, riesgos y funciones).

La valoración de resultados se ha realizado de la misma manera expuesta en el punto anterior.

### 2.2.2. Kidscreen

El Kidscreen es el primer instrumento de CVRS para población infantil y adolescente desarrollado simultáneamente en diversos países europeos, a partir de las opiniones de la propia población diana. De esta manera, se asegura la equivalencia transcultural al menos por 3 vías: a) al haber generado conjuntamente el contenido; b) con la simultaneidad de los procesos de traducción y varias etapas de armonización internacional, y c) al obtener la versión definitiva mediante la técnica de Rasch, teniendo en cuenta la diversidad de países, así como la edad y el sexo, para seleccionar los ítems con el mejor rendimiento posible. El hecho de que la creación del cuestionario se haya basado fundamentalmente en la opinión de chicos y chicas de los países participantes garantiza la relevancia de los contenidos. Como resultado de la creación y la armonización transcultural, todos los ítems son adecuados en todos los países participantes. La aceptabilidad del instrumento fue buena, ya que la proporción de valores perdidos fue baja en todas las dimensiones del instrumento. Uno de los aspectos que cabría destacar en el proceso de desarrollo del instrumento es la adecuada adaptación tanto del contenido como de la estructura final obtenida respecto a las recomendaciones de los expertos inicialmente consultados a través del estudio Delphi y, fundamentalmente, respecto al discurso de los niños/as y adolescentes en los grupos de discusión.

Los ítems finales que se han conservado en el cuestionario mantienen en general una similitud con las expresiones originales de los chicos/as. Además, las preguntas que componen constructos de salud psicosocial han tenido una mayor representación en el cuestionario, lo que coincide con la prioridad que ellos/as manifestaron.

La versión en español de este instrumento presenta una fiabilidad y una validez de constructo preliminares aceptables. La selección de ítems, mediante el ajuste de un modelo de teoría de respuesta a éstos, proporciona estimaciones invariantes de sus propiedades

psicométricas. Por otra parte, las dimensiones del cuestionario han presentado una consistencia interna  $\geq 0,7$ , cifra mínima recomendada para la utilización del cuestionario de forma conjunta (en grupo). Las hipótesis iniciales de validez de constructo han sido comprobadas al mostrar peor CVRS en las chicas que en los chicos y en los/as de mayor edad respecto de los/as más pequeños/as, tal como ha sido documentado en la bibliografía biomédica, tanto en adultos como en la población adolescente. También se confirmaron las hipótesis iniciales para el nivel de poder adquisitivo familiar: el grupo que presentó las puntuaciones más bajas de la escala FAS en la mayoría de las dimensiones del Kidscreen mostró un peor perfil de CVRS (Aymerich, 2005).

El desarrollo simultáneo de un instrumento válido para la mayor parte de los países de Europa constituye la ventaja comparativa más importante respecto a los otros instrumentos de CVRS disponibles para la población infantil y adolescente. Así pues, el test Kidscreen es considerado un instrumento para valorar la CVRS, tiene una buena aceptabilidad, fiabilidad y validez para ser aplicado en la población general infantil (a partir de los 8 años) y adolescente (hasta los 18 años). Futuros estudios contribuirán a la valoración de la capacidad del instrumento para identificar poblaciones de riesgo y evaluar intervenciones sociosanitarias. Se dispone de los valores normativos, obtenidos de muestras representativas, para los 13 países participantes en el Proyecto Kidscreen. Este instrumento representa un avance en la medida de la CVRS en niños/as y adolescentes españoles al ser el primero desarrollado en parte en España, lo que aumenta el escaso número de cuestionarios disponibles en nuestro medio. Por su transculturalidad, permitirá establecer comparaciones entre países y disponer de una medida de CVRS especialmente útil para estudios multicéntricos internacionales (Aymerich, 2005).

El Test Kidscreen 27, que es el test realizado en nuestra muestra, consta de 27 ítems distribuidos en cinco dimensiones (Actividad física y salud, Estado de ánimo y sentimientos, Vida familiar y tiempo libre, Amigos/as y Colegio).

Para la valoración de resultados, se han obtenido puntuaciones T para cada una de las cinco dimensiones obtenidas en este test. Se dispone de las puntuaciones T de 146 pacientes de una muestra española de manera que se puede comparar nuestra puntuación con las obtenidas en dicha evaluación. La puntuación T media se ha establecido en 50 con una desviación estándar de 10.

Versión Kidscreen para padres/cuidadores

Este test también consta de 27 ítems distribuidos en cinco dimensiones (Actividad física y salud del Chico/a, Estado de ánimo y sentimientos, La vida familiar y el tiempo libre del Chico/a, Amigos/as y Colegio).

La valoración de resultados se ha realizado de la misma manera expuesta en el punto anterior.

### **2.3. Estudio del nivel socioeconómico mediante el Family Affluence Scale (FAS)**

Para evaluar el nivel socioeconómico se ha utilizado la escala FAS-II (Boyce, 2006).

Es conocido que las desigualdades socioeconómicas tienen una importancia clave para la salud de los adultos en una amplia gama de indicadores incluyendo la mortalidad, morbilidad, enfermedades somáticas y psicosomáticas y salud percibida (Kennedy, 1998). Sin embargo, la evidencia de las desigualdades sociales en la salud en edad pediátrica/adolescente queda menos clara, aunque se han descrito relaciones entre el estado socioeconómico y la salud general en población adolescente (Barrera, 2002), otros autores no encuentran dicha asociación (Sweeting, 2004). De acuerdo a la necesidad de tener una escala de salud que evalúe la situación socioeconómica de la población pediátrica/adolescente surge en 2001-2002 la escala FAS. Esta escala está compuesta de cuatro ítems:

-¿Tiene tu familia un coche propio o furgoneta? (No tengo puntúa 0; tengo 1 puntúa 1 y tengo dos o más puntúa 2).

-¿Tienes una habitación para tí solo? (No puntúa 0 y sí puntúa 1).

-Durante los últimos doce meses, ¿en cuántas ocasiones has viajado con tu familia? (Ninguna puntúa 0; 1 puntúa 1; 2 puntúa 2; más de 2 puntúa 3).

-¿Cuántos ordenadores tienes en casa? (Ninguno puntúa 0, 1 puntúa 1; 2 puntúa 2 y más de dos puntúa 3).

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

Esta escala ha sido validada en el año 2006 como una medida de salud nacional y ha sido validada en 35 países. Se han comparado los índices de evaluación de esta escala con la

Gold Standard Gross Domestic Product (GDP) del año 2001 y se han obtenido unos índices de asociación con salud mejores que con GDP. Se ha realizado un análisis de correlación entre los indicadores de FAS y los indicadores de salud (Boyce, 2006) y este análisis ha demostrado que dicha escala refleja una medida con consistencia interna elevada del estado económico en ciudades desarrolladas, que sus índices están altamente correlacionados con los indicadores macroeconómicos y con los índices de salud de la población; siendo denominada, tras la validación, como FAS II. Dicha escala representa una medida útil, sencilla y validada para la evaluación de la situación socioeconómica de la población pediátrica/adolescente.

Así pues, en nuestra muestra se ha catalogado de acuerdo a esta escala a los pacientes en nivel socioeconómico bajo, medio y elevado.

## 2.4. Variables analizadas

Las variables estudiadas en la muestra de pacientes incluida en el estudio han sido:

### Variables maternas/paternas

- Exposición a drogas por vía parenteral: Se consideró en aquel recién nacido hijo de madre con consumo de drogas ilícitas por vía parenteral, habitualmente heroína.
- Otros tóxicos: Se recogieron como otros tóxicos los más frecuentes que fueron: El alcohol, la cocaína, el tabaco, la marihuana y las benzodiazepinas. La politoxicomanía en este grupo es frecuente.
- Vía infección materna: Se recogió la vía de infección de la madre con dos categorías: Sexual o adicción a drogas por vía parenteral (ADVVP).
- Éxitus de la madre y edad del niño al éxitus de la madre: Se recogió la edad a la que ha fallecido la madre en años y la edad del niño en meses.
- Éxitus del padre y edad del niño al éxitus del padre: Se recogió la edad a la que ha fallecido el padre en años y la edad del niño en meses.

Variables de los pacientes

- Nombre: Se recogió el nombre completo de los pacientes.
- Número de historia clínica: Se recogió el número de historia clínica.
- Fecha de nacimiento: Se recogió en el formato día-mes-año.
- Edad: Se registró la edad de los pacientes en años.
- Fecha valoración psicológica: Se recogió la fecha en la que se realiza la valoración psicológica en el formato día-mes-año.
- Edad valoración psicológica: Registrada en años.
- Sexo: Masculino o femenino.
- Etnia: Se ha clasificado como España, resto de Europa, América y África.
- Manifestaciones neurológicas: Las manifestaciones neurológicas se definieron como aquellos signos y síntomas que presenta el paciente y que se traducen en una afectación o alteración funcional del sistema nervioso central. Todos los pacientes han sido explorados con el fin de determinar la presencia o ausencia de estas manifestaciones.
- Encefalopatía estática: Se consideró la presencia del cuadro de encefalopatía estática en aquellos pacientes que cumplieron los criterios establecidos.
- Encefalopatía progresiva: Se consideró la presencia del cuadro de encefalopatía progresiva en aquellos pacientes que cumplieron los criterios establecidos.
- Trastorno de conducta: Se considera a todos los pacientes que han sido diagnosticados durante su enfermedad de un trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) por parte del especialista neuropediatra.
- Estadio clínico actual: El estadio clínico actual viene definido por la situación clínica del paciente (según la clasificación de los CDC de 1994) en el momento de ser evaluado como si fuera la primera valoración y, por lo tanto, no tiene en consideración el estadio clínico real que viene definido por la situación clínica peor del paciente.
- Estadio clínico CDC, de 1994 (CDC, 1994): El estadio clínico CDC, es una clasificación que tiene en cuenta tanto las manifestaciones clínicas como la situación inmunológica. Una vez el paciente es clasificado, se mantendrá en la categoría en la que cumpla criterios hasta que la enfermedad progrese. En el caso de que mejore o desaparezca la clínica que ha definido la categoría clínica, el paciente seguirá

manteniendo la misma clasificación. Los CDC, definen 4 categorías clínicas en pacientes infectados menores de 13 años:

- N: infección asintomática
- A: Sintomatología leve
- B: Sintomatología moderada
- C: Sintomatología grave, diagnóstico de SIDA

La clasificación CDC para pacientes mayores de 13 años define 3 categorías clínicas:

- Categoría 1: Más de 500 CD4/microlitro ( $> 28\%$ ). Categorías clínicas: A1, B1 y C1
- Categoría 2: Entre 499 y 200 CD4/microlitro (28-14%). Categorías clínicas: A2, B2 y C2
- Categoría 3: Menos de 199 CD4/microlitro ( $< 14\%$ ). Categorías clínicas: A3, B3 y C3
- La categoría clínica A se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada persistente.
- La categoría clínica B se aplica a los pacientes que han presentado síntomas relacionados con la infección por el VIH pero que no se encuadren dentro de la categoría clínica C.
- La categoría clínica C se aplica a los pacientes que han presentado alguno de los cuadros incluidos en las situaciones clínicas diagnósticas de SIDA.

### Variables perinatales

- Edad gestacional: La edad gestacional determina el tiempo de duración del embarazo y se mide en semanas. Una gestación se considera a término, cuando la edad gestacional es igual o superior a las 37 semanas.
- Peso al nacimiento: Es una de las variables cuantitativas, indicadoras junto a la longitud y el perímetro craneal del crecimiento fetal intrauterino.
- Talla: La talla se ha registrado en centímetros.
- Perímetro Craneal: El perímetro craneal se ha registrado en centímetros.

- Retraso de crecimiento intrauterino (CIR): Se define con CIR a los neonatos que tienen un peso inferior al percentil 3 al establecido en la población para su edad gestacional.
- Patología perinatal: Hace referencia a aquellas alteraciones o problemas médicos que afectan al recién nacido y acontecen durante el período perinatal, comprendido desde 4 semanas antes del parto hasta el día 28 de vida.
- Síndrome de abstinencia a drogas (SAD): El SAD es un cuadro clínico resultado de la disminución de los niveles en sangre de fármacos o drogas a los que el feto o recién nacido está expuesto por consumo de los mismos por la madre. Es definido como alteraciones en puntuaciones de test de Finnegan superiores a 8 que han precisado de tratamiento (fenobarbital).
- Pérdida bienestar fetal (PBF): Definido como pH de arteria o vena umbilical inferior a 7,15 y exceso de base inferior a -15. La PBF puede afectar el sistema nervioso central del feto/recién nacido que es mucho más sensible a cualquier tipo de noxa y determinar una alteración del desarrollo neuropsicológico.

#### Variables clínicas e inmunológicas al diagnóstico

- Estadio al diagnóstico: Se registró según la clasificación CDC.
- Edad al diagnóstico: Se registró la edad en meses en la que se hizo posible el diagnóstico de enfermedad por VIH.
- Carga viral al diagnóstico: La carga viral del VIH hace referencia a la cuantificación del ARN-VIH en plasma, siendo una medida de replicación viral. Una carga viral no detectable, es aquella en la que la medida de ARN-VIH en plasma se encuentra por debajo del nivel de detección de la técnica utilizada, por lo general, este nivel es inferior a 50 copias de ARN-VIH/ml. La medida de la carga viral se expresa en menbudi el log<sub>10</sub>.
- CD4 total/porcentaje al diagnóstico: Los linfocitos CD4 son las células diana en la infección VIH, el VIH se replica en ellas y, resultado del efecto citopático directo es la caída en el número y recuento de las mismas. La disminución de los linfocitos CD4 condiciona una inmunosupresión que es en parte responsable de las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes. En los pacientes de edad inferior a 6 años, el porcentaje de linfocitos CD4 determina de forma más

fehaciente la situación inmunológica del paciente, en niños de 6 años o más, el número absoluto de CD4 es más útil para establecer la situación inmunológica.

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

#### Variables clínicas e inmunológicas en el momento de la valoración neurocognitiva y CVRS

- Carga viral (CV): Se registró la carga viral en el momento de la valoración.
- CD4 total/porcentaje: Se recogió el número total y CD4 y porcentaje en el momento de la valoración.

#### Variables durante la evolución de su enfermedad VIH

- CV máxima (CV cenit): La carga cenit hace referencia a la carga viral máxima que ha presentado el paciente a lo largo de su enfermedad.
- CD4 mínimo (CD4 nadir): Los linfocitos CD4 nadir, representan el número más bajo, absoluto o porcentual, en la historia de la enfermedad VIH en el paciente, y se ha correlacionado con el pronóstico de la misma.
- Fecha inicio sintomatología: Se registró la fecha en el formato día-mes-año en la que se presentaron los primeros síntomas de la enfermedad por VIH.
- Edad inicio sintomatología: Se registró la edad de inicio en la que se presentaron los primeros síntomas de la enfermedad por VIH.
- Tratamiento antirretroviral (TAR): El TAR se definió como el tratamiento antirretroviral en el momento de la valoración, pudiendo ser monoterapia/biterapia o TARGA.
- Tipo inicio tratamiento: Se consideró el tipo de inicio de tratamiento como el tratamiento antirretroviral inicial de elección, ya fuera monoterapia/biterapia o terapia combinada (TARGA).
- Motivo cambio de línea de tratamiento: Se registró el motivo por el cual se ha producido un cambio de línea de tratamiento, en los pacientes que lo han presentado.
- Fecha inicio tratamiento antirretroviral: Se registró la fecha en la que el paciente se benefició por primera vez de TAR en el formato día-mes-año.

- Edad inicio tratamiento antirretroviral: Se registró la edad del paciente en meses, con independencia de que fuera monoterapia/biterapia o TARGA.
- Efectos secundarios de la medicación antirretroviral: Se han registrado como efectos secundarios el síndrome de redistribución grasa y el síndrome metabólico.
  - Síndrome de redistribución grasa: Se ha clasificado como lipoatrofia, lipoacúmulo o patrón mixto
  - Síndrome metabólico: Se ha definido como glucosa basal superior a 120, triglicéridos superior a 150 o colesterol superior a 200.
- Fecha inicio TARGA: Se registró la fecha en la que se inicia TARGA en el formato día-mes-año.
- Edad inicio TARGA: Se registró la edad del paciente en la que inició la terapia combinada (TARGA).

#### Variables sociodemográficas

- FAS: Se realizó el test FAS para estudiar el nivel socioeconómico de nuestra cohorte de niños.
- Núcleo familiar: La composición del núcleo familiar se dividió en cinco grupos. El primero correspondía a los niños cuyo núcleo familiar estaba compuesto por un progenitor natural llamado núcleo monoparental natural. El segundo grupo correspondía a un núcleo familiar con ambos progenitores naturales. El tercer grupo corresponde a una familia extensa. El cuarto lo forman los niños en adopción. En el quinto grupo se situarían los niños y adolescentes que se encontraban en centros de acogida o institucionalizados.
- Conoce patología: Se ha registrado si conoce o no su patología VIH.
- Edad a la que conoce patología: Se ha registrado la edad a la que ha conocido su patología en años.
- Nivel de estudios: Se ha registrado el curso escolar como primaria, secundaria, bachillerato, ciclos formativos y centros de capacitación laboral.
- Repetición curso: Se ha registrado si los pacientes han repetido curso o no.
- Trabajo cualificado y descripción trabajo: Se ha registrado el trabajo actual en los pacientes que están en edad de trabajar. Se ha considerado edad de trabajar aquellos pacientes de  $\geq 17$  años.

### Otras variables

- Test WISC: Se ha realizado el test WISC para la valoración neurocognitiva en pacientes de edad <17 años.
- Test WAIS: Se ha realizado el test WAIS para la valoración neurocognitiva en pacientes de edad  $\geq 17$  años.
- Test CHIP (versión niños/padres): Se ha realizado el test CHIP en pacientes de edad <11 años.
- Test Kidscreen (versión niños/padres): Se ha realizado el test Kidscreen en pacientes de edad  $\geq 11$  años.

### **2.5. Método estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se resumieron con media y desviación estándar.

Para comparar las diferentes variables cuantitativas y escalas entre grupos de dos categorías se utilizó el test T de Student para datos independientes, o bien un análisis de la varianza de un factor (ANOVA) en caso de que se compararan tres o más grupos.

Para evaluar la relación entre variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

En todos los análisis se consideró como estadísticamente significativos valores de P inferiores a 0.05. Los análisis se llevaron a cabo con el programa estadístico SPSS 18.0 (IBM Corp.).



## **V. Resultados**



En primer lugar se exponen los resultados obtenidos en el análisis descriptivo de las variables citadas previamente y posteriormente se exponen los resultados del comparativo.

## 1. Estudio descriptivo de la población estudiada

El resultado corresponde a los 70 niños y/o adolescentes infectados por el VIH por transmisión vertical.

### 1.1. Resultados epidemiológicos

#### 1.1.1. País de origen de las madres

Se ha podido conocer el país de origen de los 70 pacientes. Por orden de frecuencia 57 pacientes provienen de Europa (81,4%), 11 pacientes provienen de América (15,7%), 1 paciente proviene de África (1,4%) y 1 proviene de Asia (1,4%).

De los 57 pacientes procedentes de Europa, 48 son de procedencia Española (68,54%). Es decir un 68,54% de la muestra es autóctona frente a un 31,46% que es de origen inmigrante.

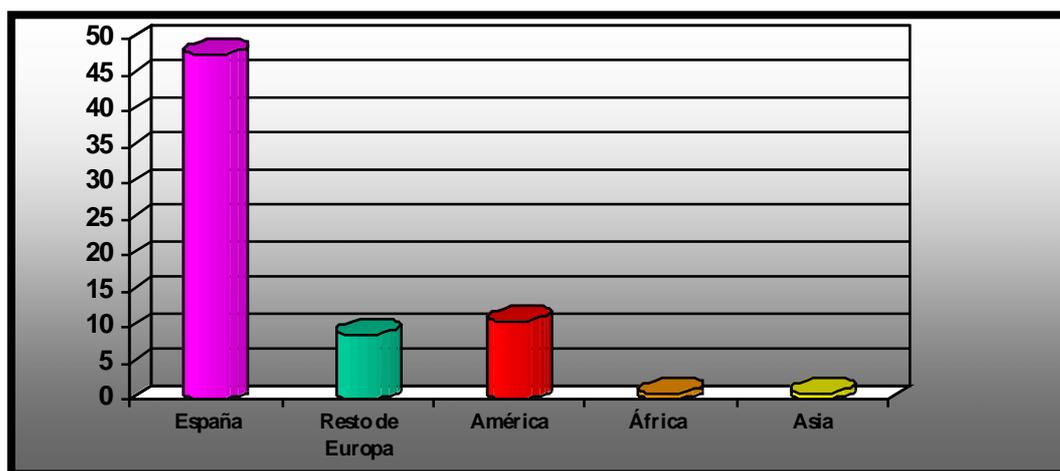


Figura 1. Distribución de los países de origen de las madres.

### 1.1.2. Vía de infección materna

La vía de infección materna, dato obtenido en 66 pacientes, ha sido en 38 casos (54,3%) por adicción a drogas vía parenteral (ADVP) y en 28 casos (40,0%) por contagio sexual.

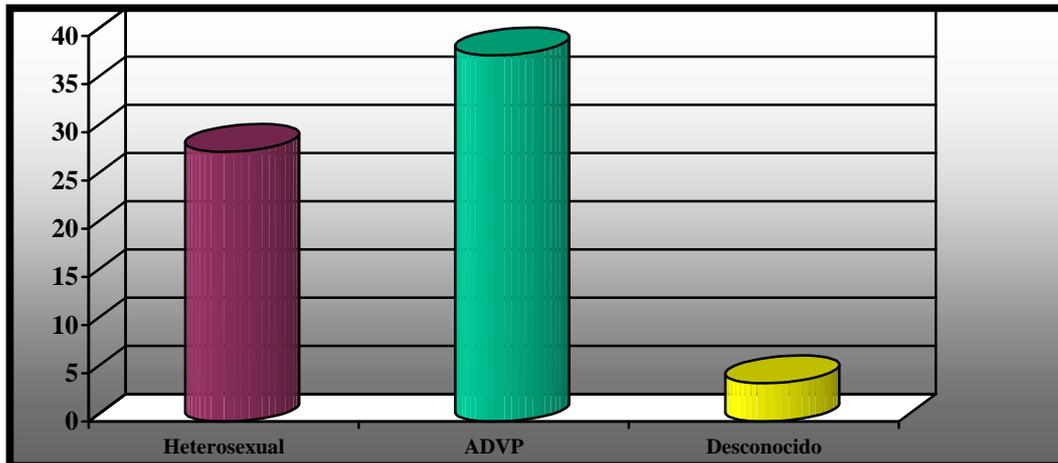


Figura 2. Vía de contagio materno.

### 1.1.3. Consumo de sustancias tóxicas durante la gestación

Se ha conocido el consumo de sustancias tóxicas durante la gestación en 68 pacientes. En 9 casos ha habido consumo de alcohol (12,9%) frente a 59 casos (84,3%) en los que no ha habido consumo.

En 4 casos ha habido consumo de cocaína (5,7%) frente a 64 casos (91,4%) en los que no ha habido consumo.

En 33 casos ha habido consumo de tabaco (47,1%) frente a 35 casos (50%) en los que no ha habido consumo.

En 27 casos ha habido consumo de heroína (38,6%) frente a 41 casos (58,6%) en los que no ha habido consumo.

Finalmente, en 10 casos ha habido consumo de metadona (14,3%) frente a 58 casos (82,9%) en los que no ha habido consumo.

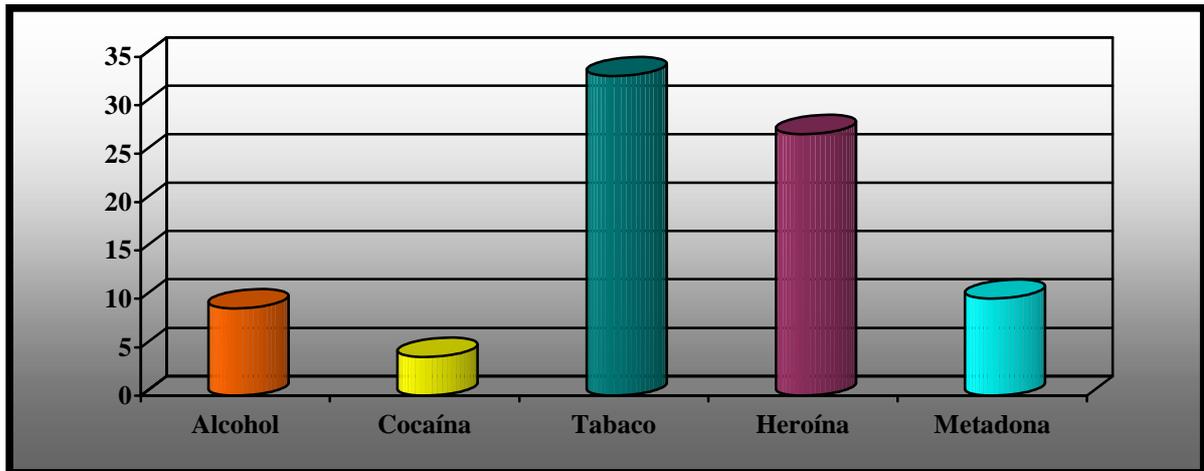


Figura 3. Consumo de sustancias tóxicas durante la gestación.

## 1.2. Resultados neonatales

### 1.2.1. Edad gestacional y peso

La edad gestacional media de los recién nacidos fue de 38,31+/- 1,4 semanas. El peso medio ha sido de 2926,55 +/- 552,8 gramos. Ha habido 14 casos de bajo peso para la edad gestacional (20%) y 4 casos de retraso de crecimiento intrauterino (5,7%).

### 1.2.2. Sexo

En cuanto a la distribución por sexos puede observarse, que hay un ligero predominio del sexo femenino, 40 (57,1%) frente a 30 niños (42,9%).

### 1.2.3. Pérdida de bienestar fetal

Ha habido 4 casos que han presentado pérdida de bienestar fetal (PBF) (5,7%).

### 1.2.4. Síndrome de abstinencia a drogas (SAD)

Se ha conocido esta variable en 68 pacientes.

14 pacientes (20%) presentaron SAD en el periodo neonatal, frente a 54 pacientes (77,1%) que no lo presentaron.

### 1.3. Resultados en relación a la infección VIH

#### 1.3.1. Resultados en relación a la infección VIH al diagnóstico

##### 1.3.1.1 Estadio al diagnóstico

El estadio al diagnóstico ha sido A1 en 23 pacientes (32,9%), A2 en 5 pacientes (7,1%), A3 en 4 pacientes (5,7%), B1 en 2 pacientes (2,9%), B2 en 3 pacientes (4,3%), B3 en 2 pacientes (2,9%), C1 en 2 pacientes (2,9%), C2 en 3 pacientes (4,3%), C3 en 3 pacientes (4,3%), N1 en 13 pacientes (18,6%), N2 en 6 pacientes (8,6%) y N3 en 2 pacientes (2,9%).

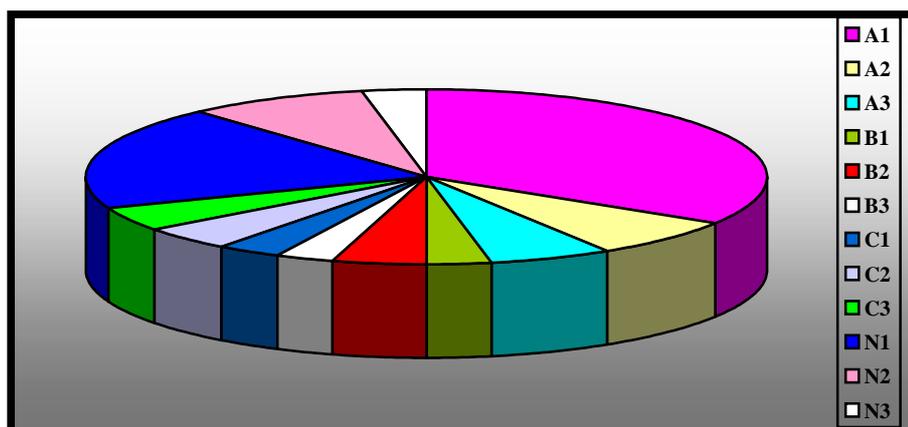


Figura 4. Estadio al diagnóstico.

##### 1.3.1.2. Edad al diagnóstico

La edad media al diagnóstico en meses ha sido de 1 a 120 meses con una media de 19,88 +/-28,16 meses.

##### 1.3.1.3. Carga viral al diagnóstico

La carga viral al diagnóstico se ha situado entre valores de 0 y 17,204.032 con una media de 693.614,73 +/- 2,307.136,587.

#### 1.3.1.4. CD4 total y porcentaje al diagnóstico

El número de CD4 total en el momento del diagnóstico se ha situado entre 17 y 3.859, con una media de 1.363,56 +/-873,12.

El porcentaje de CD4 ha sido de 1% a 57% con una media de 28,77 % +/-13,15.

#### 1.3.2. Resultados en relación a la infección VIH en el momento de la valoración

##### 1.3.2.1. Edad

La edad en el momento de la valoración neurocognitiva y de calidad de vida de los pacientes se ha situado entre los 6,3 y los 18 años con una media de 13,35 +/-3,36 años.

##### 1.3.2.2. Carga viral

La carga viral que tenían los pacientes en el momento de la valoración neurocognitiva y de calidad de vida se ha situado entre valores de 0 y 105.000 con una media de 7.458,89+/-21.038,055.

##### 1.3.2.3. CD4 total y porcentaje

El número de CD4 total en el momento de la valoración neurocognitiva y de calidad de vida se ha situado entre 77 y 1911, con una media de 921,26 +/-410,89.

El porcentaje de CD4 ha sido de 3% a 52% con una media de 32,52 % +/-10,25.

##### 1.3.2.4. Tratamiento antirretroviral actual

62 de los pacientes de la muestra están recibiendo tratamiento antirretroviral (88,6%), frente a 8 pacientes (11,4%) que no reciben. Un paciente no ha recibido en ningún momento de la evolución de la enfermedad tratamiento antirretroviral.

Dentro del tratamiento antirretroviral 24 pacientes (34,3%) reciben tratamiento con TARGA sin inhibidores de la proteasa, 34 pacientes (48,5%) con TARGA con inhibidores de las proteasas y 4 pacientes reciben monoterapia con Kaletra (5,7%).

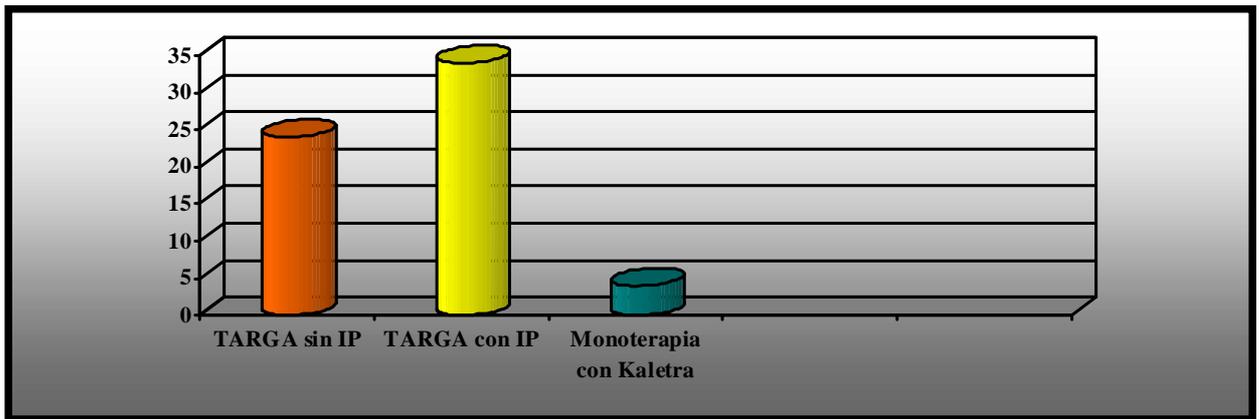


Figura 5. Tratamiento antirretroviral actual.

#### 1.3.2.5. Nivel de estudios actual

32 de los pacientes están en secundaria o ESO (45,7%), 22 pacientes en primaria (31,4%), 5 están realizando ciclos formativos (7,1%), 2 de éstos han realizado PCU (2,9%), y 1 bachillerato (1,4%). Hay 8 pacientes en los que no conocemos el nivel de estudios.

33 de estos pacientes (47,1%) han repetido curso escolar frente a 36 pacientes (51,4%) que no han repetido curso.

#### 1.3.2.6. Situación laboral

3 pacientes están activos a nivel laboral, dos de ellos trabajan en peluquería y uno es camarero.

### 1.3.3. Resultados en relación a la infección VIH en la evolución de la enfermedad

#### 1.3.3.1. Carga viral máxima (CV cenit)

La carga viral zennit se ha mantenido en valores máximos de 17,204.032, con una media de 1,152.022,93 +/-2,568.994,769.

#### 1.3.3.2. CD4 mínimo (CD4 nadir)

El número total de CD4 nadir ha presentado valores comprendidos entre 8 y 2.200, con una media de 469,86 +/-342,20.

#### 1.3.3.3. Edad de inicio de sintomatología

La edad en la que se ha iniciado la sintomatología de la enfermedad ha sido entre los 0 meses y los 132 meses con una media de 28,6 +/-31,24 meses.

#### 1.3.3.4. Edad de inicio de tratamiento antirretroviral

La edad a la que se ha iniciado el tratamiento antirretroviral en meses se sitúa entre los 0 y los 130 meses con una media de 29,09 +/-33,26 meses.

#### 1.3.3.5. Tipo de inicio de tratamiento antirretroviral

Se ha iniciado el tratamiento antirretroviral en forma de monoterapia con análogos en 16 casos (22,9%), biterapia en 16 (22,9%), combinación de análogos en 1 (1,4%), TARGA basado en no análogos en 15 (21,4%) y TARGA basado en inhibidores de la proteasa en 14 (20%).

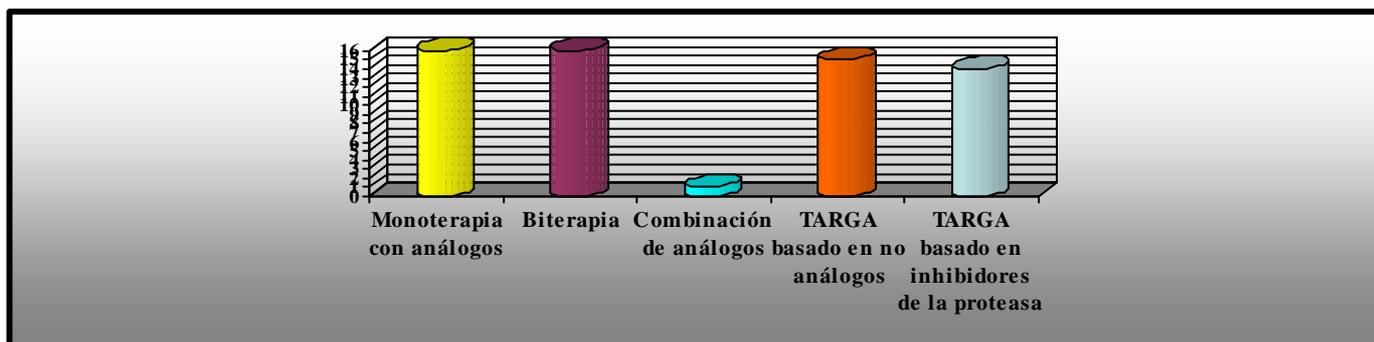


Figura 6. Tipo de inicio de TAR.

#### 1.3.3.6. Motivo de cambio de línea

El motivo de cambio de línea ha sido por fracaso en 31 casos, no adherencia en 3, rechazo o intolerancia en 4, por iniciar nuevos tratamientos en 30 y por toxicidad en 1.

En 1 paciente no se ha iniciado tratamiento antirretroviral en ningún momento.

#### 1.3.3.7. Edad de inicio de TARGA

La edad de inicio de TARGA se ha situado entre los 0 y los 12 años con una media de 4,34  $\pm$  3,15 años.

#### 1.3.3.8. Efectos secundarios de la medicación antirretroviral

32 pacientes (45,7%) han presentado efectos secundarios a la medicación antirretroviral frente a 38 pacientes (54,3%) que no han presentado efectos secundarios.

El síndrome de redistribución de la grasa corporal ha estado presente en 18 pacientes (25,7%) frente a 52 pacientes que no lo han presentado. 10 pacientes (14,3%) han presentado lipoatrofia, 4 pacientes (5,7%) han presentado lipoacúmulo y 4 pacientes (5,7%) un patrón mixto.

El síndrome metabólico se ha presentado en 9 pacientes (12,9%) frente a 61 pacientes (87,1%) que no lo han presentado.

## 1.4. Manifestaciones neurológicas

Esta variable se ha obtenido en 65 pacientes.

Cuatro pacientes han sido diagnosticados durante la evolución de su enfermedad de encefalopatía progresiva (5,7%) frente a 61 pacientes que no la han presentado (87,1%).

Seis han presentado encefalopatía estática (8,6%) frente a 59 (84,3%) que no la han presentado.

Tres pacientes (4,3%) han sido diagnosticados en trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) frente a 62 que no lo han presentado (88,6%).

## 1.5. Perfil sociodemográfico

### 1.5.1. Family Affluence Scale (FAS)

Se ha obtenido información del nivel socioeconómico en 67 de los pacientes.

25 de estos pacientes presentan nivel socioeconómico alto (35,7%), 24 pacientes nivel socioeconómico bajo (34,3%) y 18 pacientes (25,7%) nivel socioeconómico medio.

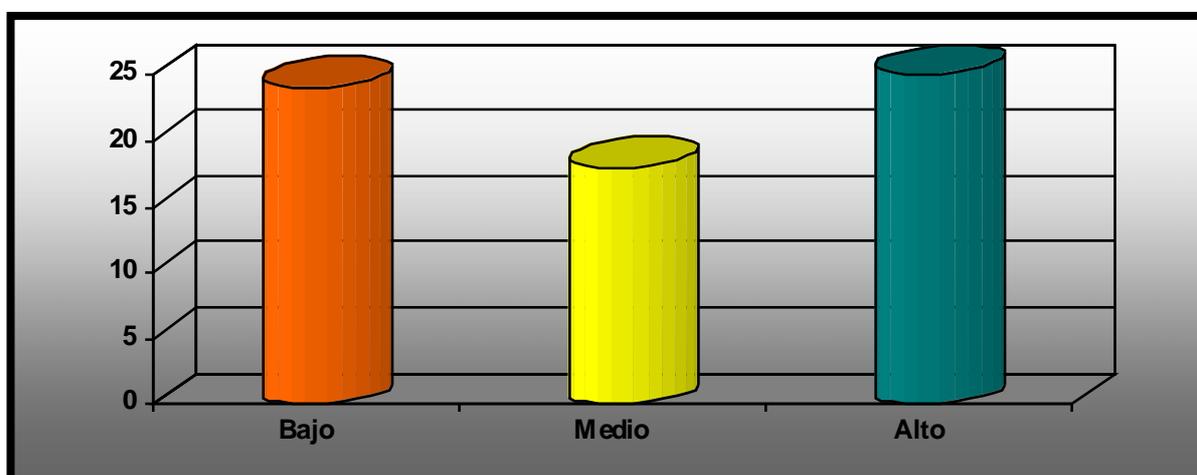


Figura 7. Nivel socioeconómico.

### 1.5.2. Núcleo familiar

Se ha conocido esta variable en 61 pacientes.

18 de estos pacientes (25,7%) presentan un núcleo monoparental natural (15 de éstos viven con la madre y 3 con el padre); 17 (24,3%) viven con ambos progenitores naturales; 17 (24,3%) en familia extensa, 8 (11,4%) han pasado a adopción y uno de ellos ha estado institucionalizado (1,4%).

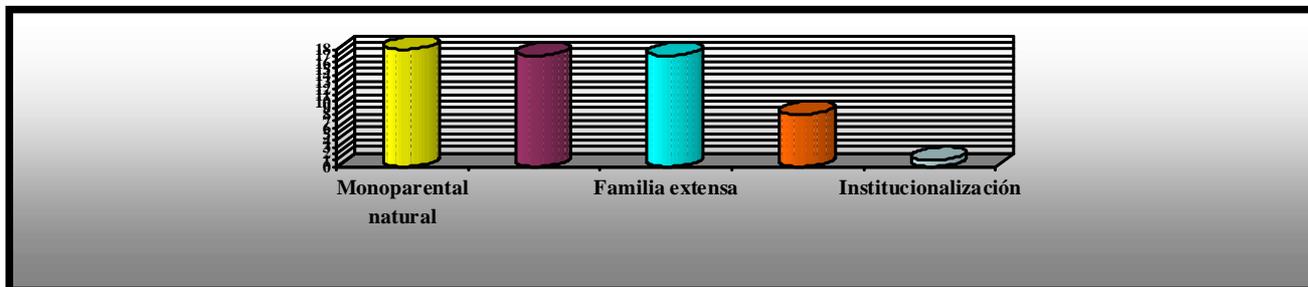


Figura 8. Núcleo familiar.

### 1.5.3. Éxitus de la madre

Esta variable se ha obtenido en 67 pacientes.

28 pacientes (40%) han vivido la muerte de su madre frente a 39 pacientes (55,7%) que no la han vivido.

La edad del niño al éxitus de la madre se ha situado entre los 2 y los 17 años con una media de 7,0 +/- 4,82 años.

### 1.5.4. Éxitus del padre

Esta variable se ha obtenido en 67 pacientes.

14 pacientes (20%) han vivido la muerte de su padre frente a 42 pacientes (60%) que no la han vivido. En 11 casos (15,7%) no se conoce el padre.

La edad del niño al éxitus del padre se ha situado entre los 2 y los 14 años con una media de 6,64 +/- 4,12 años.

### 1.5.5. Conocimiento de la enfermedad VIH

60 pacientes (85,7%) conocen su patología frente a 10 pacientes (14,3%) que no la conocen.

La edad a la que han conocido su patología se ha situado entre los 7 y los 16 años con una media de 11,66 +/- 1,43 años.

## 1.6. Estudio neurocognitivo

### 1.6.1. Coefficiente intelectual total

De acuerdo a la valoración en cuanto a puntuaciones compuestas +/- desviaciones típicas, 26 de los pacientes (37,1%) presentan un coeficiente intelectual normal; 30 pacientes (42,9%) un coeficiente intelectual con una leve alteración y 14 pacientes (20,0%) un coeficiente intelectual alterado.

De acuerdo a la clasificación cualitativa, en comparación con el grupo de niños de su misma edad, la puntuación obtenida por estos pacientes en una medida estandarizada de la capacidad intelectual se sitúa dentro del rango calificado como normal en 22 pacientes (31,4%), normal-bajo en 10 pacientes (14,3%), inferior en 24 pacientes (34,3%) y muy inferior en 14 pacientes (20,0%).

Los porcentajes de la muestra de tipificación española de 1590 casos para estas mismas categorías obtenidos del manual del tests son: Normal 50,3%, normal-bajo 14,6%, inferior 6,2% y muy inferior 2,0%.

### 1.6.2. Índice de comprensión verbal

De acuerdo a la valoración en cuanto a puntuaciones compuestas +/- desviaciones típicas, 32 de los pacientes (45,7%) presentan un índice de comprensión verbal normal; 27 pacientes (38,6%) una leve alteración en el índice de comprensión verbal y 10 pacientes (14,3%) un índice de comprensión verbal alterado.

De acuerdo a la clasificación cualitativa, en comparación con el grupo de niños de su misma edad, la puntuación obtenida por estos pacientes en una medida estandarizada de la capacidad intelectual se sitúa dentro del rango calificado como normal en 18 pacientes (25,7%), normal-bajo en 18 pacientes (25,7%), inferior en 21 (30,0%), muy inferior en 10 (14,3%). En 3 pacientes el rango calificado es normal-alto (4,3%).

### 1.6.3. Índice de razonamiento perceptivo

De acuerdo a la valoración en cuanto a puntuaciones compuestas +/- desviaciones típicas, 36 de los pacientes (51,4%) presentan un índice de razonamiento perceptivo normal; 24 pacientes (34,3%) una leve alteración del razonamiento perceptivo y 9 pacientes (12,9%) un razonamiento perceptivo alterado.

De acuerdo a la clasificación cualitativa, en comparación con el grupo de niños de su misma edad, la puntuación obtenida por estos pacientes en una medida estandarizada de la capacidad intelectual se sitúa dentro del rango calificado como normal en 21 pacientes (30,0%), normal-bajo en 21 (30,0%), inferior en 16 (22,9%), muy inferior en 9 (12,9%). 3 pacientes han presentado un rango calificado como normal-alto (4,3%).

### 1.6.4. Índice de memoria de trabajo

De acuerdo a la valoración en cuanto a puntuaciones compuestas +/- desviaciones típicas, 33 de los pacientes (47,1%) presentan una memoria de trabajo normal; 13 pacientes (18,6%) una memoria de trabajo levemente alterada y 17 pacientes (24,3%) una memoria de trabajo alterada.

De acuerdo a la clasificación cualitativa, en comparación con el grupo de niños de su misma edad, la puntuación obtenida por estos pacientes en una medida estandarizada de la capacidad intelectual se sitúa dentro del rango calificado como normal en 16 pacientes (22,9%), normal-bajo en 15 pacientes (21,4%), inferior en 12 (17,1%) y muy inferior en 17 (24,3%). En 3 pacientes (4,3%) el rango calificado es normal-alto y en 1 paciente muy superior (1,4%).

### 1.6.5. Índice de velocidad de procesamiento

De acuerdo a la valoración en cuanto a puntuaciones compuestas +/- desviaciones típicas, 38 de los pacientes (54,3%) presentan un índice de velocidad de procesamiento normal; 13 pacientes (18,6%) una leve alteración y 7 pacientes (10,0%) una velocidad de procesamiento alterada.

6 pacientes (8,6%) presentan unas puntuaciones levemente superiores en este índice.

De acuerdo a la clasificación cualitativa, en comparación con el grupo de niños de su misma edad, la puntuación obtenida por estos pacientes en una medida estandarizada de la capacidad intelectual se sitúa dentro del rango calificado como normal en 26 pacientes (37,1%), normal-bajo en 12 pacientes (17,1%), inferior en 10 (14,3%), muy inferior en 7 (10,0%). En 7 pacientes (10,0%) el rango ha sido normal-alto y en 2 pacientes muy superior (2,9%).

## 1.7. Estudio de la calidad de vida

### 1.7.1.1. CHIP-CE (pacientes entre 6 y 11 años)

#### Dimensión Satisfacción

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión satisfacción de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 28,21 y 62,69 con una media de 48,77 +/- 9,02.

#### Dimensión Bienestar

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión bienestar de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 14,06 y 53,56 con una media de 41,33 +/- 10,34.

#### Dimensión Resistencia

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión resistencia de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 48,14 y 64,22 con una media de 55,37 +/- 5,82.

### Dimensión Riesgos

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión riesgos de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 49,55 y 83,53 con una media de 69,70 +/- 10,43.

### Dimensión Funciones

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión funciones de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 16,12 y 60,34 con una media de 41,95 +/- 11,48.

#### 1.7.1.2. Versión CHIP-CE para padres/cuidadores

### Dimensión Satisfacción

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión satisfacción de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 35,53 y 64,84 con una media de 47,07 +/- 9,37.

### Dimensión Bienestar

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión bienestar de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 0 y 58,03 con una media de 39,54 +/- 18,93.

### Dimensión Resistencia

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión resistencia de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 41,04 y 72,67 con una media de 56,85 +/- 10,55.

### Dimensión Riesgos

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión riesgos de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 0 y 57,16 con una media de 32,95 +/- 19,16.

### Dimensión Funciones

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión funciones de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 36,39 y 54,76 con una media de 43,21 +/- 5,50.

#### 1.7.2.1. Kidscreen 27

### Dimensión Actividad física y salud

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión actividad física y salud de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 28,13 y 73,20 con una media de 45,49 +/- 9,44.

Las puntuaciones T de la muestra española para esta dimensión son de 55,39 +/- 10,48 para chicas y 57,64 +/- 9,63 para chicos.

### Dimensión Estado de ánimo y sentimientos

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión Estado de ánimo y sentimientos de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 33,15 y 73,53 con una media de 49,33 +/- 11,41.

Las puntuaciones T de la muestra española para esta dimensión son de 55,70 +/- 10,31 para chicas y 56,13 +/- 9,95 para chicos.

### Dimensión Vida familiar y tiempo libre

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión Vida familiar y tiempo libre de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 31,90 y 74,39 con una media de 49,02 +/- 10,56.

Las puntuaciones T de la muestra española para esta dimensión son de 55,57 +/- 10,45 para chicas y 53,95 +/- 9,45 para chicos.

### Dimensión Amigos/as

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión amigos/as de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 23,62 y 66,34 con una media de 50,79 +/- 11,55.

Las puntuaciones T de la muestra española para esta dimensión son de 55,30 +/- 8,70 para chicas y 54,54 +/- 8,31 para chicos.

### Dimensión Colegio

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión Colegio de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 16,28 y 71,00 con una media de 45,33 +/- 12,43.

Las puntuaciones T de la muestra española para esta dimensión son de 58,79 +/- 9,37 para chicas y 56,75 +/- 10,33 para chicos.

#### 1.7.2.2. Kidscreen 27 para padres/cuidadores

### Dimensión Actividad física y salud

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión actividad física y salud de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 9,35 y 49,54 con una media de 35,90 +/- 7,67.

### Dimensión Estado de ánimo y sentimientos

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión Estado de ánimo y sentimientos de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 17,47 y 46,67 con una media de 33,75 +/- 7,31.

### Dimensión Vida Familiar y tiempo libre

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión Vida familiar y tiempo libre de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 27,19 y 63,85 con una media de 40,73 +/- 6,51.

### Dimensión Amigos/as

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión amigos/as de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 20,09 y 52,59 con una media de 42,00 +/- 7,58.

### Dimensión Colegio

La valoración de calidad de vida en cuanto a la dimensión Colegio de los pacientes se ha situado en unas puntuaciones T que oscilan entre 18,32 y 51,42 con una media de 34,37 +/- 7,54.

## 2. Estudio comparativo de la población estudiada

### 2.1. Comparativo según vía de infección materna

#### 2.1.1. Comparativo del estudio neurocognitivo

##### Coefficiente intelectual

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de coeficiente intelectual es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 1).

##### Comprensión verbal

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por ADVP la media de puntuación de comprensión verbal es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 1).

##### Razonamiento perceptivo

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por ADVP la media de puntuación de razonamiento perceptivo es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 1).

Memoria de trabajo

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por ADVP la media de puntuación de memoria de trabajo es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 1).

Velocidad de procesamiento

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por ADVP la media de puntuación de velocidad de procesamiento es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 1).

	ADVP n=38	Sexual n=28	p valor
WISC-QIT	77,37 (16,05)	82,04 (15,97)	0,246
WISC-CV	80,87 (14,87)	84,64 (14,43)	0,306
WISC-RP	83,37 (15,21)	85,32 (15,24)	0,608
WISC-MT	81,14 (17,28)	82,85 (16,88)	0,702
WISC-VP	88,03 (16,78)	94,38 (15,57)	0,137

Tabla 1. Comparativo del estudio neurocognitivo de los pacientes según vía de infección materna.

## 2.1.2. Comparativo del estudio de calidad de vida

### 2.1.2.1. CHIP-CE

#### Dimensión satisfacción

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión satisfacción es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 2).

#### Dimensión bienestar

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión bienestar es mayor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 2).

#### Dimensión resistencia

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión resistencia es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 2).

#### Dimensión riesgos

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la

dimensión riesgos es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 2).

### Dimensión funciones

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión funciones es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que son estadísticamente significativas (tabla 2).

	ADVP n=3	Sexual n=11	p valor
Dimensión satisfacción	44,81 (1,10)	50,15 (10,29)	0,121
Dimensión bienestar	46,50 (8,81)	42,40 (7,12)	0,413
Dimensión resistencia	52,82 (3,06)	56,54 (6,27)	0,194
Dimensión riesgos	68,62 (11,90)	71,82 (8,84)	0,612
Dimensión funciones	28,25 (10,51)	45,43 (9,59)	<b>0,019</b>

Tabla 2. Comparativo del estudio de calidad de vida (CHIP-CE) de los pacientes según vía de infección materna.

#### 2.1.2.2. CHIP-CE versión padres

### Dimensión satisfacción

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión satisfacción es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 3).

### Dimensión bienestar

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión bienestar es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 3).

### Dimensión resistencia

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión resistencia es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 3).

### Dimensión riesgos

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión riesgos es mayor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 3).

### Dimensión funciones

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión funciones es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que son estadísticamente significativas (tabla 3).

	ADVP n=3	Sexual n=11	p valor
Dimensión satisfacción	39,08 (6,15)	49,57 (9,38)	0,096
Dimensión bienestar	39,37 (2,58)	43,19 (18,15)	0,730
Dimensión resistencia	52,64 (3,65)	58,87 (11,60)	0,155
Dimensión riesgos	39,65 (12,76)	34,12 (18,91)	0,646
Dimensión funciones	39,88 (6,06)	43,54 (5,26)	0,319

Tabla 3. Comparativo del estudio de calidad de vida (CHIP-CE versión padres/cuidadores) de los pacientes según vía de infección materna.

### 2.1.2.3. Kidscreen

#### Dimensión actividad física y salud

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión actividad física y salud es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 4).

#### Dimensión estado de ánimo y sentimientos

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión estado de ánimo y sentimientos es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 4).

### Dimensión tu vida familiar y tu tiempo libre

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión vida familiar y tiempo libre es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 4).

### Dimensión tus amigos/as

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión amigos es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 4).

### Dimensión el colegio

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión colegio es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que son estadísticamente significativas (p marginal) (tabla 4).

	ADVP n=26	Sexual n=14	p valor
Dimensión actividad física y salud	45,36 (10,44)	45,63 (8,02)	0,933
Dimensión estado de ánimo y sentimientos	47,09 (10,77)	50,83 (11,13)	0,376
Dimensión vida familiar y tiempo libre	47,02 (10,03)	52,02 (11,16)	0,157
Dimensión amigos	49,48 (10,98)	53,68 (12,77)	0,284
Dimensión colegio	42,56 (11,79)	50,07 (12,88)	<b>0,071</b>

Tabla 4. Comparativo del estudio de calidad de vida (Kidscreen) de los pacientes según vía de infección materna.

#### 2.1.2.4. Kidscreen versión padres

##### Dimensión actividad física y salud del chico/a

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión actividad física y salud es mayor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 5).

##### Dimensión estado de ánimo y sentimientos

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión estado de ánimo y sentimientos es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 5).

### Dimensión la vida familiar y el tiempo libre del chico/a

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión vida familiar y tiempo libre es mayor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 5).

### Dimensión amigos/as

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión amigos es mayor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 5).

### Dimensión colegio

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por uso de drogas vía parenteral (ADVP) la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión colegio es menor que en los niños infectados procedentes de madres que se han contagiado por vía sexual, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 5).

	ADVP n=25	Sexual n=14	p valor
Dimensión actividad física y salud	37,25 (8,14)	32,89 (6,43)	0,151
Dimensión estado de ánimo y sentimientos	33,31 (7,51)	34,20 (7,36)	0,723
Dimensión vida familiar y tiempo libre	42,19 (7,08)	38,36 (4,87)	0,081
Dimensión amigos	42,41 (7,26)	41,66 (8,50)	0,774
Dimensión colegio	33,69 (8,90)	35,78 (4,69)	0,351

Tabla 5. Comparativo del estudio de calidad de vida (Kidscreen versión padres/cuidadores) de los pacientes según vía de infección materna.

## 2.2. Comparativo según consumo de sustancias tóxicas durante la gestación

### 2.2.1. Consumo de heroína y metadona durante la gestación

#### 2.2.1.1. Comparativo del estudio neurocognitivo

##### Coefficiente intelectual

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que han consumido heroína durante la gestación la media de puntuación de coeficiente intelectual es menor que en los niños infectados procedentes de madres que no han consumido heroína durante la gestación, diferencias que son estadísticamente significativas (tabla 6).

### Comprensión verbal

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que han consumido heroína durante la gestación la media de puntuación de comprensión verbal es menor que en los niños infectados procedentes de madres que no han consumido heroína durante la gestación, diferencias que son estadísticamente significativas (tabla 6).

### Razonamiento perceptivo

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que han consumido heroína durante la gestación la media de puntuación de razonamiento perceptivo es menor que en los niños infectados procedentes de madres que no han consumido heroína durante la gestación, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 6).

### Memoria de trabajo

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que han consumido heroína durante la gestación la media de puntuación de memoria de trabajo es menor que en los niños infectados procedentes de madres que no han consumido heroína durante la gestación, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 6).

### Velocidad de procesamiento

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que han consumido heroína durante la gestación la media de puntuación de velocidad de procesamiento es menor que en los niños infectados procedentes de madres que no han consumido heroína durante la gestación, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 6).

	No heroína/No metadona n=40	Heroína n=18	Heroína+ Metadona n=9	p valor
WISC-QIT	83,78 (15,74)	71,94 (11,06)	80,00 (20,85)	<b>0,032</b>
WISC-CV	86,23 (13,34)	76,17 (10,18)	83,33 (22,73)	<b>0,050</b>
WISC-RP	87,25 (14,44)	78,83 (13,07)	85,56 (20,70)	0,149
WISC-MT	85,08 (18,02)	75,59 (13,25)	80,86 (15,87)	0,156
WISC-VP	93,73 (15,99)	85,35 (15,59)	92,71 (19,07)	0,214

Tabla 6. Comparativo del estudio neurocognitivo de los pacientes según consumo de heroína y metadona durante la gestación.

#### 2.1.1.2. Comparativo del estudio de calidad de vida

##### 2.1.1.2.1. CHIP versión niños

No se han encontrado diferencias en el comparativo en la media de puntuación de calidad de vida en las dimensiones de satisfacción, bienestar, resistencia y riesgos.

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que han consumido heroína durante la gestación la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión funciones es menor que en los niños infectados procedentes de madres que no han consumido heroína, diferencias que son estadísticamente significativas (tabla 7).

	No heroína/No metadona n=11	Heroína n=3	Heroína+ Metadona n=0	p valor
Dimensión satisfacción	50,15 (10,29)	44,81 (1,10)		0,401
Dimensión bienestar	42,40 (7,12)	46,50 (8,81)		0,413
Dimensión resistencia	56,54 (6,27)	52,82 (3,06)		0,350
Dimensión riesgos	71,82 (8,84)	68,62 (11,90)		0,612
Dimensión funciones	45,43 (9,59)	28,25 (10,51)		<b>0,019</b>

Tabla 7. Comparativo del estudio de calidad de vida de los pacientes (versión CHIP niños) según consumo materno de heroína y metadona.

#### 2.1.1.2.2. CHIP versión padres

No se han encontrado diferencias en el comparativo en la media de puntuación de calidad de vida en las dimensiones de satisfacción, bienestar, resistencia, riesgos y funciones (tabla 8).

	No heroína/No metadona n=11	Heroína n=3	p valor
Dimensión satisfacción	49,57 (9,38)	39,08 (6,15)	0,096
Dimensión bienestar	43,19 (18,15)	39,37 (2,58)	0,730
Dimensión resistencia	58,87 (11,60)	52,64 (3,65)	0,389
Dimensión riesgos	34,12 (18,91)	39,65 (12,76)	0,646
Dimensión funciones	43,54 (5,26)	39,88 (6,06)	0,319

Tabla 8. Comparativo del estudio de calidad de vida de los pacientes (versión CHIP padres) según consumo materno de heroína y metadona.

#### 2.1.1.2.3. Kidscreen versión niños

No se han encontrado diferencias en el comparativo en la media de puntuación de calidad de vida en las dimensiones de actividad física y salud, estado de ánimo y sentimientos, vida familiar y tiempo libre, amigos y colegio (tabla 9).

	No heroína/No metadona n=22	Heroína n=11	Heroína+ Metadona n=6	p valor
Dimensión actividad física y salud	46,32 (8,77)	46,10 (10,66)	45,72 (9,07)	0,990
Dimensión estado de ánimo y sentimientos	50,80 (11,31)	46,84 (11,25)	53,48 (10,83)	0,467
Dimensión vida familiar y tiempo libre	49,18 (10,75)	47,89 (10,23)	53,93 (8,67)	0,524
Dimensión amigos	51,22 (11,10)	52,23 (11,93)	47,57 (14,28)	0,732
Dimensión colegio	49,16 (10,70)	41,30 (15,22)	40,43 (11,82)	0,133

Tabla 9. Comparativo del estudio de calidad de vida de los pacientes (versión Kidscreen niños) según consumo materno de heroína y metadona.

#### 2.1.1.2.4. Kidscreen versión padres

No se han encontrado diferencias en el comparativo en la media de puntuación de calidad de vida en las dimensiones de actividad física y salud, estado de ánimo y sentimientos, vida familiar y tiempo libre y colegio (tabla 10).

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que han consumido heroína durante la gestación la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión amigos es mayor que en los niños infectados procedentes de madres que no han consumido heroína, diferencias que son estadísticamente significativas (tabla 10).

	No heroína/No metadona n=22	Heroína n=10	Heroína+ Metadona n=6	p valor
Dimensión actividad física y salud	46,32 (8,77)	46,10 (10,66)	45,72 (9,07)	0,182
Dimensión estado de ánimo y sentimientos	33,60 (7,49)	31,70 (6,60)	38,47 (7,87)	0,210
Dimensión vida familiar y tiempo libre	40,46 (6,81)	42,30 (4,75)	38,76 (7,96)	0,567
Dimensión amigos	40,64 (7,65)	46,18 (5,72)	37,38 (7,07)	<b>0,048</b>
Dimensión colegio	49,16 (10,70)	41,30 (15,22)	40,43 (11,82)	0,365

Tabla 10. Comparativo del estudio de calidad de vida de los pacientes (versión CHIP niños) según consumo materno de heroína y metadona.

## 2.2.2. Consumo de cocaína durante la gestación

### 2.2.2.1. Comparativo del estudio neurocognitivo

#### Coefficiente intelectual

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que han consumido cocaína durante la gestación la media de puntuación de coeficiente intelectual es mayor que en los niños infectados procedentes de madres que no han consumido cocaína durante la gestación, diferencias que son estadísticamente significativas (tabla 10).

#### Comprensión verbal

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que han consumido cocaína durante la gestación la media de puntuación de comprensión verbal es mayor que en los

niños infectados procedentes de madres que no han consumido cocaína durante la gestación, diferencias que son estadísticamente significativas (tabla 10).

#### Razonamiento perceptivo

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que han consumido cocaína durante la gestación la media de puntuación de razonamiento perceptivo es mayor que en los niños infectados procedentes de madres que no han consumido cocaína durante la gestación, diferencias que son estadísticamente significativas (tabla 10).

#### Memoria de trabajo

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que han consumido cocaína durante la gestación la media de puntuación de memoria de trabajo es mayor que en los niños infectados procedentes de madres que no han consumido cocaína durante la gestación, diferencias que no son estadísticamente significativas (tabla 10).

#### Velocidad de procesamiento

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que han consumido cocaína durante la gestación la media de puntuación de velocidad de procesamiento es mayor que en los niños infectados procedentes de madres que no han consumido cocaína durante la gestación, diferencias que son estadísticamente significativas (tabla 10).

	No cocaína N=64	Cocaína n=4	p valor
WISC-QIT	78,70 (15,92)	96,25 (11,50)	<b>0,034</b>
WISC-CV	82,00 (14,51)	95,75 (14,03)	<b>0,070*</b>
WISC-RP	83,66 (14,97)	98,25 (15,39)	<b>0,063*</b>
WISC-MT	81,12 (17,17)	89,50 (10,24)	0,341
WISC-VP	89,57 (15,94)	111,50 (7,14)	<b>0,009</b>

\*p marginal

Tabla 10. Comparativo del estudio neurocognitivo de los pacientes según consumo de cocaína durante la gestación.

#### 2.2.2.2. Comparativo del estudio de calidad de vida

##### 2.2.2.2.1. CHIP

No se ha podido realizar el comparativo en los pacientes a los que se ha realizado este test de calidad de vida puesto que no ha habido ningún paciente en esta franja de edad cuya madre haya sido consumidora de cocaína durante la gestación.

##### 2.2.2.2.2. Kidscreen versión niños

No se han encontrado diferencias en el comparativo en la media de puntuación de calidad de vida en las dimensiones de actividad física y salud, estado de ánimo y sentimientos, vida familiar y tiempo libre, amigos y colegio.

2.2.2.2.3. Kidscreen versión padres

No se han encontrado diferencias en el comparativo en la media de puntuación de calidad de vida en las dimensiones de actividad física y salud, estado de ánimo y sentimientos y vida familiar y tiempo libre (tabla 11).

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que han consumido cocaína durante la gestación la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión amigos es menor que en los niños infectados procedentes de madres que no han consumido cocaína, diferencias que son estadísticamente significativas (tabla 11).

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que han consumido cocaína durante la gestación la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión colegio es menor que en los niños infectados procedentes de madres que no han consumido cocaína, diferencias que son estadísticamente significativas (tabla 11).

	No cocaína N=35	Cocaína n=3	p valor
Dimensión actividad física y salud	36,53 (6,14)	27,63 (15,96)	0,437
Dimensión estado de ánimo y sentimientos	33,67 (7,55)	34,32 (6,67)	0,887
Dimensión vida familiar y tiempo libre	40,87 (4,87)	41,23 (19,77)	0,977
Dimensión amigos	42,67 (7,39)	32,88 (4,92)	<b>0,032</b>
Dimensión colegio	35,07 (7,56)	26,69 (3,24)	<b>0,068*</b>

\* p marginal

Tabla 11. Comparativo del estudio de calidad de vida de los pacientes (versión Kidscreen padres) según consumo materno de cocaína.

### 2.2.3. Consumo de alcohol durante la gestación

#### 2.2.3.1. Comparativo del estudio neurocognitivo

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que han consumido alcohol no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de coeficiente de inteligencia, comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento al compararlo con aquellos cuyas madres no han consumido alcohol durante la gestación.

#### 2.2.3.2. Comparativo del estudio de calidad de vida

##### 2.2.3.2.1. CHIP versión niños

No se han encontrado diferencias en el comparativo en la media de puntuación de calidad de vida en las dimensiones de satisfacción, bienestar, resistencia y riesgos.

Dentro del grupo de niños infectados procedentes de madres que han consumido alcohol durante la gestación la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión funciones es menor que en los niños infectados procedentes de madres que no han consumido cocaína, diferencias que son estadísticamente significativas (28,25 (10,51) vs 45,43 (9,59), p 0,019).

##### 2.2.3.2.2. CHIP versión padres

No se han encontrado diferencias en el comparativo en la media de puntuación de calidad de vida en las dimensiones de satisfacción, bienestar, resistencia, riesgos y funciones.

##### 2.2.3.2.3. Kidscreen versión niños

No se han encontrado diferencias en el comparativo en la media de puntuación de calidad de vida en las dimensiones de actividad física y salud, estado de ánimo y sentimientos, vida familiar y tiempo libre, amigos y colegio.

#### 2.2.1.2.4. Kidscreen versión padres

No se han encontrado diferencias en el comparativo en la media de puntuación de calidad de vida en las dimensiones de actividad física y salud, estado de ánimo y sentimientos, vida familiar y tiempo libre, amigos y colegio.

### **2.3. Comparativo según presencia de síndrome de abstinencia a drogas (SAD)**

#### 2.3.1. Comparativo del estudio neurocognitivo

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el comparativo del estudio neurocognitivo en las puntuaciones de coeficiente intelectual, comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento al comparar los pacientes que desarrollaron clínica de SAD en el período neonatal y los que no la desarrollaron.

#### 2.3.2. Comparativo del estudio de calidad de vida

##### 2.3.2.1. CHIP versión niños

No se han encontrado diferencias en el comparativo en la media de puntuación de calidad de vida en las dimensiones de satisfacción, bienestar, resistencia y riesgos.

Dentro del grupo de niños infectados que desarrollaron clínica de SAD en el período neonatal la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión funciones es menor que en los niños infectados que no han desarrollado clínica de SAD, resultados que son estadísticamente significativos (28,25 (10,51) vs 45,43 (9,59), p 0,019).

##### 2.3.2.2. CHIP versión padres

No se han encontrado diferencias en el comparativo en la media de puntuación de calidad de vida en las dimensiones de satisfacción, bienestar, resistencia, riesgos y funciones.

2.3.2.3. Kidscreen versión niños

No se han encontrado diferencias en el comparativo en la media de puntuación de calidad de vida en las dimensiones de amigos y colegio.

Dentro del grupo de niños infectados que desarrollaron clínica de SAD en el período neonatal la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión actividad física y salud es menor que en los niños infectados que no han desarrollado clínica de SAD, resultados que son estadísticamente significativos (tabla 11).

Dentro del grupo de niños infectados que desarrollaron clínica de SAD en el período neonatal la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión estado de ánimo y sentimientos es menor que en los niños infectados que no han desarrollado clínica de SAD, resultados que son estadísticamente significativos (tabla 11).

Dentro del grupo de niños infectados que desarrollaron clínica de SAD en el período neonatal la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión vida familiar y tiempo libre es menor que en los niños infectados que no han desarrollado clínica de SAD, resultados que son estadísticamente significativos (tabla 11).

	SAD n=9	No SAD n=31	p valor
Dimensión actividad física y salud	38,49 (7,44)	47,82 (9,01)	<b>0,007</b>
Dimensión estado de ánimo y sentimientos	43,19 (7,52)	51,56 (11,65)	<b>0,050</b>
Dimensión vida familiar y tiempo libre	43,18 (8,26)	50,92 (10,74)	<b>0,054</b>
Dimensión amigos	46,19 (12,01)	52,54 (11,15)	0,148
Dimensión colegio	39,23 (13,23)	47,10 (12,03)	0,099

Tabla 12. Comparativo del estudio de calidad de vida de los pacientes (versión Kidscreen niños) según presencia de SAD.

#### 2.3.2.4. Kidscreen versión padres

No se han encontrado diferencias en el comparativo en la media de puntuación de calidad de vida en las dimensiones de actividad física y salud, estado de ánimo y sentimientos, colegio y amigos.

Dentro del grupo de niños infectados que desarrollaron clínica de SAD en el período neonatal la media de puntuación de calidad de vida en la dimensión vida familiar y tiempo libre es mayor que en los niños infectados que no han desarrollado clínica de SAD, resultados que son estadísticamente significativos, p marginal (44,40 (9,39) vs 39,84 (5,13), p 0,065).

### **2.4. Comparativo del estudio neurocognitivo y la calidad de vida relacionada con la salud**

No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo del estudio neurocognitivo con la calidad de vida en la versión CHIP niños.

Se ha encontrado una correlación positiva entre la puntuación comprensión verbal del estudio neurocognitivo y la dimensión satisfacción del test de calidad de vida CHIP versión padres, resultados que son estadísticamente significativos ( $r=0,557$ ,  $p=0,031$ ).

También se ha encontrado una correlación positiva entre la puntuación comprensión verbal del estudio neurocognitivo y la dimensión funciones del test de calidad de vida CHIP versión padres, resultados que son estadísticamente significativos ( $r=0,642$ ,  $p=0,010$ ).

No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo del estudio neurocognitivo con la calidad de vida en la versión Kidscreen niños.

Se ha encontrado una correlación negativa entre la puntuación en razonamiento perceptivo del estudio neurocognitivo y la dimensión vida familiar y tiempo libre del test de calidad de vida Kidscreen versión padres, resultados que son estadísticamente significativos ( $r=0,354$ ,  $p=0,023$ ).

## **2.5. Comparativo del estudio neurocognitivo, la calidad de vida relacionada con la salud y el nivel socioeconómico (FAS)**

### 2.5.1. Comparativo del estudio neurocognitivo y el nivel socioeconómico

Se ha encontrado una correlación positiva entre la puntuación de comprensión verbal del estudio neurocognitivo y el nivel socioeconómico, resultados que son estadísticamente significativos ( $r=0,293$ ,  $p=0,016$ ).

No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo de las puntuaciones de coeficiente intelectual, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento.

### 2.5.2. Comparativo de la calidad de vida y el nivel socioeconómico

No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo de las dimensiones satisfacción, bienestar, resistencia, riesgos y funciones del test de calidad de vida CHIP versión niños al compararlo con el nivel socioeconómico.

No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo de las dimensiones satisfacción, bienestar, resistencia y riesgos del test de calidad de vida CHIP versión padres al compararlo con el nivel socioeconómico. Pero sí se ha encontrado una correlación positiva en la dimensión funciones al compararla con el nivel socioeconómico, resultados que son estadísticamente significativos ( $r=0,641$ ,  $p=0,010$ ).

Se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo de las dimensiones actividad física y salud, vida familiar y tiempo libre y colegio del test de calidad de vida Kidscreen versión niños al compararlo con el nivel socioeconómico (tabla 13). No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el resto de dimensiones valoradas.

También se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo de la dimensión actividad física y salud del test de calidad de vida Kidscreen versión padres al compararlo con el nivel socioeconómico ( $r=0,383$ ,  $p=0,037$ ). No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el resto de dimensiones valoradas.

Kidscreen versión niños	FAS	
	r	p
Dimensión actividad física y salud	0,376	<b>0,017</b>
Dimensión estado de ánimo y sentimientos	0,221	0,170
Dimensión vida familiar y tiempo libre	0,315	<b>0,048</b>
Dimensión amigos	0,030	0,853
Dimensión colegio	0,353	<b>0,026</b>

Tabla 13. Correlación de Pearson entre el nivel socioeconómico y la calidad de vida (versión Kidscreen niños).

## 2.6. Comparativo de las variables sociodemográficas

### 2.6.1. Núcleo familiar y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el núcleo familiar con las puntuaciones del estudio neurocognitivo.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el núcleo familiar con las puntuaciones del test de calidad de vida CHIP versión niños.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el núcleo familiar con la dimensión satisfacción y funciones del test de calidad de vida CHIP versión padres. En ambas dimensiones se han encontrado puntuaciones inferiores para los niños que han convivido con ambos progenitores naturales al compararlos con el resto de núcleos familiares (tabla14). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el núcleo familiar con las puntuaciones del test de calidad de vida Kidscreen tanto en la versión niños como padres.

	Ambos progenitores naturales n=3	Monoparental madre N=3	Monoparental padre N=1	Adopción N=3	Familia extensa N=3	Institucion N=1	P valor
Dimensión satisfacción	39,96 (4,06)	51,51(6,15)	59,50	45,29 (10,76)	40,85 (5,32)	64,83	<b>0,078</b>
Dimensión bienestar	46,09 (9,04)	49,07 (3,87)	58,03	24,50 (28,50)	44,59 (8,07)	0	0,119
Dimensión resistencia	61,07 (9,13)	68,45 (1,82)	50,53	53,69 (16,73)	50,53 (6,32)	47,36	0,305
Dimensión riesgos	40,57 (9,96)	38,73 (14,17)	57,15	27,97 (25,19)	35,97 (16,88)	0	0,348
Dimensión funciones	37,26 (1,51)	43,38 (3,03)	54,76	46,01 (3,03)	40,76 (5,46)	49,51	<b>0,022</b>

Tabla 14. Comparativo del núcleo familiar y la calidad de vida (test CHIP versión padres).

### 2.6.2. Conocimiento de la patología y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el conocimiento de la patología y el estudio neurocognitivo.

Al comparar el conocimiento de la patología por parte de los pacientes del estudio con las puntuaciones de calidad de vida con el test CHIP en la versión niños se han encontrado puntuaciones menores en los niños que sí conocen la patología en la dimensión satisfacción (43,29 (7,89) vs 55,02 (5,63), p 0,006). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

Al comparar el conocimiento de la patología con las puntuaciones de calidad de vida con el test CHIP en la versión padres también se han encontrado puntuaciones menores en los niños que sí conocen la patología en la dimensión satisfacción (42,85 (8,15) vs 51,89 (8,75), p 0,059, p marginal) y en la dimensión funciones (40,65 (3,69) vs 46,13 (6,00), p 0,050). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

Al comparar el conocimiento de la patología con las puntuaciones de calidad de vida con el test Kidscreen versión niños se han encontrado puntuaciones menores en la dimensión

estado de ánimo y sentimientos en los niños que sí conocen la patología (48,72 (10,87) vs 73,52 (10,23),  $p < 0,030$ ). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

Al comparar el conocimiento de la patología con las puntuaciones de calidad de vida con el test Kidscreen versión padres no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

### 2.6.3. Nivel de estudios y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

#### 2.6.3.1. Comparativo del nivel de estudios y el estudio neurocognitivo

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en todas las puntuaciones del estudio neurocognitivo al comparar los pacientes que han repetido curso con los pacientes que están en el curso escolar que les corresponde por edad. Los pacientes que han repetido curso presentan unas puntuaciones menores en la valoración del coeficiente intelectual, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. Todas las diferencias estadísticamente significativas (tabla 15).

	Sí repetición N=33	No repetición N=36	p valor
WISC-QIT	73,30 (14,82)	86,25 (13,65)	<b>0,000</b>
WISC-CV	77,52 (13,77)	88,06 (12,99)	<b>0,002</b>
WISC-RP	80,33 (15,94)	88,94 (12,08)	<b>0,013</b>
WISC-MT	74,28 (13,16)	88,68 (16,06)	<b>0,000</b>
WISC-VP	84,76 (16,47)	97,09 (13,26)	<b>0,002</b>

Tabla 15. Comparativo del nivel de estudios y el estudio neurocognitivo.

#### 2.6.3.2. Comparativo del nivel de estudios y la calidad de vida

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el comparativo de las puntuaciones de calidad de vida y el curso escolar adecuado a su edad en los tests CHIP y Kidscreen tanto en la versión niños como en la versión padres.

#### 2.6.4. Vida laboral y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados del estudio neurocognitivo y la calidad de vida entre los pacientes que realizan actividad laboral frente a aquellos que no la realizan y están en edad de poder realizarla.

Tampoco se han encontrado diferencias significativas al comparar el tipo de actividad laboral realizada y los resultados del estudio neurocognitivo y la calidad de vida.

## 2.7. Comparativo resultados neonatales

### 2.7.1. Sexo

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el sexo femenino o masculino con el estudio neurocognitivo.

No se han encontrado tampoco diferencias estadísticamente significativas al comparar el sexo con la valoración de la calidad de vida con el test CHIP tanto en la versión niños como en la versión padres.

Al comparar el sexo con las puntuaciones de calidad de vida con el test Kidscreen en la versión niños se han encontrado puntuaciones mayores en los niños en las dimensiones actividad física y salud (50,91 (10,69) vs 42,03 (6,71), p 0,002) y vida familiar y tiempo libre (52,69 (10,06) vs 46,68 (10,40), p 0,075 (p marginal)). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

Al comparar el sexo con las puntuaciones de calidad de vida con el test Kidscreen en la versión padres también se han encontrado puntuaciones mayores en los niños en la dimensión actividad física y salud (39,81 (4,59) vs 34,03 (8,22), p 0,048). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

### 2.7.2. Edad gestacional

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar la edad gestacional con el estudio neurocognitivo y la calidad de vida. De la muestra de 70 pacientes hay 6 con prematuridad (8,57%) con unas valoraciones similares al resto de pacientes de la muestra.

### 2.7.3. Perímetro craneal

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados del estudio neurocognitivo y la calidad de vida de los pacientes que han presentado un bajo perímetro craneal al nacimiento con el resto de pacientes de la muestra.

También se ha relacionado el bajo perímetro craneal al nacimiento con el consumo materno de drogas durante la gestación y tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

#### 2.7.4. Pérdida del bienestar fetal (PBF)

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados del estudio neurocognitivo y la calidad de vida de los 4 pacientes que han presentado pérdida de bienestar fetal con el resto de la muestra.

#### 2.7.5. Retraso de crecimiento intrauterino (CIR)

De los 4 pacientes que han sido diagnosticados de CIR han presentado puntuaciones similares en el estudio neurocognitivo que los pacientes que no han presentado dicho diagnóstico.

No se han encontrado tampoco diferencias estadísticamente significativas al comparar el sexo con la valoración de la calidad de vida con el test CHIP tanto en la versión niños como en la versión padres.

Al comparar el diagnóstico de CIR con las puntuaciones de calidad de vida con el test Kidscreen en la versión niños se han encontrado puntuaciones menores en los niños en la dimensión amigos (43,75 (11,64) vs 51,31 (11,64), p 0,032). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

Al comparar el diagnóstico de CIR con las puntuaciones de calidad de vida con el test Kidscreen en la versión padres tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

## 2.8. Comparativo estadio clínico y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

### 2.8.1. Estadio inicial y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el estudio neurocognitivo con el estadio inicial al diagnóstico de la enfermedad.

Al comparar el estadio inicial con las puntuaciones de calidad de vida con el test CHIP en la versión niños se han encontrado puntuaciones menores en los niños con estadio A en la dimensión satisfacción (43,58 (8,38) en el estadio A, vs 56,94 (0,00) en el estadio B, vs 53,87 (6,43) en el estadio N, p 0,037). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

Al comparar el estadio inicial con las puntuaciones de calidad de vida con el test CHIP en la versión padres también se han encontrado puntuaciones menores en los niños con estadio A en la dimensión satisfacción (42,18 (7,26) en el estadio A, vs 59,50 (0,00) en el estadio B, vs 49,91 (8,95) en el estadio N, p 0,031). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

No se han encontrado diferencias al comparar el estadio inicial con las puntuaciones de calidad de vida con el test Kidscreen tanto en la versión niños como en la versión padres.

### 2.8.2. Estadio actual y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el estudio neurocognitivo con el estadio actual (en el momento de la valoración neurocognitiva).

Al comparar el estadio actual con las puntuaciones de calidad de vida con el test CHIP en la versión niños se han encontrado puntuaciones menores en los niños con estadio N en la dimensión bienestar (14,06 (0,00) en el estadio N, vs 42,59 (8,60) en el estadio A, vs 44,53 (4,94) en el estadio B, p 0,010). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

Al comparar el estadio inicial con las puntuaciones de calidad de vida con el test CHIP en la versión padres también se han encontrado puntuaciones menores en los niños con estadio N en la dimensión bienestar (18,08 (0,00) en el estadio N, vs 38,15 (18,46) en el estadio A, vs 49,97 (6,45) en el estadio B, p 0,037). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

No se han encontrado diferencias al comparar el estadio inicial con las puntuaciones de calidad de vida con el test Kidscreen tanto en la versión niños como en la versión padres.

## 2.9. Comparativo estadio inmunitario y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

### 2.9.1. CD4 nadir y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

#### 2.9.1.1. CD4 nadir y alteraciones neurocognitivas

No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo del número de CD4 nadir con el estudio neurocognitivo. Pero se han encontrado correlaciones negativas al correlacionar el número de CD4 con los diferentes índices del estudio neurocognitivo (tabla 16).

Estudio neurocognitivo	CD4 nadir	
	r	p
Coficiente intelectual	-0,033	NS
Comprensión verbal	-0,083	NS
Razonamiento perceptivo	-0,018	NS
Memoria de trabajo	-0,010	NS
Velocidad de procesamiento	0,049	NS

Tabla 16. Correlación de Pearson entre el número de CD4 nadir y el estudio neurocognitivo.

### 2.9.1.2. CD4 nadir y calidad de vida

#### 2.9.1.2.1. CD4 nadir y test CHIP versión niños

Se ha encontrado una correlación positiva entre la puntuación de la dimensión bienestar del test de calidad de vida CHIP versión niños y el número de CD4 nadir, resultados que son estadísticamente significativos ( $r=0,536$ ,  $p=0,048$ ). También se ha encontrado una correlación negativa entre la puntuación de la dimensión riesgos y el número de CD4 nadir, resultados que son estadísticamente significativos ( $r=-0,580$ ,  $p=0,030$ ).

#### 2.9.1.2.2. CD4 nadir y test CHIP versión padres

Se ha encontrado una correlación negativa entre la puntuación de la dimensión riesgos y el número de CD4 nadir, resultados que son estadísticamente significativos ( $r=-0,604$ ,  $p=0,022$ ).

#### 2.9.1.2.3. CD4 nadir y test Kidscreen versión niños

No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo del número de CD4 nadir con la calidad de vida en la versión Kidscreen niños.

#### 2.9.1.2.4. CD4 nadir y test Kidscreen versión padres

Se ha encontrado una correlación positiva entre la puntuación de la dimensión estado de ánimo y sentimientos y el número de CD4 nadir, resultados que son estadísticamente significativos ( $r=0,464$ ,  $p=0,006$ ).

### 2.9.2. CD4 al diagnóstico y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

#### 2.9.2.1. CD4 al diagnóstico y alteraciones neurocognitivas

No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo del número de CD4 al diagnóstico con el estudio neurocognitivo.

2.9.2.2. CD4 al diagnóstico y calidad de vida

2.9.2.2.1. CD4 al diagnóstico y test CHIP versión niños

No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo del número de CD4 al diagnóstico con el estudio de calidad de vida con el test CHIP versión niños.

2.9.2.2.2. CD4 al diagnóstico y test CHIP versión padres

No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo del número de CD4 al diagnóstico con el estudio de calidad de vida con el test CHIP versión padres.

2.9.2.2.3. CD4 al diagnóstico y test Kidscreen versión niños

No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo del número de CD4 al diagnóstico con la calidad de vida en la versión Kidscreen niños.

2.9.2.2.4. CD4 nadir y test Kidscreen versión padres

No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo del número de CD4 al diagnóstico con la calidad de vida en la versión Kidscreen padres.

2.9.3. CD4 en el momento de la valoración y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

2.9.3.1. CD4 actual y alteraciones neurocognitivas

No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo del número de CD4 actual con el estudio neurocognitivo.

### 2.9.3.2. CD4 actual y calidad de vida

#### 2.9.3.2.1. CD4 actual y test CHIP versión niños

No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo del número de CD4 actual con el estudio de calidad de vida con el test CHIP versión niños.

#### 2.9.3.2.2. CD4 actual y test CHIP versión padres

No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo del número de CD4 actual con el estudio de calidad de vida con el test CHIP versión padres.

#### 2.9.3.2.3. CD4 actual y test Kidscreen versión niños

No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo del número de CD4 actual con la calidad de vida en la versión Kidscreen niños.

#### 2.9.3.2.4. CD4 actual y test Kidscreen versión padres

No se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas en el comparativo del número de CD4 actual con la calidad de vida en la versión Kidscreen padres.

### 2.9.4. CD4 $\geq$ 500 o $<$ 500 al diagnóstico y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

#### 2.9.4.1. CD4 $\geq$ 500 o $<$ 500 al diagnóstico y alteraciones neurocognitivas

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el comparativo de los pacientes con número de CD4  $\geq$  500 o  $<$  500 y los índices estudiados del estudio neurocognitivos. Se han encontrado puntuaciones muy similares en ambos grupos comparados.

#### 2.9.4.2. CD4 $\geq$ 500 o $<$ 500 al diagnóstico y calidad de vida

##### 2.9.4.2.1. Test CHIP versión niños

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el comparativo de los pacientes con número de CD4  $\geq$  500 o  $<$  500 y las dimensiones del test de calidad de vida CHIP versión niños.

##### 2.9.4.2.2. Test CHIP versión padres

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el comparativo de los pacientes con número de CD4  $\geq$  500 o  $<$  500 y las dimensiones del test de calidad de vida CHIP versión padres.

##### 2.9.4.2.3. Test Kidscreen versión niños

Se ha encontrado puntuaciones mejores en los pacientes con número de CD4  $<$ 500 al compararlos con los pacientes con número de CD4  $\geq$  500 en la dimensión colegio, resultados que son estadísticamente significativos (54,00 (6,97) vs 43,72 (12,78), p 0,064, p marginal).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el comparativo del resto de dimensiones de dicho test y los pacientes con número de CD4  $\geq$  500 o  $<$  500.

##### 2.9.4.2.4. Test Kidscreen versión padres

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el comparativo de los pacientes con número de CD4  $\geq$  500 o  $<$  500 y las dimensiones del test de calidad de vida Kidscreen versión padres.

### 2.9.5. CD4 $\geq$ 500 o $<$ 500 actual y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

#### 2.9.5.1. CD4 $\geq$ 500 o $<$ 500 al diagnóstico y alteraciones neurocognitivas

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el comparativo de los pacientes con número de CD4  $\geq$  500 o  $<$  500 y los índices estudiados del estudio neurocognitivos. Se han encontrado puntuaciones muy similares en ambos grupos comparados.

#### 2.9.5.2. CD4 $\geq$ 500 o $<$ 500 actual y calidad de vida

##### 2.9.5.2.1. Test CHIP versión niños

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el comparativo de los pacientes con número de CD4  $\geq$  500 o  $<$  500 y las dimensiones del test de calidad de vida CHIP versión niños.

##### 2.9.5.2.2. Test CHIP versión padres

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el comparativo de los pacientes con número de CD4  $\geq$  500 o  $<$  500 y las dimensiones del test de calidad de vida CHIP versión padres.

##### 2.9.5.2.3. Test Kidscreen versión niños

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el comparativo de los pacientes con número de CD4  $\geq$  500 o  $<$  500 y las dimensiones del test de calidad de vida Kidscreen versión niños.

#### 2.9.5.2.4. Test Kidscreen versión padres

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el comparativo de los pacientes con número de CD4  $\geq 500$  o  $< 500$  y las dimensiones del test de calidad de vida Kidscreen versión padres.

## **2.10. Comparativo carga viral y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida**

### 2.10.1. Comparativo carga viral actual y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

#### 2.10.1.1. Comparativo carga viral actual y alteraciones neurocognitivas

Se han comparado los pacientes con carga viral indetectable en el momento de la valoración neurocognitiva con las índices estudiados dentro del estudio neurocognitivo y se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en todos los índices.

#### Coefficiente intelectual

La media de puntuación de coeficiente intelectual es mayor en los pacientes que presentan carga viral indetectable en el momento de la valoración neurocognitiva al compararlos con los pacientes con carga viral detectable, resultados que son estadísticamente significativos (tabla 17).

#### Comprensión verbal

La media de puntuación del índice comprensión verbal es mayor en los pacientes que presentan carga viral indetectable en el momento de la valoración neurocognitiva al compararlos con los pacientes con carga viral detectable, resultados que son estadísticamente significativos (tabla 17).

### Razonamiento perceptivo

La media de puntuación del índice razonamiento perceptivo es mayor en los pacientes que presentan carga viral indetectable en el momento de la valoración neurocognitiva al compararlos con los pacientes con carga viral detectable, resultados que son estadísticamente significativos (tabla 17).

### Memoria de trabajo

La media de puntuación del índice memoria de trabajo es mayor en los pacientes que presentan carga viral indetectable en el momento de la valoración neurocognitiva al compararlos con los pacientes con carga viral detectable, resultados que son estadísticamente significativos (tabla 17).

### Velocidad de procesamiento

La media de puntuación del índice velocidad de procesamiento es mayor en los pacientes que presentan carga viral indetectable en el momento de la valoración neurocognitiva al compararlos con los pacientes con carga viral detectable, resultados que son estadísticamente significativos (tabla 17).

	CV indetectable n=39	CV detectable n=31	p valor
WISC-QIT	86,73 (16,41)	75,82 (14,68)	<b>0,007</b>
WISC-CV	89,54 (15,30)	79,79 (11,81)	<b>0,005</b>
WISC-RP	88,54 (16,25)	81,64 (14,54)	<b>0,079</b>
WISC-MT	87,96 (17,46)	77,47 (15,50)	<b>0,017</b>
WISC-VP	96,00 (15,09)	87,75 (16,81)	<b>0,054</b>

Tabla 17. Comparativo del estudio neurocognitivo y la carga viral detectable o indetectable en el momento de la valoración neurocognitiva.

#### 2.10.1.2. Comparativo carga viral actual y calidad de vida

##### 2.10.1.2.1. Comparativo carga viral actual y calidad de vida test CHIP versión niños

Se han encontrado puntuaciones mejores en la dimensión satisfacción de los pacientes con carga viral indetectable en el momento actual al compararlos con aquellos con carga viral detectable, resultados que son estadísticamente significativos (58,38 (2,87) vs 45,25 (8,24), p 0,010).

##### 2.10.1.2.2. Comparativo carga viral actual y calidad de vida test CHIP versión padres

Se han encontrado puntuaciones mejores en la dimensión riesgos de los pacientes con carga viral indetectable en el momento actual al compararlos con aquellos con carga viral detectable, resultados que son estadísticamente significativos (49,55 (9,93) vs 29,61 (16,81), p 0,049).

2.10.1.2.3. Comparativo carga viral actual y calidad de vida test Kidscreen versión niños

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del test de calidad de vida Kidscreen versión niños entre los pacientes con carga viral detectable o indetectable en el momento actual.

2.10.1.2.4. Comparativo carga viral actual y calidad de vida test Kidscreen versión padres

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del test de calidad de vida Kidscreen versión padres entre los pacientes con carga viral detectable o indetectable en el momento actual.

2.10.2. Comparativo carga viral al diagnóstico y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

2.10.2.1. Comparativo carga viral al diagnóstico y alteraciones neurocognitivas

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar los pacientes con carga viral detectable o indetectable al momento del diagnóstico de la enfermedad con la valoración neurocognitiva.

2.10.2.2. Comparativo carga viral al diagnóstico y calidad de vida

2.10.2.2.1. Comparativo carga viral al diagnóstico y calidad de vida test CHIP versión niños

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del test de calidad de vida CHIP versión niños entre los pacientes con carga viral detectable o indetectable en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

#### 2.10.2.2.2. Comparativo carga viral al diagnóstico y calidad de vida test CHIP versión padres

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del test de calidad de vida CHIP versión padres entre los pacientes con carga viral detectable o indetectable en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

#### 2.10.2.2.3. Comparativo carga viral al diagnóstico y calidad de vida test Kidscreen versión niños

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del test de calidad de vida Kidscreen versión niños entre los pacientes con carga viral detectable o indetectable en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

#### 2.10.2.2.4. Comparativo carga viral al diagnóstico y calidad de vida test Kidscreen versión padres

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del test de calidad de vida Kidscreen versión padres entre los pacientes con carga viral detectable o indetectable en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

## **2.11. Manifestaciones neurológicas y estudio neurocognitivo y calidad de vida**

### 2.11.1. Encefalopatía estática y estudio neurocognitivo y calidad de vida

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el estudio neurocognitivo y el diagnóstico de encefalopatía estática, presentando puntuaciones similares.

Todos los pacientes que presentan encefalopatía estática han sido valorados con el test Kidscreen por tener una edad superior a 11 años en el momento de la valoración de calidad de vida. Al comparar la presencia de encefalopatía estática con las puntuaciones de calidad de vida con el test Kidscreen en la versión niños se han encontrado puntuaciones menores en los niños con encefalopatía estática en la dimensión amigos (40,21 (10,18) vs 53,04 (10,74), p 0,010). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

Al comparar la presencia de encefalopatía estática con las puntuaciones de calidad de vida con el test Kidscreen en la versión padres se han encontrado puntuaciones menores en los niños con encefalopatía estática también en la dimensión amigos (32,35 (9,55) vs 43,35 (6,32),  $p$  0,002) y en la dimensión actividad física y salud (27,85 (11,74) vs 37,58 (4,94),  $p$  0,002). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

#### 2.11.2. Encefalopatía progresiva y estudio neurocognitivo y calidad de vida

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el estudio neurocognitivo y el diagnóstico de encefalopatía progresiva, presentando puntuaciones similares al resto de pacientes de la muestra.

Todos los pacientes que presentan encefalopatía progresiva han sido valorados con el test Kidscreen por tener una edad superior a 11 años en el momento de la valoración de calidad de vida. Al comparar la presencia de encefalopatía progresiva con las puntuaciones de calidad de vida con el test Kidscreen en la versión niños se han encontrado puntuaciones menores en los niños con encefalopatía progresiva en la dimensión colegio (36,77 (10,98) vs 52,71 (10,54),  $p$  0,007). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

Al comparar la presencia de encefalopatía progresiva con las puntuaciones de calidad de vida con el test Kidscreen en la versión padres se han encontrado puntuaciones menores en los niños con encefalopatía progresiva también en la dimensión colegio (33,39 (12,93) vs 42,63 (6,85),  $p$  0,043). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

## 2.12. Tratamiento antirretroviral y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

### 2.12.1. Tratamiento antirretroviral inicial y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el tipo de tratamiento antirretroviral inicial y el estudio neurocognitivo de los pacientes.

Al comparar el tipo de inicio de tratamiento antirretroviral inicial con las puntuaciones de calidad de vida con el test CHIP en la versión niños se han encontrado puntuaciones menores en los niños que iniciaron tratamiento antirretroviral con TARGA basado en inhibidores de la proteasa en la dimensión funciones (25,22 (12,87) en TARGA basado en inhibidores de la proteasa, vs 33,45 (1,50) en biterapia, vs 48,19 (8,22) TARGA basado en no análogos, p 0,005). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

Al comparar el tipo de inicio de tratamiento antirretroviral inicial con las puntuaciones de calidad de vida con el test CHIP en la versión padres se han encontrado puntuaciones menores en los niños que iniciaron tratamiento antirretroviral con Biterapia también en la dimensión funciones (37,26 (1,51) en Biterapia, vs 43,38 (5,25) en TARGA basado en no análogos, vs 48,20 (1,85) en TARGA basado en inhibidores de la proteasa, p 0,059, p marginal). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

Al comparar el tipo de inicio de tratamiento antirretroviral inicial con las puntuaciones de calidad de vida con el test Kidscreen en la versión niños se han encontrado puntuaciones menores en los niños que iniciaron tratamiento antirretroviral con Biterapia en la dimensión estado de ánimo y sentimientos (43,45 (6,07) en Biterapia, vs 44,79 (0,00) en combinación de análogos, vs 48,62 (11,65) en monoterapia con análogos, vs 55,50 (10,21) en TARGA basado inhibidores de la proteasa, vs 64,96 (11,82) en TARGA basado en no análogos, p 0,004). También se han encontrado puntuaciones menores en la dimensión colegio en los niños que han iniciado tratamiento con combinación de análogos (46,92 (0,00) en combinación de análogos, vs 52,08 (15,22) en TARGA basado en inhibidores de la proteasa, vs 60,85 (10,97) en TARGA basado en no análogos, vs 66,34 (0,00) en monoterapia con análogos, vs 66,34 (0,00) en biterapia, p 0,039. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

Al comparar el tipo de inicio de tratamiento antirretroviral inicial con las puntuaciones de calidad de vida con el test Kidscreen en la versión padres no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

### 2.12.2. Tratamiento antirretroviral precoz (< 3 meses) y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

Esta variable se ha obtenido en 62 pacientes de la muestra. De éstos 8 han iniciado tratamiento antirretroviral precoz frente a 54 que no lo han realizado.

#### 2.12.2.1. Tratamiento antirretroviral precoz y estudio neurocognitivo

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al relacionar el inicio precoz de tratamiento antirretroviral con la valoración neurocognitiva, aunque los pacientes que han iniciado tratamiento precoz presentan puntuaciones inferiores en todos los índices del estudio neurocognitivo (figura 18).

	Tratamiento precoz N=8	No tratamiento precoz N=54	p valor
WISC-QIT	78,00 (12,05)	80,98 (16,43)	NS
WISC-CV	82,88 (8,67)	84,11 (14,50)	NS
WISC-RP	82,38 (12,24)	85,26 (15,54)	NS
WISC-MT	78,50 (13,11)	82,66 (17,23)	NS
WISC-VP	90,66 (16,94)	92,00 (14,72)	NS

Figura 18. Inicio precoz de TAR y estudio neurocognitivo.

### 2.12.2.2. Tratamiento antirretroviral precoz y calidad de vida

Al comparar el tratamiento antirretroviral precoz con las puntuaciones de calidad de vida con el test CHIP en la versión niños se han encontrado puntuaciones mayores en los niños que iniciaron tratamiento antirretroviral precoz en las dimensiones resistencia, riesgos y funciones (figura 19). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el tratamiento antirretroviral precoz con las puntuaciones de calidad de vida con el test CHIP versión padres ni tampoco con el test Kidscreen tanto en la versión niños como en la versión padres.

	Tratamiento precoz N=4	No tratamiento precoz N=10	p valor
Dimensión satisfacción	50,23 (15,20)	48,51 (6,88)	0,768
Dimensión bienestar	41,21 (10,70)	44,11 (6,09)	0,528
Dimensión resistencia	61,20 (3,48)	53,66 (5,19)	<b>0,020</b>
Dimensión riesgos	79,06 (4,50)	67,97 (8,68)	<b>0,034</b>
Dimensión funciones	54,48 (6,84)	36,66 (9,37)	<b>0,005</b>

Figura 19. Comparativo del inicio precoz de TAR y el estudio de calidad de vida (test CHIP versión niños).

### 2.12.3. Tratamiento antirretroviral precoz con TARGA (< 3 meses) y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

#### 2.12.3.1. Tratamiento antirretroviral precoz y estudio neurocognitivo

En el comparativo de las puntuaciones del estudio neurocognitivo y el tratamiento con TARGA precoz se han encontrado puntuaciones mayores en todos los índices valorados, presentando diferencias estadísticamente significativas los índices de coeficiente intelectual (p marginal) y de memoria de trabajo (figura 20).

Al comparar el tratamiento antirretroviral precoz con TARGA con las puntuaciones de calidad de vida con el test Kidscreen en la versión niños tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Al comparar el tratamiento precoz con TARGA con las puntuaciones de calidad de vida con el test Kidscreen versión padres se han encontrado puntuaciones menores en los niños que iniciaron tratamiento antirretroviral precoz con TARGA en la dimensión amigos (38,79 (8,47) vs 44,82 (6,52), p 0,023). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de dimensiones.

	Tratamiento precoz N=28	No tratamiento precoz N=31	p valor
WISC-QIT	84,46 (12,93)	76,87 (17,47)	<b>0,065*</b>
WISC-CV	86,54 (12,34)	81,65 (14,96)	0,179
WISC-RP	88,18 (10,45)	81,52 (17,44)	0,085
WISC-MT	86,57 (15,83)	76,54 (17,01)	<b>0,028</b>
WISC-VP	95,00 (13,77)	88,41 (18,30)	0,136

\*p marginal

Figura 20. Comparativo del estudio neurocognitivo y el inicio precoz de TARGA.

#### 2.12.3.2. Tratamiento antirretroviral precoz y calidad de vida

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el tratamiento antirretroviral precoz con TARGA con las puntuaciones de calidad de vida con el test CHIP versión niños ni tampoco en la versión padres.

Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el comparativo con el test Kidscreen versión niños.

Al comparar el inicio precoz de TARGA con las puntuaciones de calidad de vida con el test Kidscreen versión padres se han encontrado puntuaciones menores en los pacientes que han iniciado tratamiento precoz con TARGA en la dimensión amigos (38,79 (8,47) vs 44,82 (6,52),  $p = 0,023$ ). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el resto de dimensiones.

### 2.12.2. Tratamiento antirretroviral actual y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

#### 2.12.2.1. Tratamiento antirretroviral actual y alteraciones neurocognitivas

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados del estudio neurocognitivo de los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral en el momento actual y aquellos que no reciben tratamiento. Aunque se han encontrado puntuaciones mayores en todos estos índices en los pacientes que no reciben tratamiento (figura 21).

	No tratamiento N=8	Tratamiento con TARGA sin IP N=24	Tratamiento con TARGA con IP N=34	Tratamiento con monoterapia con Kaletra N=4	p valor
WISC-QIT	85,73 (15,51)	81,45 (17,39)	78,07 (15,21)	71,25 (11,61)	NS
WISC-CV	86,45 (15,36)	84,82 (14,89)	82,11 (13,99)	78,00 (9,27)	NS
WISC-RP	89,91 (16,39)	85,41 (16,58)	82,96 (13,92)	73,25 (16,37)	NS
WISC-MT	88,30 (17,68)	81,47 (17,19)	78,86 (17,62)	83,25 (6,18)	NS
WISC-VP	94,21 (20,6)	93,70 (13,38)	89,82 (13,81)	82,25 (18,15)	NS

Figura 21. Comparativo del estudio neurocognitivo y los pacientes que reciben tratamiento con TARGA sin inhibidores de las proteasas, TARGA con inhibidores de las proteasas y monoterapia con Kaletra y aquellos que no reciben tratamiento en el momento actual.

### 2.12.2.2. Tratamiento antirretroviral actual y calidad de vida

#### 2.12.2.2.1. Tratamiento antirretroviral actual y estudio de calidad de vida con el test CHIP versión niños

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de las distintas dimensiones del test CHIP versión niños entre los distintos grupos de tratamiento antirretroviral actual.

#### 2.12.2.2.2. Tratamiento antirretroviral actual y estudio de calidad de vida con el test CHIP versión padres

Se han encontrado puntuaciones mayores en la dimensión funciones en los pacientes que reciben tratamiento con TARGA sin inhibidores de las proteasas al compararlos con los otros grupos estudiados, resultados que son estadísticamente significativos (45,42 (4,75) en TARGA sin IP vs 41,63 (10,67) en TARGA con IP vs 36,38 (5,10) en los que no reciben tratamiento vs 37,26 (1,51) en monoterapia con Kaletra, p 0,056, p marginal).

#### 2.12.2.2.3. Tratamiento antirretroviral actual y estudio de calidad de vida con el test Kidscreen versión niños

Se han encontrado puntuaciones mayores en la dimensión vida familiar y tiempo libre en los pacientes que reciben tratamiento con TARGA sin inhibidores de las proteasas al compararlos con los otros grupos estudiados, resultados que son estadísticamente significativos (54,45 (9,61) en TARGA sin IP vs 46,40 (11,67) en TARGA con IP vs 43,55 (5,14) en los que no reciben tratamiento, p 0,025).

#### 2.12.2.2.4. Tratamiento antirretroviral actual y estudio de calidad de vida con el test Kidscreen versión padres

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de las distintas dimensiones del test Kidscreen versión padres entre los distintos grupos de tratamiento antirretroviral actual.

Nota: Se ha realizado el mismo estudio comparativo incluyendo los 4 pacientes que reciben tratamiento con monoterapia con Kaletra en el grupo TARGA con inhibidores de las proteasas y se han obtenido las mismas significancias estadísticas.

## **2.13. Efectos secundarios del tratamiento antirretroviral y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida**

### 2.13.1. Síndrome de redistribución grasa y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

#### 2.13.1.1. Síndrome de redistribución grasa y alteraciones neurocognitivas

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentan síndrome de redistribución grasa y la valoración del estudio neurocognitivo. Se han obtenido puntuaciones muy similares en ambos grupos.

#### 2.13.1.2. Síndrome de redistribución grasa y calidad de vida

##### 2.13.1.2.1. Síndrome de redistribución grasa y calidad de vida test CHIP versión niños

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de dicho test entre los pacientes que presentan síndrome de redistribución grasa y aquellos que no lo presentan.

##### 2.13.1.2.2. Síndrome de redistribución grasa y calidad de vida test CHIP versión padres

Se han encontrado puntuaciones mayores en la dimensión satisfacción de los pacientes que no presentan síndrome de redistribución grasa al compararlos con aquellos que sí lo presentan, resultados que son estadísticamente significativos (48,84 (8,76) vs 35,52 (7,20), p 0,058, p marginal).

También se han encontrado puntuaciones mayores en la dimensión resistencia en los pacientes que no presentan síndrome de redistribución grasa, resultados que son estadísticamente significativos (57,83 (11,06) vs 50,53 (2,84), p 0,035).

2.13.1.2.3. Síndrome de redistribución grasa y calidad de vida test Kidscreen versión niños

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de dicho test entre los pacientes que presentan síndrome de redistribución grasa y aquellos que no lo presentan.

2.13.1.2.4. Síndrome de redistribución grasa y calidad de vida test Kidscreen versión padres

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de dicho test entre los pacientes que presentan síndrome de redistribución grasa y aquellos que no lo presentan.

Nota: Se ha realizado el mismo estudio comparativo subclasificando el síndrome de redistribución grasa en los tres grupos estudiados (lipohipertrofia, lipoatrofia y patrón mixto y no se han encontrado significancias estadísticas debido al pequeño tamaño de las muestras.

2.13.2. Síndrome metabólico y alteraciones neurocognitivas y calidad de vida

2.13.2.1. Síndrome metabólico y alteraciones neurocognitivas

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentan síndrome metabólico y la valoración del estudio neurocognitivo. Se han obtenido puntuaciones muy similares en ambos grupos.

2.13.2.2. Síndrome metabólico y calidad de vida

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de todos los tests evaluados entre los pacientes que presentan síndrome de redistribución grasa y aquellos que no lo presentan.

## **VI. Discusión**



## *1. Estudio descriptivo de la población estudiada*

### **1.1. Características sociodemográficas**

Los datos encontrados en cuanto a edad y sexo coinciden con lo publicado en la literatura. La edad media de nuestra muestra se sitúa en el rango de edad de la adolescencia, la edad media de nuestra cohorte en el momento del estudio se sitúa en los 13,35 +/-3,36 años, esta edad coincide con la edad media de los niños infectados por VIH en España (Gómez MI, 2010). Coincidiendo con la cohorte española de niños infectados por VIH (CoRISe), en nuestra muestra predomina el sexo femenino y la mayoría de pacientes son autóctonos, un porcentaje de 68,54% de la muestra es autóctona frente a un 31,46% que es de origen inmigrante.

Respecto a la escolarización, todos los pacientes de nuestra cohorte en los que hemos obtenido este dato están escolarizados y más de la mitad pertenecen a una clase social medio-alta, este dato difiere de estudios antiguos donde las clases sociales son bajas (Pizzo PA, 95).

Es importante destacar que gran parte de nuestra cohorte vive con su familia, predominando el núcleo familiar monoparental natural, siendo el porcentaje de niños institucionalizados menor posiblemente debido a los avances en el tratamiento de la infección VIH que ocasiona una menor mortalidad en población adulta. Nuestros datos coinciden con lo publicado por Thorne (Thorne C, 2006), que reporta que el 56% de una cohorte de niños infectados por VIH por transmisión vertical viven con alguno de los padres (8 con la madre, 5 con el padre y 5 con ambos), el 24% viven con otros familiares, el 6% viven con familias de acogida, el 12% viven en adopción y el 3% en un centro.

Así pues, respecto a las características sociodemográficas de nuestra muestra, la mayoría de nuestra muestra vive con su familia, predomina el sexo femenino, una edad media cercana a la adolescencia, mayoría de población autóctona, de clase social medio-alta y toda la muestra está escolarizada.

## 1.2. Resultados perinatales

Aunque es conocido que la presencia de infección VIH en la madre está asociada a resultados perinatales adversos, queremos destacar que en nuestra cohorte de niños, tanto la edad gestacional media como el peso medio al nacimiento se encuentran en los rangos de la normalidad. No hemos obtenido mayor índice de prematuridad en nuestra cohorte de niños, encontrando un porcentaje de prematuridad del 8,5%. Tampoco se ha obtenido mayor índice de retraso de crecimiento intrauterino. Hemos obtenido un 20% de niños con bajo peso. Ezechi y colaboradores, en un estudio reciente en población nigeriana reportan un 48,3 % de resultados adversos neonatales en gestantes VIH positivas comparados con 30,3% en gestantes VIH negativas (OR: 2.08; CI: 1.84-2.34); dichos autores reportan mayor incidencia de bajo peso al nacimiento (OR: 2.95; CI: 1.95-3.1) y prematuridad (OR: 2.05; CI: 1.3-3.1) (Ezechi, 2013). Datos publicados por el European Collaborative Study en Ucrania reportan casi un 50% de prematuridad en una cohorte de niños infectados por VIH por transmisión vertical con un peso medio al nacimiento de 2900g (ECS, Mahdavi, 2010). Publicaciones más antiguas reportan una OR para prematuridad de 2.05, 95% CI 1.43, 2.95 (ECS, Thorne, 2004). Otros autores también reportan en publicaciones recientes índices superiores de prematuridad, cercanos al 20% (95% CI 17.8-21.9) y un 14,2% de neonatos con bajo peso (95% CI 12.5-16.1) (Kreitchmann, 2014).

En cambio nuestros resultados respecto a la prematuridad coinciden con los reportados por Cecchini y cols que citan un 6,7% de prematuridad en hijos de gestantes VIH positivas en población italiana. Respecto a la presencia de bajo peso nuestros resultados también coinciden con lo publicado por estos autores, que citan un porcentaje de bajo peso cercano al 16% (Cecchini, 2011).

Respecto a la edad gestacional media nuestros resultados son similares a los reportados en publicaciones recientes que citan una edad gestacional media de 38 semanas y un peso medio al nacimiento de 2550 gramos (Calitri, 2014).

Queremos destacar que un 6% de los niños han presentado pérdida de bienestar fetal y un 20% de la muestra ha desarrollado un síndrome de abstinencia a drogas.

Si comparamos estos resultados con lo publicado en la literatura, el porcentaje de niños que han desarrollado síndrome de abstinencia se asemeja a lo descrito. Publicaciones recientes reportan una prevalencia cercana al 20% con unos porcentajes que oscilan entre el 13,9% y el 22,7% en hijos de madres adictas a drogas (I-Jen Pan, 2013). Si contrastamos

nuestros resultados con lo publicado por el ECS respecto al síndrome de abstinencia a drogas podemos observar que ellos reportan un porcentaje menor de SAD, con un 6% de niños que lo presentan (ECS, Mahdavi, 2010).

Así pues, en resumen, los resultados neonatales de nuestra serie, coinciden con los de otros autores en relación a prematuridad, pero nuestra incidencia de bajo peso al nacimiento es mayor, así como la de síndrome de abstinencia neonatal (20%), aún cuando esta información no esta reportada en muchos de los trabajos publicados.

### 1.3. Consumo de sustancias tóxicas durante la gestación

Destacamos que el porcentaje de gestantes infectadas por el VIH consumidoras de sustancias de abuso ha sido cercano al 60% (12,9% alcohol, 5,7% cocaína y 38,6% heroína, con 47,1% de fumadoras). La sustancia tóxica más consumida por las gestantes de nuestra cohorte, después del tabaco, fue la heroína con un 38,6% de consumidoras de esta droga.

Si comparamos nuestros datos con lo publicado en la literatura, hemos encontrado estudios que analizan el consumo de sustancias de abuso en gestantes en general pero no hemos obtenido estudios que evalúen dicho consumo en gestantes infectadas por el VIH. Publicaciones recientes en Estados Unidos refieren que un 5,9% de las gestantes consumen sustancias de abuso (Chang, 2014). I-Jen Pan y cols reportan porcentajes mayores de consumo durante el embarazo, un 9,4% de consumo de alcohol, un 22 % de consumo de opiáceos, un 23,8% de consumo de cocaína y un 52,1% de consumo de cannabis. Cabe destacar, que la edad media de los pacientes estudiados en nuestra cohorte es superior a los 13 años y ello supone que la mayoría nacieron a finales del siglo pasado, donde los porcentajes y patrón de consumo de drogas no coinciden con los actuales. De hecho, trabajos sobre el consumo de drogas en gestantes en el año 1999, periodo que coincide con nuestra muestra, determinan un 10,6% de consumidoras de alcohol, un 13,7% de opiáceos, un 38,9% de consumidoras de cocaína y un 30,2% de consumidoras de cannabis (I-Jen Pan, 2013). En nuestro país, se ha reportado un consumo de sustancias de abuso durante la gestación mediante análisis de pelo en un 16% de gestantes (10,3% cannabis, 6,4% cocaína, 0,9% anfetaminas y 0% opiáceos) (García-Algar, 2013).

Así pues, respecto al consumo de sustancias tóxicas, en nuestra muestra se han obtenido unos porcentajes de consumo de heroína superiores a los reportados en la literatura, un

consumo de cocaína inferior al descrito, con un consumo de alcohol similar a lo descrito por otros autores. Nuestra explicación al consumo superior de opiáceos es que el Hospital del Mar (del cual se ha obtenido parte de nuestra muestra de pacientes), debido a su ubicación y a las características de parte de su población asistida, es uno de los hospitales de Cataluña con una mayor incidencia de infección por VIH en las gestantes y por su área de influencia asiste a población con características sociales posiblemente más desfavorables que podrían predisponer al mayor consumo de sustancias de abuso.

#### **1.4. Resultados en relación a la infección VIH**

Respecto a los resultados en relación a la infección VIH al diagnóstico, de manera global, el estadio al diagnóstico que ha predominado ha sido A1, con una edad media de 20 meses al diagnóstico. La carga viral media al diagnóstico ha sido cercana a las 700.000 copias de ARN-VIH/ml con un número de linfocitos CD4 del 28%. Nuestros resultados coinciden con los últimos publicados por el ECS que citan una edad media al diagnóstico de 23 meses (IQR, 14-46 meses) y un estadio al diagnóstico respecto a la inmunosupresión cercano al 50% en estadio 1 (no evidencia de inmunosupresión) y un predominio de categoría A al diagnóstico (ECS, Mahdavi, 2010). Nuestros resultados también coinciden con los publicados en población cubana que reportan que en su serie de niños infectados por VIH predominó el grupo A (n: 12; 52,1%), seguido de los grupos B (n: 5; 21,8%) y C (n: 6; 26,1%), respectivamente (Castro, 2011).

Se ha recogido también el antecedente de iniciar tratamiento precoz, antes de los tres meses de edad. Queremos comentar que se ha recogido esta variable debido a que es conocido que los niños infectados por VIH, el empezar el tratamiento antirretroviral antes de la edad de 3 meses se asocia con una importante reducción de la progresión a SIDA (ECS, Goetghebuer, 2005). Un 13% de nuestra muestra se ha beneficiado de un tratamiento precoz.

Así pues, la edad media al diagnóstico de nuestra muestra ha sido los 20 meses y la mayor parte de nuestra muestra ha presentado un estadio A1 en el momento del diagnóstico.

Respecto a los resultados en relación a la infección VIH en el momento de la valoración neurocognitiva y la calidad de vida, la edad en la que los pacientes del estudio iniciaron clínica de infección VIH, fue de 28 meses de edad. La carga viral máxima fue de 1,150.000 copias, y la media de linfocitos CD4 mínimos (nadir) de 470 células/mm<sup>3</sup>. La edad media de inicio de tratamiento antirretroviral fue los 29 meses, en forma de monoterapia con análogos o biterapia predominantemente. La edad a la que se inició TARGA ha sido a los 4 años de edad. Estos resultados también coinciden con los reportados por el ECS, que reportan una edad media de inicio de sintomatología de 10 meses tras el diagnóstico, de 30 meses en total (ECS, Mahdavi, 2012).

En el momento de la valoración la carga viral se ha situado en una media de 7.500 copias, con un 56% de pacientes con CV < 50 copias o indetectable, con unos CD4 medios de 920/mm<sup>3</sup>. En relación a la situación inmunológica, nuestros resultados coinciden con la población española citada en CoRISpe que obtienen un 87% de pacientes con unos CD4 > 500/mm<sup>3</sup>. Pero, si comentamos la carga viral podemos observar que los datos publicados por CoRISpe es casi un 75% de cargas virales < 50 cp/ml, porcentaje más elevado que el que nosotros hemos obtenido. Estas diferencias podrían explicarse porque en estos datos publicados sólo están incluidos los pacientes con TARGA, estando incluidos en nuestro estudio toda la muestra estudiada (CoRISpe, 2012).

Respecto al tratamiento antirretroviral queremos citar que un 89% de nuestros pacientes están recibiendo tratamiento antirretroviral (TARGA), predominando el régimen TARGA con inhibidores de la proteasa. Estos resultados coinciden con la población española citada en CoRISpe que reportan un porcentaje cercano al 50% de dicho régimen.

En relación a las manifestaciones clínicas secundarias al tratamiento antirretroviral (efectos secundarios), queremos citar como un 25% de nuestra muestra ha presentado síndrome de redistribución de la grasa corporal. Respecto al síndrome metabólico, éste ha estado presente en un 13% de nuestra muestra. Estos resultados son inferiores por los publicados recientemente por CoRISpe, en los que un 25% de la cohorte de niños españoles han desarrollado síndrome metabólico (colesterol > 200 y triglicéridos > 150).

Así pues, el régimen de tratamiento que ha predominado ha sido TARGA con inhibidores de la proteasa. Nuestra muestra de pacientes ha presentado en su mayoría unos CD4 superiores a 500/mm<sup>3</sup>. La edad a la que se ha iniciado sintomatología ha sido de unos 10 meses tras el diagnóstico.

## 1.5. Funcionamiento cognitivo en los niños con infección VIH

Uno de los objetivos de nuestro estudio es describir el funcionamiento cognitivo de una muestra de niños y adolescentes infectados por el VIH por transmisión vertical. No hay publicados trabajos en la literatura que evalúen dicho funcionamiento en nuestro país. Se han encontrado estudios procedentes de EEUU y África y Asia (Sherr L, 2009; Puthanakit, 2013). Sherr y cols encontraron más problemas de aprendizaje y más problemas de desarrollo en pacientes pediátricos infectados por VIH. Puthanakit y cols concluyen en su estudio que los niños infectados por VIH presentan peores resultados en el desarrollo neurocognitivo que los niños no infectados por VIH. De todas formas hay que destacar que la población de estos estudios difiere de la nuestra, con unas características sociodemográficas distintas.

Lo más relevante de nuestro estudio es demostrar que los pacientes VIH por transmisión vertical han mostrado alteraciones en casi la totalidad de las áreas neurocognitivas específicas evaluadas. En cuanto al funcionamiento cognitivo global, la media de coeficiente de inteligencia (CIT) se sitúa en el rango de funcionamiento límite, con más de 20 puntos de diferencia respecto a la población general. Si revisamos la literatura sobre los estudios publicados en cuanto a la valoración del coeficiente intelectual, tenemos muy pocos estudios con los que comparar nuestros resultados. Estos resultados coinciden con los publicados por Le Doaré y colaboradores que evalúan el funcionamiento cognitivo y se concluye que esta población presenta unas puntuaciones que se sitúan entre 1 y 2 desviaciones estándar por debajo de la media de la población general. Es un estudio de revisión desde el año 1990 hasta el 2011, incluye 210 estudios, 75% procedentes de EEUU y Canadá y 25% procedentes de Europa y resto de África y Asia. Dichos autores encuentran estas alteraciones incluso al ajustar por peso al nacimiento y edad gestacional y describen las características de los pacientes que presentan las peores puntuaciones del desarrollo neurocognitivo (aquellos diagnosticados de infección VIH antes de los 3 meses, aquellos con enfermedad avanzada, menor peso asociado a la talla). Estos autores obtienen mejores puntuaciones en los pacientes de mayor edad, probablemente como resultado de la progresión más lenta de la enfermedad en este grupo.

Nuestros resultados también coinciden con los publicados recientemente por Mellins y cols que han reportado resultados de salud mental peores en adolescentes infectados por VIH por transmisión vertical (Mellins, 2013).

Nuestros resultados difieren de los publicados por Castro (Castro, 2011) que estudiaron el coeficiente intelectual en su cohorte de 23 niños infectados obteniendo unas puntuaciones medias del coeficiente de inteligencia de 90,4 con un rango entre 69 y 100. El déficit cognitivo en esta muestra sólo pudo ser constatado en un caso con un retraso mental ligero. Si comentamos los otros índices evaluados como son la CV, RP y MT, que se obtienen derivados del CIT, las puntuaciones obtenidas son ligeramente superiores a las obtenidas para el CIT pero siguen siendo inferiores a la población general, situándose en el rango del funcionamiento normal-bajo. Nos gustaría destacar que al estudiar la velocidad de procesamiento (VP), la puntuación ha sido muy cercana a la media de la población general, lo cual nos sugiere una mayor preservación de las áreas cognitivas relacionadas con la velocidad de procesamiento cognitivo.

Queremos comentar que al utilizar como punto de corte un  $CIT > 80$  como un funcionamiento cognitivo global dentro de la normalidad, el porcentaje de niños con un CIT normal desciende hasta casi un 50% de la muestra. Esto nos releva un funcionamiento cognitivo límite en la muestra estudiada.

Así pues, estos resultados podrían repercutir en la calidad de vida de estos pacientes, su funcionamiento social, emocional y escolar. Respecto a la escolarización cabe destacar que la mitad de los niños y adolescentes incluidos en nuestro estudio han repetido curso, lo cual indica dificultades en el funcionamiento escolar de nuestra muestra.

Al comparar nuestros resultados con los obtenidos en la literatura encontramos algunas diferencias. Papola y colaboradores estudiaron 86 niños infectados y encontraron que la mitad de la muestra puntuaron en rango bajo y la otra mitad en normal o normal-bajo (Papola P, 1994).

El grupo de Tardieu y cols que valoraron el funcionamiento cognitivo de 33 niños infectados por VIH, encontraron puntuaciones normales en dos tercios de la muestra (Tardieu M, 1995). Un estudio reciente realizado en Sudáfrica demuestra que casi la mitad de los niños con infección VIH estudiados obtuvieron puntuaciones del  $CIT < 70$  (Lowick S, 2012).

En cuanto a los aspectos emocionales de nuestra muestra cabe destacar que no hemos encontrado diferencias en el estudio neurocognitivo de nuestra muestra al comparar los pacientes que viven con su familia y los que no y tampoco en los que conocen su patología respecto a los que no la conocen. Esto podría reflejar como posiblemente sea la propia infección VIH la que afecta al desarrollo neurocognitivo y no los aspectos ambientales asociados, aunque pensamos que éstos influyen negativamente en esta población. Esto

coincide con lo publicado por Tomaidis recientemente que encuentra relación entre un número bajo en el porcentaje de linfocitos CD4 nadir con mayores problemas conductuales (Thomaidis L, 2010). En cambio, otros autores como Coscia y colaboradores han reportado que los problemas emocionales se deban más a factores biológicos y/o ambientales que al efecto directo del VIH (Coscia JM, 2001).

Respecto al fallecimiento de los progenitores que ha estado presente en casi un 20% de la muestra, no se han encontrado diferencias en el estudio neurocognitivo ni en la calidad de vida de estos pacientes. Estos resultados difieren de lo publicado en la literatura en los que se ha relacionado la muerte de las figuras parentales a causa de la infección, como un factor importante para que se estructuren síntomas depresivos y alteraciones del desarrollo neurocognitivo (Freeman, 2005; Xu T, 2009).

Así pues respecto al funcionamiento cognitivo de los pacientes infectados por VIH mediante transmisión vertical podemos demostrar la presencia de CIT disminuido en la mitad de nuestra muestra.

## **1.6. Estudio de calidad de vida en nuestra muestra de niños infectados por VIH**

Otro de los aspectos cruciales de nuestro trabajo es describir la calidad de vida relacionada con la salud de nuestra muestra de pacientes infectados por VIH mediante transmisión vertical.

En cuanto a la muestra de niños de edad inferior a 11 años en los que se ha realizado el test CHIP, y teniendo en cuenta que para la valoración de resultados, se han obtenido puntuaciones T para cada una de las cinco dimensiones obtenidas en este test, y que la puntuación T media se ha establecido en 50 con una desviación estándar de 10; podemos observar que: En dimensión bienestar y en dimensión funciones, se han obtenido puntuaciones inferiores (más de una desviación estándar) respecto a la población general. En cambio en dimensión satisfacción, resistencia y riesgos se han encontrado unas puntuaciones muy similares a la población general. Nuestra explicación a estos resultados es que estos pacientes tienen sobre todo afectación en su limitación de actividades y síntomas físicos y psicológicos, ambos valorados en la dimensión bienestar. Nuestra muestra sobre todo ha presentado alteraciones en el rendimiento académico como ya hemos citado previamente, concepto que está reflejado en la dimensión funciones, también alterada en nuestra muestra. Estos resultados reflejan que la autoestima, satisfacción con la

propia salud, factores protectores contra futuros problemas de salud y comportamientos y conductas que potencialmente atentan contra la salud del niño estarían conservados en esta población.

Es importante destacar que cuando observamos los resultados de este mismo test pero evaluado por los padres/cuidadores, observamos algunas diferencias que queremos destacar. Se han encontrado puntuaciones muy inferiores en la dimensión bienestar, lo cual se puede explicar con una sensación por parte de la familia de más limitación en las actividades de la vida diaria y peor salud psíquica y física. También se han encontrado puntuaciones inferiores en la dimensión funciones, explicándose como ya hemos citado previamente por el peor rendimiento académico. Queremos destacar como un resultado relevante las puntuaciones inferiores (casi en dos desviaciones estándar) en la dimensión riesgos lo cual se explica por una preocupación por parte de la familia/cuidadores en los comportamientos y conductas que potencialmente atentan contra salud del niño/a. En cuanto a la dimensión satisfacción y resistencia se han encontrado puntuaciones muy similares.

Sobre todo, queremos destacar los resultados obtenidos en la muestra de niños de edad superior a 11 años en los que se ha podido realizar el test Kidscreen y comparar las puntuaciones con la muestra tipificada de la población española. Podemos concluir que todos nuestros pacientes han presentado alteraciones en las puntuaciones obtenidas en todas las dimensiones estudiadas. Queremos destacar sobre todo las puntuaciones inferiores en la dimensión colegio (con diferencias de dos desviaciones estándar), lo cual refleja como ya se ha citado previamente un peor rendimiento académico. Es muy interesante observar como al evaluar los resultados obtenidos por la valoración de la CVRS por los padres/cuidadores se han obtenido unas puntuaciones muy inferiores en todas las dimensiones, lo cual se explica por una peor calidad de vida relacionada con la salud percibida por los padres/cuidadores.

Si comparamos nuestros resultados con lo publicado en la literatura, nuestros resultados coinciden con lo publicado por Byrne MW y cols, que estudia la calidad de vida relacionada con la salud, mediante el Child Health Questionnaire-28 (CHQ-28) en 33 niños infectados por VIH con edades comprendidas entre los 5 y 18 años, encontrando que estos niños obtienen puntuaciones menores en las variables percepción de salud general, impacto emocional y salud física (Byrne, 2005).

Nuestros resultados también coinciden con los publicados por Bomba y cols que reportan unos peores resultados en calidad de vida, y funcionamiento académico, en una cohorte de 54 niños infectados por VIH en población italiana (Bomba, 2010).

Trabajos que han abordado la problemática de los convivientes y cuidadores de personas infectadas mostraron que los familiares cuidadores desarrollaron sus propios modelos para cuidar a los niños con infección por VIH. De ellos, el más importante fue el miedo a la estigmatización; esto, a su vez, puede estar relacionado con la sintomatología exhibida y la percepción de necesidad de ayuda especializada (Mellins, 2003; Bagenda, 2006; Wacharasin, 2008; Skovdal, 2009).

Nuestros resultados coinciden con los reportados en otras patologías crónicas debido a que es conocido que los niños infectados por VIH desde el nacimiento comparten factores de estrés que experimentan los jóvenes con otras enfermedades crónicas, incluido el continuo tratamiento médico, hospitalizaciones frecuentes y la exposición al dolor (Gortmaker, 1990).

Es de vital importancia el conocimiento de las alteraciones en la CVRS y utilizar en la práctica diaria herramientas con las que podamos ayudar a mejorar ésta como: Pautas terapéuticas, facilitar al máximo la accesibilidad al Sistema de Salud a estos pacientes, proporcionarles herramientas para que vayan adquiriendo responsabilidad progresiva en el control de su enfermedad, apoyar y reforzar las figuras de referencias significativas en la familia, (abuelos, tíos, hermanos...) o en caso de ausencia, buscar alternativas familiares o residenciales (sistema público de protección), se debe proporcionar atención prioritaria a las situaciones de crisis como pérdidas de personas significativas en la vida del paciente; de manera que podamos plantear en estos casos una derivación y tratamiento terapéutico adecuado y de esta manera indagar positivamente en la CVRS de nuestra muestra.

Así pues, podemos concluir que los niños infectados por VIH por transmisión vertical presentan una peor CVRS. En los pacientes de edad inferior a 11 años se ha obtenido afectación de su CVRS sobre todo en el área de limitación de actividades y síntomas físicos y psicológicos, y en el rendimiento académico. La autoestima, satisfacción con la propia salud, factores protectores contra futuros problemas de salud y comportamientos y conductas que potencialmente atentan contra la salud del niño estarían conservados en los pacientes de edad inferior a 11 años. Queremos destacar que en los pacientes de edad superior a 11 años se ha obtenido peores puntuaciones en todas las dimensiones estudiadas. La percepción de riesgo por parte de padres/cuidadores está muy afectada en esta muestra de pacientes.

## ***2. Estudio comparativo de la población estudiada***

### **2.1. Comparativo del estudio neurocognitivo y calidad de vida según vía de infección materna**

Queremos destacar respecto a la vía de infección materna, como se han obtenido peores resultados en el comparativo del estudio neurocognitivo en los hijos de madres que han adquirido la infección por adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), encontrando peores puntuaciones en este grupo de pacientes. Nuestra explicación al respecto es como tanto el uso de sustancias tóxicas durante la gestación como las condiciones socioambientales asociadas han influido negativamente en el desarrollo neurocognitivo de estos niños. Nuestros resultados coinciden con lo publicado en la literatura donde se ha reportado un peor desarrollo neurocognitivo en hijos de consumidoras de sustancias tóxicas durante la gestación (Knight WG, 2000; Coscia J, 2001).

Respecto a la calidad de vida queremos destacar que en el grupo de hijos de madres adictas se han obtenido peores puntuaciones al evaluar la CVRS. No disponemos de estudios en la literatura con los que comparar nuestros resultados.

Así pues, los hijos de madres que han adquirido la infección por ADVP presentan peores resultados en la valoración neurocognitiva y en la valoración de la CVRS.

### **2.2. Relación del estudio neurocognitivo y calidad de vida con el consumo de sustancias tóxicas durante la gestación**

#### **2.2.1. Heroína**

Queremos destacar que en el grupo de pacientes expuestos a heroína en el período neonatal se han obtenido peores resultados en el estudio neurocognitivo. Nuestros resultados coinciden con lo publicado en la literatura donde se ha reportado un peor desarrollo neurocognitivo en hijos de consumidoras de heroína. Publicaciones recientes han asociado estos peores resultados neurocognitivos no sólo con el efecto del tóxico durante la gestación sino también con los aspectos socioambientales ligados a dicho consumo, que habitualmente comportan riesgos para su desarrollo que se suman a los efectos provocados por la droga (Płotka J, 2014; Sandtorv, 2009).

Respecto a los resultados del estudio de calidad de vida también hemos obtenido peores resultados en calidad de vida en hijos de madres consumidoras de heroína con el área más afectada de funciones que representa una afectación del rendimiento académico. Respecto a estudios que evalúen el impacto de la exposición prenatal a heroína y la CVRS no disponemos de estudios que evalúen dicha asociación pero sí múltiples estudios que reportan afectación cognitiva en estos pacientes lo cual afecta a un peor rendimiento académico (Bauer, 1999; Echeverría 2003).

Así pues, queremos reportar alteración del estudio neurocognitivo y de la calidad de vida en hijos de consumidoras de heroína durante la gestación.

### 2.2.2. Alcohol

Queremos destacar que no hemos encontrado diferencias en los resultados del estudio neurocognitivo en consumidoras de alcohol, lo cual difiere de lo publicado en la literatura donde se ha reportado afectación neurocognitiva en hijos de consumidoras de alcohol durante la gestación (Windham, 2004).

Respecto a la calidad de vida queremos destacar como el área de rendimiento académico se ha visto muy afectada en estos pacientes. Han estado respetadas las otras áreas estudiadas. Estos resultados coinciden con lo publicado en la literatura, donde se ha reportado un peor rendimiento académico en hijos de consumidoras de alcohol durante la gestación (Windham, 2004).

Así pues, no hemos encontrado asociación entre consumo de alcohol durante la gestación y peor valoración neurocognitiva, pero sí con peores resultados en el área de rendimiento académico de la valoración de la CVRS.

### 2.3. Relación entre el estudio neurocognitivo y calidad de vida y las variables clínicas e inmunitarias asociadas al VIH

Uno de los hallazgos más relevantes de nuestro estudio ha sido que los niños con carga viral detectable han presentado un mayor riesgo de obtener un funcionamiento cognitivo global disminuido. Estos resultados coinciden con los encontrados en la literatura como los publicados por Jeremy RJ y colaboradores que describen que niveles altos de carga viral se asocian a peores puntuaciones en el funcionamiento cognitivo global (Jeremy RJ, 2005). También coinciden con los publicados por Bomba y cols y los recientemente publicados por Nachman y cols que también asocian peores resultados de función cognitiva con mayor carga viral de ARN del VIH (Bomba, 2010; Nachman, 2012). Lindsey y colaboradores en su metaanálisis demuestran que sólo los marcadores virológicos son predictores de disfunción cognitiva en niños (Lindsey J, 2000). También Wachslar-Felder y colaboradores documentan la relación entre niveles altos de carga viral y un pobre funcionamiento cognitivo global (Wachslar-Felder JL, 2002). También coincide con lo publicado por Ruel TD recientemente que documenta en una cohorte de niños de Uganda una asociación entre los niveles de carga viral en plasma y el funcionamiento cognitivo global (Ruel TD, 2012). En cambio nuestros resultados son dispares respecto a los publicados por Martín y cols que no encuentran asociación entre las funciones cognitivas y la carga viral (Martín, 2006).

Un estudio reciente realizado por Hoare y cols evalúa el funcionamiento neurocognitivo a través de la técnica de imagen de la tractografía en 12 niños con infección VIH pero asintomáticos, y un grupo control de niños no infectados. Ellos reflejan diferencias significativas en la tractografía entre ambos grupos, y encontraron correlación entre las funciones ejecutivas y la atención con algunas de las alteraciones halladas en la tractografía, concretamente en el cuerpo calloso y en el fascículo longitudinal superior (Hoare J, 2012).

No hemos encontrado nada destacable en el comparativo del estadio clínico inicial ni el estadio clínico actual con los resultados del desarrollo neurocognitivo.

Queremos destacar que aún no obteniendo resultados estadísticamente significativos en el comparativo del funcionamiento cognitivo con el estado inmunitario, se han encontrado correlaciones negativas en la correlación de Pearson entre el número de CD4 nadir y el estudio neurocognitivo, lo cual refleja un peor desarrollo neurocognitivo en pacientes con cifras bajas de CD4, lo cual refleja un peor funcionamiento neurocognitivo secundario a

peor estado inmunitario. No obstante, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el comparativo del número de CD4 en el momento del diagnóstico y en el momento actual con los resultados del estudio neurocognitivo. Este dato resulta relevante, dado que cifras bajas de linfocitos CD4 se han correlacionado con un mayor riesgo de presentar alteraciones neurocognitivas en los aductos con infección VIH (Letendre, 2008). Publicaciones recientes encuentran asociación entre unos peores resultados en la función cognitiva en niños y adolescentes infectados por VIH por transmisión vertical y unas cifras inferiores de CD4 (Gadow, 2012; Nachman, 2012).

Así pues, respecto a la asociación del funcionamiento neurocognitivo y las variables clínicas asociadas al VIH podemos concluir que presentan un mejor funcionamiento neurocognitivo los pacientes con un buen control clínico de la enfermedad VIH.

Respecto a los resultados del estudio de calidad de vida, queremos destacar que no hemos obtenido diferencias significativas en el comparativo de la calidad de vida y el estadio de la infección VIH.

En el comparativo del estadio inmunitario y los resultados de CVRS queremos resaltar la presencia de mejores resultados en la dimensión bienestar que evalúa la limitación de actividades y síntomas físicos y psicológicos, y en la dimensión estado de ánimo y sentimientos en pacientes con mayor número de CD4. Nuestra explicación al respecto es como un mejor control inmunitario y secundariamente, de la infección VIH afecta a una mejor percepción de calidad de vida.

En el comparativo de la carga viral con los resultados de calidad de vida se han encontrado puntuaciones mejores en la dimensión satisfacción de los pacientes con carga viral indetectable. Queremos destacar que también estas diferencias se han obtenido al evaluar la CVRS por parte de padres/cuidadores con afectación de la dimensión riesgos, que evalúa los comportamientos y conductas que potencialmente atentan contra la salud del niño/a; lo cual, como ya hemos citado previamente, se explica por una mayor preocupación por parte de la familia/cuidadores en este área.

## **2.4. Relación del estudio neurocognitivo y calidad de vida según la presencia de SAD**

Respecto al síndrome de abstinencia a drogas (SAD), respecto a los niños que han presentado SAD queremos citar como en estos niños no se han obtenido peores resultados en el estudio neurocognitivo. Pero, sí se han obtenido peores puntuaciones en rendimiento académico, actividad física y salud en la valoración de la calidad de vida relacionada con la salud, lo cual refleja una peor salud percibida en aquellos pacientes que desarrollaron SAD en el período neonatal.

## **2.5. Relación entre el estudio neurocognitivo y las variables socioeconómicas y ambientales y la CVRS**

Respecto a la situación socioeconómica de nuestra muestra, aunque en la literatura hay varios estudios que documentan que la situación socioeconómica repercute en el desarrollo neurocognitivo (Bradley RH, 1994; Brooks-Gunn J, 1996; Karmiloff-Smith A, 2012); nosotros no hemos encontrados diferencias en todos los índices evaluados. Sólo hemos obtenido una correlación positiva entre la puntuación de comprensión verbal del estudio neurocognitivo y el nivel socioeconómico, es decir, mejores resultados en comprensión verbal a mayor nivel socioeconómico.

Queremos destacar que en el comparativo del estudio neurocognitivo y la CVRS, se ha obtenido una correlación positiva entre la comprensión verbal y las dimensiones satisfacción y la dimensión funciones. Nuestra explicación al respecto es que un mejor rendimiento académico (valorado en la dimensión funciones) condiciona un mejor razonamiento y adquisición de conceptos, que son los parámetros neurocognitivos valorados en el índice de comprensión verbal.

Respecto al comparativo de la CVRS con el nivel socioeconómico queremos destacar que se ha obtenido una correlación significativa en esta asociación entre el rendimiento académico (valorado en la dimensión funciones) y el nivel socioeconómico. Nuestra explicación es que una mejor situación socioeconómica repercute en la valoración de la CVRS en el ámbito de rendimiento académico.

Así pues, en nuestra cohorte de niños infectados por VIH se asocia un mejor estado socioeconómico a mayor razonamiento y adquisición de conceptos, valorado en el ítem comprensión verbal. Además, un mejor estado socioeconómico se asocia a una mejor percepción de salud en cuanto al rendimiento académico.

## 2.6. Funcionamiento cognitivo y calidad de vida en niños que han desarrollado encefalopatía

Al estudiar el funcionamiento cognitivo de los niños que han desarrollado encefalopatía, se ha observado una gran variabilidad en este grupo, pero no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en la valoración neurocognitiva. Cabe destacar que el grupo de niños con encefalopatía asociada al VIH, representa una décima parte del total. Si comparamos este porcentaje con lo publicado en la literatura el grupo de Shanbhag y colaboradores encuentran una prevalencia de encefalopatía del 18% en los niños nacidos después del año 1996 (Shanbhag MC, 2005). En cambio un estudio retrospectivo realizado en España refleja una disminución de la incidencia de encefalopatía asociada al VIH del 9,3% al 1,5% (Sánchez-Ramón, 2003). Un estudio proveniente de una cohorte francesa de niños con infección perinatal por VIH reportó que 19% tenían afectado el Sistema Nervioso Central (SNC), mientras que el Estudio Colaborativo Europeo (ECS) reportó una frecuencia de signos neurológicos severos en niños infectados de 13%. Esta cifra se elevó hasta 31% en niños con diagnóstico de SIDA (Aylward 1992).

Respecto a la calidad de vida, se han encontrado puntuaciones menores en los niños con encefalopatía estática en la dimensión amigos que también han sido significativas en la valoración por parte de padres/cuidadores.

Así pues, respecto a los pacientes que han presentado encefalopatía podemos concluir que no han presentado peor desarrollo neurocognitivo pero sí peor valoración de CVRS en la dimensión amigos en aquellos con encefalopatía estática.

## 2.7. Comparativo del estudio neurocognitivo y la CVRS

Respecto a los pacientes de nuestra cohorte que han presentado alteraciones neurocognitivas y su calidad de vida, queremos citar que se ha encontrado una correlación positiva entre la puntuación del ítem comprensión verbal y las dimensiones satisfacción y funciones del test de CVRS en la evaluación por los padres/cuidadores. Nuestra explicación al respecto es que un peor funcionamiento neurocognitivo en el área de razonamiento y adquisición de conceptos, repercute en la percepción de calidad de vida evaluada por los cuidadores con un predominio en las áreas de satisfacción con la propia salud y la autoestima y el rendimiento académico.

Queremos comentar que nuestra explicación al hecho de haber encontrado estas alteraciones en la CVRS únicamente cuando ésta ha sido valorada por los padres/cuidadores, es que son los convivientes de los niños infectados por VIH los más conscientes de las limitaciones que producen estas alteraciones neurocognitivas en las actividades de la vida diaria y en la salud percibida.

Así pues, respecto a los pacientes que presentan alteraciones neurocognitivas y la percepción de calidad de vida, reportamos peores resultados de CVRS en la valoración por los padres/cuidadores de niños con alteración neurocognitiva a nivel de razonamiento y adquisición de conceptos.

## **2.8. Repercusión del tratamiento antirretroviral en el funcionamiento neurocognitivo y la calidad de vida de los pacientes con infección VIH**

En nuestra cohorte de niños, al estudiar si los pacientes reciben o no tratamiento antirretroviral (TAR) en el momento actual, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados del estudio neurocognitivo de los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral en el momento actual y aquellos que no reciben tratamiento. Aunque se han encontrado puntuaciones mayores en todos estos índices, con resultados que no son estadísticamente significativos, en los pacientes que no reciben tratamiento.

Estos resultados concuerdan con varios estudios realizados hasta la fecha sobre el impacto del TAR sobre las funciones cognitivas. Koekkoek y colaboradores evaluaron el funcionamiento psicomotor en 3 grupos de pacientes con infección VIH con 12 meses de seguimiento. Un grupo nunca había recibido TAR y comenzaron TARGA al inicio del estudio, el segundo grupo no recibía tratamiento antirretroviral y el tercer grupo estaba en tratamiento con TARGA desde el inicio del estudio. En este estudio observaron que tras 12 meses de seguimiento no se había observado ningún beneficio en el funcionamiento psicomotor. Además constataron un deterioro significativo en el funcionamiento psicomotor en todos los grupos estudiados (Koekkoek S, 2006). También ha sido descrito por otros autores que la actividad motora de estos pacientes continúa deteriorándose a pesar de tratamientos efectivos con TARGA (Von Giesen HJ, 2003). Otros autores han descrito que el deterioro de las funciones motrices de estos pacientes es progresivo y podrían convertirse en un factor de riesgo de progresión de la enfermedad por VIH (Pearson DA, 2000).

Varios autores han descrito una reducción del riesgo y la gravedad del cuadro de encefalopatía y las manifestaciones neurológicas asociadas al VIH (Chiriboga MD, 2005; Heidari S, 2012). En cuanto al coeficiente intelectual hay autores que han descrito mejoría en el CIT tras la introducción del TARGA (Shanbhag MC, 2005; McCoig C, 2012). También otros autores han escrito estabilidad en el funcionamiento cognitivo (Hazra R, 2007). Esto sugiere un posible efecto protector del TARGA. Por otro lado, Jeremy y colaboradores no han encontrado mejoría en el funcionamiento cognitivo global tras casi 12 meses de tratamiento (Jeremy RJ, 2005).

Así pues, nuestros resultados sugieren que la propia progresión de la enfermedad VIH podría ser la responsable de la alteración de las funciones cognitivas de estos pacientes. No obstante las terapias combinadas podrían tener un efecto protector en el desarrollo neurocognitivo de estos pacientes.

Por otro lado, en nuestra muestra de niños y adolescentes infectados por VIH no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al relacionar el inicio precoz de tratamiento antirretroviral y el tipo de inicio de tratamiento con la valoración neurocognitiva. En el comparativo de las puntuaciones del estudio neurocognitivo y el tratamiento con TARGA precoz se han encontrado puntuaciones mayores en todos los índices valorados, presentando diferencias estadísticamente significativas los índices de coeficiente intelectual ( $p$  marginal) y de memoria de trabajo. Nuestra explicación al respecto es como el inicio precoz de TARGA se asocia a un mejor funcionamiento cognitivo. No hemos encontrado en la literatura estudios que evalúen el funcionamiento ejecutivo y su relación con el tratamiento antirretroviral de inicio, con el fin de contrastar nuestros resultados.

Respecto a la calidad de vida, queremos destacar unas mejores puntuaciones en las dimensiones resistencia, riesgos y funciones en los niños que se han beneficiado de un tratamiento precoz (antes de los 3 meses de edad). Estos resultados coinciden con lo publicado en la literatura donde se ha descrito un mejor funcionamiento cognitivo, con una importante reducción de la progresión a SIDA, en pacientes que se han beneficiado de un tratamiento precoz (ECS, Goetghebuer, 2005). Queremos destacar que no hemos encontrado asociación entre el inicio precoz de TARGA y la valoración de CVRS.

Queremos comentar como respecto al tratamiento antirretroviral actual se han obtenido mejores puntuaciones en la CVRS en aquellos pacientes que reciben tratamiento con TARGA sin inhibidores de la proteasa, siendo estos resultados significativos en las dimensiones funciones y vida familiar y tiempo libre. Nuestra explicación es como los

pacientes que se benefician de tratamiento con TARGA sin inhibidores de la proteasa presentan una mejor valoración de calidad de vida sobre todo en la valoración del rendimiento académico y la vida familiar.

## **2.9. Comparativo de las variables sociodemográficas con el funcionamiento neurocognitivo y la calidad de vida**

Respecto al núcleo familiar, queremos citar que no hemos obtenido diferencias en el funcionamiento neurocognitivo entre aquellos niños que conviven con su familia y aquellos que no. En el estudio de la CVRS tampoco se han obtenido diferencias en el comparativo del núcleo familiar. Estos resultados son dispares a los descritos en la literatura donde se ha relacionado el ambiente familiar con un mejor funcionamiento cognitivo (Jeremy, 2005; Coscia, 2012). A pesar de nuestros resultados obtenidos, nosotros continuamos pensando que el ambiente familiar estructurado es un determinante del desarrollo de estos niños y nuestra explicación al respecto es que posiblemente los niños que han convivido con su familia han presentado, debido a las características socioambientales presentes en adultos infectados por VIH, un ambiente familiar más desestructurado.

Respecto al nivel de estudios, queremos destacar un mejor funcionamiento cognitivo en el comparativo con el nivel académico, de manera que los niños que no han repetido curso han presentado un mejor funcionamiento cognitivo. En el estudio de CVRS no se han obtenido diferencias.

## **2.10. Repercusión del conocimiento de la enfermedad y el funcionamiento neurocognitivo y calidad de vida**

Queremos citar que en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias en el funcionamiento cognitivo al comparar los niños que conocen su patología con aquellos que no la conocen.

En cuanto a las diferencias en la CVRS respecto al conocimiento o no de la patología nos gustaría citar que no hemos encontrado diferencias significativas al estudiar esta asociación. Estos resultados coinciden con los descritos en la literatura por Butler y colaboradores que han estudiado el impacto de la divulgación de la infección VIH en la calidad de vida relacionada con la salud en una muestra de niños y adolescentes infectados

por VIH. Ellos estudiaron seis variables de calidad de vida, utilizando “The General Health Assessment for Children (GHAC)”;

incluyen percepción de salud general, estado físico y función social entre otras. La edad media al conocimiento de la enfermedad fue los 11 años, lo cual coincide con nuestro estudio. La puntuación global de la calidad de vida no era significativamente diferente en los niños que tardaron más en conocer su enfermedad, con lo que dichos autores concluyen diciendo que el conocimiento más precoz de la enfermedad, como ha pasado en los últimos años, no afecta de manera significativa en la calidad de vida relacionada con la salud (Butler, 2009).

### **2.11. Repercusión de los efectos secundarios del tratamiento antirretroviral y el funcionamiento neurocognitivo y la calidad de vida**

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentan síndrome de redistribución de la grasa corporal y la valoración del estudio neurocognitivo. Se han obtenido puntuaciones muy similares en ambos grupos.

Respecto al estudio de CVRS queremos destacar una mejor valoración en las dimensiones satisfacción que evalúa la satisfacción con la propia salud y la autoestima y la dimensión resistencia que evalúa los factores protectores contra futuros problemas de salud, en aquellos pacientes que no han presentado síndrome de redistribución de la grasa corporal, al ser evaluada por los padres/progenitores. Así pues, la presencia de efectos secundarios al tratamiento antirretroviral influye negativamente en la percepción de calidad de vida por los padres/cuidadores. Queremos destacar que nos ha llamado la atención no encontrar estas diferencias cuando la CVRS ha sido valorada por los propios pacientes debido a que nosotros continuamos pensando que la presencia de síndrome de redistribución de la grasa corporal afecta a la percepción de la imagen corporal y secundariamente a la percepción de la calidad de vida.

Respecto a la presencia de síndrome metabólico queremos destacar que no hemos obtenido asociación entre las alteraciones metabólicas y el funcionamiento cognitivo y la calidad de vida. Estos resultados difieren de lo publicado en la literatura donde se ha asociado un mejor control metabólico con mejor progresión de la enfermedad y por lo tanto con un mejor funcionamiento cognitivo (CoRISpe, 2012).

## **VII. Conclusiones**



- El número de madres infectadas por el VIH consumidoras de sustancias de abuso fue cercano al 60% (12,9% alcohol, 5,7% cocaína y 38,6% heroína, con 47,1% de fumadoras).
- Un 20% de nuestra población estudiada presentó síndrome de abstinencia a drogas durante el periodo neonatal.
- En relación a la prematuridad no hemos encontrado una mayor prevalencia que en la población general, pero sí de bajo peso para la edad gestacional.
- Predomina el sexo femenino, una edad media cercana a la adolescencia, mayoría de población autóctona, de clase social medio-alta y toda la muestra está escolarizada.
- La mayor parte de nuestros niños viven con su familia, habiendo disminuido el número de niños institucionalizados.
- La edad media al diagnóstico de la infección VIH fue de 20 meses y la mayor parte debutó con sintomatología leve y sin alteraciones inmunológicas (Estadio A1, de los CDC) y la media de tiempo hasta el inicio de la sintomatología, después del diagnóstico fueron 10 meses.
- Un 10% de nuestra de los niños estudiado presento clínica diagnóstica de encefalopatía asociada a la infección VIH.
- En el momento de la evaluación un 90% de los pacientes estaba recibiendo tratamiento antirretroviral combinado (TARGA), siendo el régimen que incluía inhibidores de la proteasa el más frecuente. Ninguno de los pacientes presentaba inmunodepresión y aquellos que estaban recibiendo tratamiento tenían control completo de la replicación viral (Carga viral VIH no detectable).
- La mitad de los pacientes presentan un CIT<80 con afectación global de las funciones cognitivas específicas evaluadas.
- La afectación del SNC de los pacientes infectados ha cambiado también en la población pediátrica, predominado en la actualidad y en la población estudiada las alteraciones neurocognitivas.
- En relación a la CVRS, los pacientes de edad inferior a 11 años presentaron puntuaciones inferiores en los tests de CVRS en el área de limitación de actividades y síntomas físicos y psicológicos y en el rendimiento académico. La autoestima, satisfacción con la propia salud, factores protectores contra futuros problemas de salud y comportamientos y conductas que potencialmente atentan contra la salud del niño estarían conservados en esta población. Por el contrario los mayores de 11

años presentaron alteraciones en todas las dimensiones estudiadas. Los padres y cuidadores de los pacientes tienen una peor percepción de la calidad de vida relacionada con la salud que los pacientes estudiados. En la valoración de la CVRS por parte de padres/cuidadores, la percepción de riesgo está muy afectada en esta muestra de pacientes.

- Los niños/adolescentes expuestos a drogas/tóxicos durante el embarazo presentaron una mayor alteración del funcionamiento neurocognitivo global.
- La exposición del niño a drogas también se ha asociado con peores puntuaciones en algunas de las dimensiones de la CVRS.
- Se ha asociado el consumo de alcohol durante la gestación con un peor rendimiento académico.
- Los niños/adolescentes infectados con pobre control virológico tienen mayor riesgo de presentar alteración en el CIT.
- Los pacientes con un buen control de la infección VIH (control de la replicación viral, ausencia de manifestaciones clínicas y alteración de la inmunidad) tienen una mejor percepción de la calidad de vida.
- Los niños/adolescentes con criterios de encefalopatía asociada al VIH, no presentaron una mayor afectación del funcionamiento neurocognitivo en relación a los que no presentaron encefalopatía.
- El tipo de tratamiento antirretroviral no ha influido en el perfil neurocognitivo de nuestra muestra.
- La presencia de efectos secundarios de la medicación antirretroviral no se ha asociado con peores resultados del estudio neurocognitivo ni en el de la CVRS. La presencia de efectos secundarios al tratamiento antirretroviral influye negativamente en la percepción de calidad de vida, cuando ésta es valorada por los padres/cuidadores.
- El conocimiento de la enfermedad VIH no se ha asociado con peores resultados neurocognitivos ni en peores resultados de CVRS.
- La presencia de alteraciones neurocognitivas en el ámbito del razonamiento y adquisición de conceptos se asocia con la percepción de salud en la valoración de los padres/cuidadores.

## VIII. Bibliografía



Abubakar A, Van Baar A, Van de Vijver F J R, Holding P, Newton C R J. Pediatric HIV and neurodevelopment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2008;13(7):880-7.

Ailward EH, Butz AM, Hutton n, Joyner ML, Wogelhut JW. Cognitive and motor development in infants at risk for human immunodeficiency virus. *Am j Dis Child*. 1992;146:218-22.

Alimenti A, Forbes JC, Oberlander TF, et al. A prospective controlled study of neurodevelopment in HIV-uninfected children exposed to combination antiretroviral drugs in pregnancy. *Pediatrics*. 2006;118(4).

Ances BM, Roc AC, Korczykowski M, Wolf RL, Kolson DL. Combination antiretroviral therapy modulates the blood oxygen level dependent amplitude in human immunodeficiency virus seropositive patients. *J Neurovirol*. 2008;14(5):418-24.

Andiman WA. Medical management of the pregnant woman infected with HIV-1 and her child. *Sem Perinatol*. 1998; 22: 72-86.

Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789-99.

Antonio Mur Sierra, Fina Díaz, Esperanza Castejón, María Angeles López-Vilchez, Gemma Sanjuán, Itziar Martín, Ramón Carreras. Repercusión neonatal de la inmigración: comparación de los periodos 2003-2004 y 2007-2008. *Medicina clínica* Vol. 135, Nº. 12, 2010, 135(12): 537-542.

Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol*. 2008;214(2):231-41.

Aylward EH, Butz AM, Hutton N, et al. Cognitive and motor development in infants at risk for human immunodeficiency virus. *Am J Dis Child*. 1992;146:218-222.

Aylward EH, Butz AM, Hutton N, Joyner ML, Vogelhut JW. Cognitive and motor development in infants at risk for human immunodeficiency virus. *Am J Disease of Child.* 1992;146: 218-22.

Bagenda D, Nassali A, Kalyesubula I, Sherman B, Drotar D, Boivin M J, et al. Health, neurologic, and cognitive status of HIV-infected, long-surviving, and antiretroviralnaive Ugandan children. *Pediatrics.* 2006;117:729-40.

Baillieu N, Potterton J. The extent of delay of language, motor and cognitive development in HIV-positive infants. *Journal of Neurologic Physical Therapy.* 2008; 32(3):118-121.

Balestra P, Tozzi V, Zaccarelli M, Libertone R, Cataldo G, Liuzzi G et al. Prevalence and risk factors for HIV associated neurocognitive disorders (HAND), 1996 to 2010: results from an servational cohort. 6th IAS Conference no HIV pathogenesis and treatment. Rome 2011; stract n° MOAB0103.

Bauer CR. Perinatal effects of prenatal drug exposure. Neonatal aspects. *Clin Perinatol.* 1999 Mar;26(1):87-106.

Becker JT, Kingsley L, Mullen J, Cohen B, Martin E, Miller EN, et al. Vascular risk factors, HIV serostatus, and cognitive dysfunction in gay and bisexual men. *Neurology.* 2009;1292-9.

Becker JT, Dew MA, Aizenstein HJ, Lopez OL, Morrow L, Saxton J, Tárraga L. A pilot study of the effects of internet-based cognitive stimulation on neuropsychological function in HIV disease. *Disabil Rehabil.* 2012 Mar 30. [Epub ahead of print].

Belman AL. Neurologic syndromes. *Ann. N. Y. Acad.* 1993; Sci. 693:10722.

Belman AL., Lantos G, Horoupian D, Novick B, Wisnia A, Ultmann M. Basal ganglionic calcifications in patients with AIDS. *Neurology.*1995, 35(Suppl 1):S308.

Belman AL, Diamond G, Dickson D, Horoupian D, Llena J, Santos G, et al. Pediatric acquired immunodeficiency syndrome: neurologic syndromes. *Am J Dis Child.* 1988;142:29-35.

Belman AL. HIV-1 infection and AIDS. *Neurol Clin.* 2002; 20: 983-1001.

Belman AL. Neurologic syndromes associated with symptomatic human immunodeficiency virus infection in infants and children. In: Kozlowski PB, Snider DA, Vietze PM, Wisniewski HM, eds. *Brain in pediatric AIDS.* Basel, Switzerland: Karger;1990:45-64.

Belman AL. Pediatric neuro-aids. *Neuroimaging Clin N Am.* 1997;7:593-613.

Bisiacchi PS, Suppiej A, Iavarone A. Neuropsychological evaluation of neurologically asymptomatic HIV-infection children. *Brain Cogn.* 2000;43:49-52.

Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firsirotu G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet.* 1999; 354: 1084-9.

Blanco JJ, Garcia JS, Cerezo JG, de Rivera JM, Anaya PM, Raya PG, et al. Endothelial function in HIV-infected patients with low or mild cardiovascular risk. *J antimicrob Chemother.* 2006;58(1):133-9.

Boivin MJ, Green SD, Davies AG, et al. A preliminary evaluation of the cognitive and motor effects of pediatric HIV infection in Zairian children. *Health Psychol.* 1995;14:13-21.

Boivin MJ, Busman RA, Parikh SM, Bangirana P, Page CF, Opoka RO, Giordani B. A pilot study of the neuropsychological benefits of computerized cognitive rehabilitation in Ugandan children with HIV. *Neuropsychology.* 2010 Sep;24(5):667.

Boletín del centro de documentación e información. Delegación del gobierno para el Plan Nacional sobre drogas. N° 53, febrero 2014. Disponible en <http://www.pnsd.msssi.gob.es>.

Boyd-Franklin N, Aleman J, del C, Jean-Gilles MM, Lewis SY. Cultural sensitivity and competence: African-American, Latino, and Haitian families with HIV/AIDS. In: Boyd-Franklin N, Steiner GL, Boland MG, editors. Children, families and HIV/AIDS: psychosocial and therapeutic issues. New York: Guilford Press. 1995: 53.77.

Brady MT, Oleske JM, Williams PL, Elgie C, Mofenson LM, Dankner WM, et al. Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1- infected children during the HAART era. JAIDS. 2010;53:86-94.

Brinkman K, Hadewych JM, Burger DM, Smetink JAM, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. AIDS. 1998; 12: 1735-44.

Brogly S, Williams P, Seage GR, et al. In utero nucleotide reverse transcriptase inhibitor exposure and cancer in HIV-uninfected children : an update from the pediatric AIDS clinical trials group 219 and 219c cohorts. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;41(4):535-536.

Brouwers P, DeCarli C, Civitello L, et al. Correlation between computed tomographic brain scan abnormalities and neuropsychological function in children with symptomatic human immunodeficiency virus disease. Arch Neurol. 1995;52:39-44

Brouwers P, DeCarli C, Civitello L, Moss H, Wolters P, Pizzo P. Correlation between computed tomographic brain scan abnormalities and neuropsychological function in children with symptomatic human immunodeficiency virus disease. Arch Neurol. 1995;52:39-44.

Brouwers P, DeCarli C, Heyes MP, Moss HA, Wolters PL, Tudor Williams Gm, et al. Neurobehavioral manifestations of symptomatic HIV-1 disease in children: can nutritional factors play a role? *J Nutr.* 1996;126:2651-62.

Brouwers P, Heyes MD, Moss HA, Wolters PL, Poplack D, Markey S, et al. Quinolinic acid in the cerebrospinal fluid of children with symptomatic human immunodeficiency virus type-1 disease: relationships to clinical status and therapeutic response. *J Infect Dis.* 1993;168:1380-6.

Brouwers P, Moss H, Wolters P, Eddy J, Balis F, Poplack D G, et al. Effect of continuous infusion zidovudine therapy on neuropsychological functioning in children with symptomatic immunodeficiency virus infection. *J Pediatr.* 1990; 117: 980-5.

Brouwers P, Moss H, Wolters P, Schmith FA. Developmental deficits and behavioral change in pediatric AIDS. In Grant I, Martin A, eds *Neuropsychology of HIV infection.* 1994;310-38.

Brouwers P, Tudor-Williams G, Decarli C, et al. Relation between stage of disease and neurobehavioral measures in children with symptomatic HIV disease. *AIDS.* 1995;9:713-720.

Brouwers P, Van der Vlugt, Moss H, et al. White matter changes on CT brain scan are associated with neurobehavioral dysfunction in children with symptomatic HIV disease. *Child Neuropsychol.* 1995;1:93-105

Brown Lk. and Lourie KJ. Children and adolescents living with HIV and AIDS: a review. *J Child Psychol Psychiatry.* 2000; 41(1):81-96.

Bulterys M, Nesheim S, Abrams EJ, Palumbo P, Farley J, et al. Lack of evidence of mitochondrial dysfunction in the offspring of HIV-infected women. Retrospective review of perinatal exposure to antiretroviral drugs in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 918: 212-21.

Bunders MJ, Bekker V, Scherphier HJ, et al. haematological parameters of HIV-1 uninfected infants born to HIV-1 infected mothers. *Acta Paediatr.* 2005; 94(11): 1571.1577.

Burdo TH, Soulas C, Orzechowski K, Button J, Krishnan A, Sugimoto C, et al. Increased monocyte turnover from bone marrow correlates with severity of SIV encephalitis and CD163 levels in plasma. *PloS pathog.* 2010; 6(4): e1000842.

Byrne MW, Honig J. *Qual Life Res.* 2005; 14: 1769-74.

Calamandrei G, Venerosi A, Branchi I, Chiarotti F, Verdina A, Bucci F, et al. Effects of prenatal AZT on mouse neurobehavioral development and passive avoidance learning. *Neurotoxicol Teratol.* 1999; 21: 29-40.

Calamandrei G, Venerosi A, Branchi I, Valanzano A, Puopolo M, Alleva E. Neurobehavioral effects of prenatal lamivudine (3TC) exposure in preweaning mice. *Neurotoxicol Teratol.* 1999; 21: 365-73.

Calamandrei G, Venerosi A, Branchi I, Valanzano A, Puopolo M, Alleva E. Prenatal exposure to anti-HIV drugs, long-term neurobehavioral effects of lamivudine (3TC) in CD-1 mice. *Neurotoxicol Teratol.* 2000; 22: 369-79.

Calitri C, Gabiano C, Galli L, Chiappini E, Giaquinto C, Buffolano W, Genovese O, Esposito S, Bernardi S, De Martino M, Tovo PA; Italian Register for HIV Infection in Children. The second generation of HIV-1 vertically exposed infants: a case series from the Italian Register for paediatric HIV infection. *BMC Infect Dis.* 2014 May 20;14(1):277.

Cattie J.E., Doyle K., Weber E., Grant I., Woods S.P.; HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. Planning deficits in HIV-associated neurocognitive disorders: component processes, cognitive correlates, and implications for everyday functioning. *J Clin Neuropsychol.* 2012, 34(9): 906-18.

Cecchini D1, Martinez M, Astarita V, Nieto C, Giesolauro R, Rodriguez C. Prevention of vertical HIV-1 transmission in a tertiary care public hospital in Buenos Aires, Argentina. *Rev Panam Salud Publica*. 2011; 30(3): 189-95.

Centers for Disease Control and Prevention: Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 in the United States. *MMWR*. 1998, 47 (R-R-2): 1-30.

Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. HIV/AIDS surveillance report [cited 2013 Feb 11]. Available from:

<http://www.cdc.gov/hiv/surveillance/resources/reports/2002report/>.

Chadwick EG, Yoger R. Pediatric AIDS. *Pediatr Clin of North Am*. 1995; 42: 969-92.

Chamberlain MC. Pediatric AIDS: a longitudinal comparative MRI and CT brain imaging study. *J Child Neurology*. 1993; 8: 175–181.

Chase C, Vibbert M, Pelton SI, et al. Early neurodevelopmental growth in children with vertically transmitted human immunodeficiency virus infection. *Arch Pediatr Adolesc med*. 1995; 149: 850-855.

Chase C, Ware J, Hittelman J, Blasini I, Smith R, Llorente A, et al. Early cognitive and motor development among infants born to women infected with human immunodeficiency virus. Women and Infants Transmission Study Group. *Pediatrics*. 2000; 106: E25.

Chang Grace. Screening for Alcohol and Drug Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2014: 205–212.

Chase C, Ware J, Hittelman J, Blasini I, et al. Early cognitive and motor development among infants born to women infected with human immunodeficiency virus. Women and Infants Transmission Study Group. *Pediatrics*. 2000; 106(2).

Chernoff M, Nachman S, Williams P, Brouwers P, Heston J, Hodge J, et al. IMPAACT P1055 Study Team. Mental health treatment patterns in perinatally HIV-infected youth and controls. *Pediatrics*. 2009; 124: 627-36.

Ciccarelli N, Fabbiani M, Di Giambenedetto S, et al. Efavirenz associated with cognitive orders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients. *Neurology*. 2011; 76(16): 1403-9.

Clay D. Mental health and psychosocial issues in HIV care. *Lippincotts Prim Care Pract*. 2000; 4(1): 74-82.

Clifford DB. HIV-associated neurocognitive disease continues in the antiretroviral era. *Top HIV Med*. 2008; 16(2): 94-8.

Clifford DB, Mitike MT, Mekonnen Y, et al. Neurological evaluation of untreated human immunodeficiency virus infected adults in Ethiopia. *J Neurovirol*. 2007; 13: 67-72.

Condes E, Aguirrebengoa K, Dalmau D, Estrada JM, Force L, Górgolas M, et al. Validation of a questionnaire to estimate satisfaction with antiretroviral treatment: CESTA questionnaire. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23: 586-592.

Conners CK. Conner's Parent Rating Scale. Toronto, Ontario, Canada. Multi-Health Systems, Inc; 1989.

Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994; 331:1173-80.

Cooper ER, Charurat M, Burns D, Blattner W, Hoff R. Trends in antiretroviral therapy and mother-infant transmission of HIV. 1999. *J Acquired Immuno Deficiency Syndromes* 2000; 24: 45-7.

Coplan J, Contello KA, Cunningham CK, et al. Early language development in children exposed to or infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics*. 1999; 102(1).

Coplan J, Contello KA, Cunningham CK, Weiner LB, Dye T, Roberge L, et al. Early language development in children exposed to or infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics*. 1998; 102.

Coscia J M, Chistensen B K, Henry R, Wallston K, Radcliffe J, Rutstein R. Effects of home environment, socioeconomic status, and health status on cognitive functioning in children with HIV-1 Infection. *J Ped Psych*. 2001; 6: 321-9.

Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, et al. Lack of long-term effect of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV infected women. *JAMA*. 1999; 281: 151-7.

Culnane M, fowler MG, Lee SS, et al. 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*. 1999;281(12):151-157.

D'Arminio A, Sabin Ca, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, et al. Cardio and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *Aids*. 2004;18(13):1811-7.

Danstan Bagenda, Annette Nassali, Israel Kalyesubula, et al. Health, Neurologic, and Cognitive Status of HIV-Infected, Long-Surviving, and Antiretroviral-Naive Ugandan Children. *Pediatrics*. 2006; 117: 729-740.

De Carli C, Civitello LA, Brouwers P, Pizzo PA. The prevalence of computed axial tomographic abnormalities of the cerebrum in 100 consecutive children symptomatic with the human immunodeficiency virus. *Ann Neurol*. 1993; 34: 198-205.

Dewey J, Hana G, Russell T, Price J, McCaffrey D, Harezlak J, et al. Reliability and validity of MRI-based automated volumetry software relative to auto-assisted manual

measurement of subcortical structures in HIV-infected patients from a multisite study. *Neuroimage*. 2010; 51(4): 1334-44.

Diamond GW, Gurdin P, Wiznia AA, et al. Effects of congenital HIV infection on neurodevelopmental status of babies in foster care. *Dev Med Child Neurol*. 1990; 32: 999-1105.

Dickson DW, Belman AL, Park YD, Wiley C, Horopian DS, Llana J, et al. Central nervous system pathology in pediatric aids: an autopsy study. *APMIS*. 1989; 8 (suppl): 40-57.

Domek GJ. Facing adolescence and adulthood: the importance of mental health care in the global pediatric AIDS epidemic. *J Dev Behav Pediatr*. 2009; 30(2):147 50.

Donenberg GR, Paikoff R, Pequegnat W. Introduction to the special section on families, youth, and HIV: family-based intervention studies. *J Pediatr Psychol*. 2006; 31: 869-873.

Drotar D, Olness K, Wiznitzer M, Guay L, Marum L, Svilar G, et al. Neurodevelopmental outcomes of Ugandan infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatrics*. 2000; 100(1).

Drotar D, Olness K, Wiznizer M, Guay L, Marum L, Svilar G, et al. Neurodevelopmental outcomes of Ugandan infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatrics*. 1997; 100: 5-11.

Drotar D, Olness K, Wiznizer M, Schatschneider C, Marum L, Guay L, et al. Neurodevelopmental outcomes of Ugandan infants with HIV infection: an application of growth curve analysis. *Health psychol*. 1999; 18: 114-21.

Echeverría LJ. Drogas en el embarazo y morbilidad neonatal. *An Pediatr*. 2003; 58(6): 519-22.

Ezechi OC1, Gab-Okafor CV, Oladele DA, Kalejaiye OO, Oke BO, Ohwodo HO, Adu RA, Ekama SO, Musa Z, Onwujekwe DI, David AN, Ujah IA. Pregnancy, obstetric and neonatal outcomes in HIV positive Nigerian women. *Afr J Reprod Health*. 2013 Sep; 17(3): 160-8.

Ellis R, Langford D, Masliah E. HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuronal injury and repair. *Nat Rev Neurosci*. 2007; 8(1): 33-44.

Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011; 25(14): 1747-51.

Ellis JR, Calero P and Stockin MD. HIV infection and the central nervous system: a primer. *europsychol Rev*. 2009; 19 (2): 144-151.

Englund JA; Baker CJ, Raskino C, McKinney RE, Lifschitz MH, Petrie B, et al. Clinical and laboratory characteristics of a large cohort of symptomatic human immunodeficiency virus-infected infants and children. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15: 1025-36.

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

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

Epstein LG, Gelbard HA. HIV-1 induced neuronal injury in the developing brain. *J Leukov Biol*. 1999; 65: 453-7.

Evans GW. The environment of childhood poverty. *Am Psychol*. 2004;59:77–92.

Fair C, Wiener L, Zadeh S, Albright J, Mellins CA, Mancilla M, et al. Reproductive health decision-making in perinatally HIV-infected adolescents and young adults. *Matern Child Health J.* 2012 (published on-line 27 June 2012).

Figuroa-Medrano LP, Ávila-Figueroa C. Alteraciones del desarrollo neurológico en niños nacidos de madres con VIH. *Perinatol Reprod Hum.* 2004; Vol 18(2): 149-155.

Fowler MG. Pediatric HIV infection: neurologic and neuropsychologic findings. *Acta Paediatr.* 1994; 400(suppl): 59–62.

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

Freeman M. Patel V, Collins P Y, Bertolote J. Integrating mental health in global initiatives for HIV/AIDS. *Br J Psych.* 2005; 187: 1-3.

Fundarò C., Miccinesi N., Figliola Baldieri N, Genovese O. et al. Cognitive impairment in School-Age Children with Asymptomatic HIV infections. *AIDS PATIENTS CARE and STDs.* 1998, Volume 12, Number 2.

Gadow KD, Angelidou K, Chernoff M, Williams PL, Heston J, Hodge J, et al. Longitudinal study of emerging mental health concerns in youth perinatally infected with HIV and peer comparisons. *J Dev Behav Pediatr.* 2012; 33(6): 456-68.

Gewirtz A, Gossart-Walker S. Home-based treatment for children and families affected by HIV and AIDS. Dealing with stigma, secrecy, disclosure, and loss. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2000 Apr; 9(2):313-30.

Gisslen M, Hagberg L, Brew BJ, Cinque P, Price RW, Rosengren L. Elevated cerebrospinal fluid neurofilament light protein concentrations predict the development of AIDS dementia complex. *J Infect Dis.* 2007;195(12):1774-8.

Goetghebuer T1, Haelterman E, Le Chenadec J, Dollfus C, Gibb D, Judd A, Green H, Galli L, Ramos JT, Giaquinto C, Warszawski J, Levy J; European Infant Collaboration group. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS*. 2009; 23(5): 597-604.

Gómez M.I., Jiménez de Ory S., Fortuny C. y col. Cohorte Nacional (Española) de Niños infectados por VIH-1 (CoRISpe). Primeros resultados. En prensa.

Gonzalez E, Rovin BH, Sen L, et al. HIV-1 infection and AIDS dementia are influenced by a mutant MCP-1 allele linked to increased monocyte infiltration of tissues and MCP-1 levels. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 13795-13800.

Gortmaker SL, Walker DK, Weitzman M, Sobol AM. Chronic conditions, socioeconomic risks and behavioral problems in children and adolescents. *Pediatrics*. 1990; 85(3): 267-76.

Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan nacional sobre el Sida (SPNS). Documento de consenso de GeSIDA y de la SPNS sobre trastornos neurocognitivos y VIH. Enero 2013.

Guía del adolescente con infección por el VIH. Plan nacional sobre el SIDA del MSC, 2008).

Guidelines for use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. United States Agosto 8, 2001. Disponible en: <http://www.hivatis.org>.

Giunta B, Ehrhart J, Obregon DF, et al. Antiretroviral medications disrupt microglial phagocytosis of  $\beta$ -amyloid and increase its production by neurons: implications for HIV-associated neurocognitive disorders. *Mol Brain*. 2011; 4(1): 23.

Gupta JD, Satishchandra P, Gopukumar K, Wilkie F, Waldrop-Valverde D, Ellis R, et al. Neuropsychological deficits in human immunodeficiency virus type 1 clade C seropositive adults from South India. *J Neurovirol.* 2007; 13(3): 195-202.

Hamburg BA. Life skills training: preventive interventions for Young adolescents. Carnegie Council on Adolescent Development: working papers. New York: Carnegie Corporation; 1990.

Hans SL. Studies of prenatal exposure to drugs: focusing on parental care of children. *Neurotoxicol Teratol.* 2002;24:329–337.

Hauser ST. Understanding resilient outcomes: adolescent lives across time and generations. *J Res Adolesc.* 1999; 9(1): 1-24.

Havens J, Whtaker A, Feldman J, Alvarado L, Ehrhardt A. A controlled study of cognitive and language function in school-age HIV-infected children. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 693: 249-51.

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

Heaton RK, Clifford D, Franklin DR et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in e era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology.* 2010; 75: 2087–2096.

Heidari S, Mofenson LM, Hobbs CV, Cotton MF, Marlink R, Katabira E. Unresolved antiretroviral management issues in HIV-infected children. *JAIDS.* 2012; 59: 161-9.

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

Hirschfeld S, Moss H, Dragisic K, Smith W, Pizzo PA. Pain in pediatric human immunodeficiency virus infection: Incidence and characteristics in a single-institution pilot study. *Pediatrics*. 1996; 98: 449-52.

Hittelman J. Neurodevelopmental aspects in HIV infection. In: Kozlowski PB, Snider DA, Vietze PM, eds. *Brain in Pediatric AIDS*. 1990: 64-71.

HIV and other sexually transmitted infections in the United Kingdom, 2006.

Hoare J, Fouche JP, Spottiswoode B, Joska JA, Schoeman , Stein DJ, et al. White matter correlates of apathy in HIV-positive subjects: as diffusion tensor imaging study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010; 22(3):313-320.

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

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

Hunter S, Hinkle CD, Edidin JP. The neurobiology of executive functions. In: Hunter SJ, Sparrow EP, editors. *Executive function and dysfunction*. New York: Cambridge University Press; 2012. p. 37- 64

I Jen Pan, Hsiao ye Yi. Prevalence of Hospitalized Live Births Affected by Alcohol and Drugs and Parturient Women Diagnosed with Substance Abuse at Liveborn Delivery: United States, 1999–2008. *Matern Child Health J*. 2013; 17: 667–676.

Jeremy R J, Kim S, Nozyce M, Nachman S, McIntosh K, Pelton S I, et al. Neuropsychological functioning and viral load in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children. *Pediatrics*. 2005; 115: 380-387.

Joslin D. ed. *Invisible Caregivers: Older Adults Raising Children in the Wake of HIV/AIDS*. New York, NY: Columbia University Press; 2002.

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

Khanlou N, Moore DJ, Chana G, Cherner M, Lazzaretto D, Dawes S, et al. Increased frequency of alpha-synuclein in the substantia nigra in human immunodeficiency virus infection. *J Neurovirol*. 2009; 15(2): 131-8.

Kind C, Rudin C, Siegrist C-A, Wyler CA, Biedermann K, Lauper U, et al. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective cesarean section and zidovudine prophylaxis. *AIDS*. 1998; 12: 205-10.

Knobel H. Calidad de vida, satisfacción, adherencia y efectividad del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23: 579-580.

Koch S, Vocks-Hauck M, Henning S, Grosch-Wörner I. Cerebral symptoms in pre- or perinatally HIV- infected children. *Disch Med Wochenschr*. 1993; 118(13): 445-50.

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

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

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

Kollar K. Neurologic aspects of HIV infections: follow-up of pediatric patients. *Ideggyogy SZ.* 2003; 56(11-12): 397-404.

Kreitchmann R1, Li S, Melo V, Fernandes Coelho D, Watts D, Joao E, Coutinho C, Alarcon J, Siberry G. Predictors of adverse pregnancy outcomes in women infected with HIV in Latin America and the Caribbean: a cohort study. *BJOG.* 2014 Mar 7. doi: 10.1111/1471-0528.12680.

Laughton B, Cornell M, Boivin M, van Rie A. Neurodevelopment in perinatally HIV-infected children: a concern for adolescence. *J Int AIDS Soc,* 16: 18603. doi: 10.7448/IAS.16.1.18603.

Le Chenadec J, Mayaux M-J, Giuhenneuc-Jouyaux C, Blanche S, Enquete Perinatale Francaise Study Group. Perinatal antirretroviral treatment and hematopoiesis in HIV uninfected infants. *AIDS.* 2003; 17(14): 2053-2061.

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

Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol.* 2008; 65(1): 65-70.

Letendre S, Paulino AD, Rockenstein E, Adame A, Crews L, Cherner M, et al. Pathogenesis of hepatitis C virus coinfection in the brains of patients infected with HIV. *J Infect Dis.* 2007; 196(3): 361-70.

Levenson RL, Mellins CA, Zawadzki R, Kairam R, Stein Z. Cognitive assessment of human immunodeficiency virus-exposed children. *Am J Dis Child.* 1992; 146:1479-83.

Lindegren ML, Rhodes PH, Gordon L, et al. Drug safety during pregnancy and in infants : lack of mortality related to mitochondrial dysfunction among perinatally HIV-exposed children in pediatric HIV surveillance. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 918: 222-235.

Lindergren M, Rhodes P, Gordon L, Fleming P. Drug safety during pregnancy and in infants. Lack of mortality related to mitochondrial dysfunction among perinatally HIV-exposed children in pediatric HIV surveillance. *Ann NY Acad Sci.* 2000; 918: 222-35.

Lindsey J C, Malee K M, Brouwers P, Michael D, Hughes M D, for the PACTG 219C Study Team. Neurodevelopmental functioning in HIV-infected infants and young children before and after the introduction of protease inhibitor–based highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics.* 2007; 119: e681-93.

Links NL and Mason S. Stresses on grandparents and other relatives caring for children affected by HIV/AIDS. *Heath Soc Work.* 2004; 29(2): 127-36.

Llorente A, Brouwers P, Charurat M, Magder L, Malee K, Mellins C, et al. Women and infant transmission study group. Early neurodevelopment markers predictive of mortality in infants infected with HIV-1. *Dev Med Chil Neurol.* 2003; 45: 76-84.

Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin C, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. *AIDS.* 1998; 12: F241-7.

Loveland KA, Stehbens J. Early neurodevelopmental signs of HIV infection in children and adolescents. In: Kozlowski PB, Snider DA, Vietze PM, eds. *Brain in Pediatric AIDS.* 1990: 72-74.

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

Mahdavi S, Malyuta R, Semenenko I, Pilipenko T, Thorne C. Ukraine European Collaborative Study Group. Treatment and disease progression in a birth cohort of vertically HIV-1 infected children in Ukraine. *BMC Pediatrics*. 2010; 10: 85.

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

Malee KM, Tassiopoulos K, Huo Y, Siberry G, Williams PL, Hazra R, et al. Mental health functioning among children and adolescents with perinatal HIV infection and perinatal HIV exposure. *AIDS Care*. 2011; 23(12): 1533-44.

Manda KR, Banerjee A, Banks WA, et al. Highly active antiretroviral therapy drug combination induces oxidative stress and mitochondrial dysfunction in immortalized human od-brain barrier endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2011; 50(7): 801-10.

Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benifla JL, Delfraissy JF et al. Perinatal HIV-1 transmission-interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French perinatal cohort. *J Am Med Assoc*. 1998; 280: 55-60.

Mannheimer SB, Matts J, Telzak E, Chesney M, Child C, Wu AW, et al. Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. *AIDS Care*. 2005; 17: 10-22.

Marta Castro P, Yaquelin Martinez V, Ida Gonzalez N, Juana Velásquez A, Gladys Castillo L. Y Lizet Sánchez V. Evaluación neuropsicológica, factores psicosociales y co-morbilidad psiquiátrica en pacientes pediátricos infectados con el VIH. *Rev Chil Infect*. 2011; 28(3):248-254.

Martin SC. Cognitive Functioning in School-Aged Children with vertically acquired HIV Infection Being Treated with active antirretroviral therapy (HAART). *Dev Neuropsychol*. 2006;30(2):633-57.

Mc Coig C, Castrejón MM, De Suman O, Báez C, Redondo W, McClernon D, et al. Effect of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA. HIV resistance, and clinical manifestations of encephalopathy. *J Pediatr*. 2002; 141: 36-44.

Mellins C A, Smith R, O'Driscoll P, Magder L S, Brouwers P, Chase C, et al. High rates of behavioral problems in perinatally HIVinfected children are not linked to HIV disease. *Pediatrics*. 2003; 111: 384-93.

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

Mellins CA, Malee KM. Understanding the mental health of youth living with perinatal HIV infection: lessons learned and current challenges. *J Int AIDS Soc*. 2013; 16:185-93.

Milchell C.D. HIV-1 encephalopathy among perinatally infected children: Neuropathogenesis and response to highly active antiretroviral therapy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2006 ; 12 (3):219-22.

Millana-Cuevas LC, Portellano JA, Martinez-Arias R. neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-positive children. *Rev Neurol*. 2007; 44(6): 366-74.

Miller R. Anti-HIV therapy during pregnancy: Risk-benefit ratio. *Teratology*. 2000; 62: 288-90.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Vigilancia de SIDA en España (actualización 31 de Julio de 2013), Disponible en: <http://www.msc.es>.

Minkoff H, Augernbraun M. Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 176: 478-89.

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

Mintz M. Neurological and developmental problems in pediatric HIV infection. *J Nutr.* 1996; 126: 2663-76.

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

Mitchell WG, Nelson MD, Contant CF, et al. Effects of human immunodeficiency virus and immune status on magnetic resonance imaging of the brain in hemophilic subjects: results from the Hemophilia Growth and Development Study. *Pediatrics.* 1993; 91: 742-746.

Mofenson LM, Fowler MG. Interruption of materno-fetal transmission. *AIDS.* 1999; 13 (Suppl. A): S205-14.

Mofenson LM, Muder P. Safety of antiretroviral prophylaxis of perinatal transmission for HIV-infected pregnant women and their infants. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30(2):200-215.

Mofenson. Perinatal exposure to zidovudine- benefits and risks. *N Engl J Med.* 2000; 343: 803-5.

Mok JY, Ross A, Raab G, hamilton B, Gilkinson S, Johnstone FD. Maternal VIH and drug use: effect o n health and social morbidity. *Arch Dis Child.* 1996; 74: 210-4.

Moss HA, Brouwers P, Wolters PL, Wiener L, hersh S, Pizzo PA. The development of a Q-sort behavioral rating procedure for pediatric HIV patients, *J Pediatr Psychol.* 1994; 19: 27-46.

Moss HA, Wolters PL, Brouwers P, et al. Impairment of expressive behavior in pediatric HIV-infected patients with evidence of CNS disease. *J Pediatr Psychol.* 1996; 21: 379-400.

Moye J, Rich KC, Kalish LA. Natural history of somatic growth in infants born to women infected by human immunodeficiency virus. *J Pediatr.* 1996; 128(1): 58-69.

Msellati P, Lepage P, Hitimana D, Van Goethem C, Van de Perre P, Dabis Francois. Neurodevelopmental testing of children born to human immunodeficiency virus type I seropositive and seronegative mothers: A prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *Pediatrics.* 1993; 92: 843-8.

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

Muratori C, Mangino G, Affabris E, Federico M. Astrocytes contacting HIV-1-infected macrophages increase the release of CCL2 in response to the HIV-1-dependent enhancement of membrane-associated TNFalpha in macrophages. *Glia* 2010.

Murri R, Fantoni M, Del Borgo C, Visona R, Barracco A, Zambelli A, et al. Determinants of health-related quality of life in HIV-infected patients. *AIDS Care.* 2003; 15: 581-590.

Muñoz-Moreno, JA., Fumaz, CR., Ferrer, MJ., Avila, R., Prats, A., Guillamon, N., Negredo, E., Garolera, M., Clotet, B. Benefits of a Cognitive Rehabilitation Program on Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients. Preliminary Findings. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2007; 13 (1), Supplement S1: 19.

Muñoz-Moreno JA, Prats A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Negredo E, González-García M, Olmedo L, Pérez-Álvarez N, Garolera M, Clotet B, and the NEU Study Group. Prevalence of HIV-Related Neurocognitive Complications in Catalonia: Results from a

Cross-Sectional Multicenter Study. The 10th International Symposium on Neurovirology. 12-16 October. 2010, Milan, Italy. stract P126.

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

Nappi CM, McBride CK, Donenberg GR. HIV/AIDS communication among adolescents in psychiatric care and their parents. *J Fam Psychol.* 2007; 21: 637-644.

Naudé D, Pretorius R. Proposing an instructional framework for children with HIV/AIDS. *Br J Special Educ.* 2003; 30 (3): 138-43.

Navarro ML et al. A 572 Corispe, the spanish cohort of HIV-infected children: current situation. 30th Annual Meeting of the European Society For Paediatric Infectious Diseases, Thessaloniki, Greece, 2012.

Needlman R. Crecimiento y desarrollo. En: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. *Tratado de pediatría de Nelson.* Volumen I, 15ª ed., México: Mac Graw Hill-Interamericana; 1997.

Newell ML, Borja MC, Peckham C; European Collaborative Study. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. *Pediatrics.* 2003; 111: e52-60.

Nichols S.L., Montepiedra G., Farley J.J., Sirois P.A., Malee K., Kammerer B., Garvie P.A., Naar-King S.; PACTG P1042S Team. Cognitive, academic, and behavioral correlates of medication adherence in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. *J Dev Behav Pediatr.* 2011;33(4):298-308.

Nielsen K. Treating children for HIV and AIDS *GMHC Treat Issues* 1997; 11: 36-8. PMID: 11364655 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Nozyce M L, Lee S S, Wiznia A, Nachman S, Mofenson L M, Smith M E, et al. A behavioral and cognitive profile of clinically unstable HIV-infected children. *Pediatrics*. 2006; 117 (3): 763-70.

Nozyce M, Hittelman J, Muenz L, Durako SJ, Fischer ML, Willoughby A. Effect of perinatally acquired human immunodeficiency virus infection on neurodevelopment in children during the first two years of life. *Pediatrics*. 1994; 94: 883-91.

Nozyce M, Hittelman, Muenz L, Durako S, Fischer ML, Willoughby A. Effect of perinatally acquired human immunodeficiency virus infection on neurodevelopment in children during the first two years of life. *Pediatrics*. 1994; 94: 891-3.

Nozyce ML, Lee SS, Wiznia A, et al. A Behavioral and Cognitive Profile of Clinically Stable HIV-Infected Children. *Pediatrics*. 2006; 117: 763-770.

Organización Mundial de la Salud. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico CIE-10. España: Meditor; 1992.

Pacheco SE, McIntosh K, Lu M, Mofenson LM, et al. Effect of perinatal antiretroviral drug exposure on hematologic values in HIV uninfected children: an analysis of the Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis*. 2006; 194(8): 1089-1097.

Paige W, Marino M, Malee K, Brogly S, Hughes M, Mofenson L. neurodevelopment an in utero antiretroviral exposure of HIV-Exposed Uninfected Infants. *Pediatrics*. 2010; 125(2): 250-260.

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

Pearson DA, McGrath NM, Nozyce M, Nichols SL, Raskino C, Brouwers P, et al. Predicting HIV disease progression in children using measures of neuropsychological and neurological functioning. *Pediatrics*. 2000; 106(6).

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

Pizzo PA, Eddy J, Falloon J, Balis FM, Murphy RF, Moss H, et al. Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 1988; 319: 889-96.

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

Portellano JA, Millana LC. Aspectos neuropsicológicos del sida infantil. *Portibea*. 2000; 56: 14-9.

Price RW, Brew B, Distis J, et al. The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex *Science*. 1988; 239: 586–592.

Plotka J1, Narkowicz S, Polkowska Z, Biziuk M, Namieśnik J. Effects of addictive substances during pregnancy and infancy and their analysis in biological materials. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2014; 227: 55-77.

Public Health Service Task Force Recommendations for the use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women Infected with HIV-1 for Maternal Health and for Reducing Perinatal HIV-1 in the United States, August 30, 2002. Disponible en: <http://www.hivatis.org>.

Ramos JT, Fortuny C, de José MI, Gurbindo D, León JA, Mellado MJ, et al. Desarrollo de una nueva medida de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) para niños y adolescentes infectados por VIH: el Proyecto CAVISPE. III Congreso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Sitges (Barcelona), 2-4 marzo 2006.

Ramos JT, Gurbindo D, Asensi F, Fortuny C, León JA, Mellado MJ, et al. Developing a new Health-Related Quality of Life (HRQOL) questionnaire for children and adolescents with HIV Infection. The CAVISPE Project. 11th European AIDS Conference (EACS). Madrid, 2007.

Rao VR, Sass AR, Eugenin EA, Siddappa NB, Bimonte-Nelson H, Berman JW, et al. HIV-1 clade-specific differences in the induction of neuropathogenesis. *J Neurosci.* 2008; 28(40): 100010-6.

Raskino C, Pearson D, Baker CJ, Lifschitz MH, O'Donnell K, Mintz M, et al. Neurologic, neurocognitive, and brain growth outcomes in human immunodeficiency virus- infected children receiving different nucleoside antiretroviral regimens. *Pediatrics.* 1999; 104(3).

Raskino C, Pearson D, Baker CJ, Lifschitz MH, O'Donnell K, Mintz M, et al. Neurologic, neurocognitive, and brain growth outcomes in human immunodeficiency virus-infected children receiving different nucleoside antirretroviral regimenens. *Pediatrics.* 1999; 104: 32-41.

Reiff-Eldridge R, Heffner C, Ephross A, Tennis P, White A, Andrews E. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: A pharmaceutical commitment. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182(1 Pt 1): 159-63.

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

Rodríguez O. *Salud Mental Infanto-Juvenil.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005.

Roth J, Siegel R, Black S. Identifying the mental health needs of children living in families with AIDS or HIV infection. *Community Ment Health J.* 1994; 30(6): 581-93.

Rotheram-Borus MJ, Lee M, Lin YY, et al. Six-year intervention outcomes for adolescent children of parents with the human immunodeficiency virus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158(8): 742-8.

Rotheram-Borus MJ, Lester P, Wang PW, et al. Custody plans among parents living with human immunodeficiency virus infection. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158(4): 327-32.

Rotta NT, Silva C, Ohlweiler L, Lago I, Cabral R, Gonçalves F, Almeida AM, Khan R, Mello L, Ranzan J, Guedes F. Aids neurologic manifestations in childhood. *Rev neurol.* 1999; 29(4):319-22.

Rourke SB, Seta T, Rueda S et al. Cognitive rehabilitation in HIV/AIDS: a case study demonstrating the benefits of the Brain Fitness Program. Poster presentation at Canadian Association of HIV Research (CAHR) Conference, 2009.

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

Ruiz-Pérez I, Olry de Labry-Lima A, López-Ruz MA, del Arco-Jiménez A, Rodríguez-Baño J, Causse-Prados M, et al. Clinical status, adherence to HAART and quality of life in HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23: 581-585.

Sacktor N, Nakasujja N, Robertson K, Clifford DB. HIV-associated cognitive impairment in sub-Saharan Africa-the potential effect of clade diversity. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007; 3(8): 436-43.

Sacktor N, Nakasujja N, Skolasky RL, Rezapour M, Robertson K, Musisi S, et al. HIV subtype D is associated with dementia, compared with subtype A, in immunosuppressed individuals at risk of cognitive impairment in Kampala, Uganda. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(5): 780-6.

Sacktor NC, Bacellar H, Hoover DR, et al. Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. *J Neurovirol*. 1996; 2: 404-410.

Sacktor N, Nakasujja N, Rezapour M, et al. HIV subtype D is associated with a greater risk for dementia than subtype A in sub-Saharan Africa. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 3-6, 2008. Boston, MA.

Sánchez Saucó M.F.; Villar Lorenzo A.B.; Martínez Aroca M.; Arteaga Moreno A.; Delgado Marín J.L.; López Santiago A.; Ortega García J.A.; Jiménez Roset J.; Drogas legales e ilegales en el primer trimestre de embarazo experiencia con la 'hoja verde' : intervención breve y eficiente. *Jornadas Nacionales de Socidrogalcohol (39ª. 2012. Tarragona)*. XXXIX Jornadas Nacionales de Socidrogalcohol.- Tarragona: Socidrogalcohol. 2013; p. 163-164.01-580e.

Sánchez JM, Ramos Amador JT, Fernández de Miguel S, González Tomé MI, Rojo Conejo P, Ferrando Vivas P, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 863-867.

Sandtorv L, Reigstad H, Bruarøy S, Elgen I, Laegreid LM. Substitution treatment of drug addicts during pregnancy: consequences for the children. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2009; 129(4): 287-90.

Scharko AM. DSM psychiatric disorders in the context of pediatric HIV/AIDS. *AIDS Care*. 2006; 18 (5): 441-5.

Seisdedos et al. Evolución de la seroprevalencia de infección VIH en madres de recién nacidos vivos de 8 comunidades autónomas (1998-2005). *Med Clin (Barc)*. 2008; 1131(7): 250-2.

Serchuck LK, Williams PL, Nachman S, Gadow KD, Chernoff M, Schwartz L for the IMPAACT 1055 Team. Prevalence of pain and association with psychiatric symptom severity in perinatally HIV-infected children as compared to controls living in HIV-affected households. *AIDS Care*. 2010; 22(5): 640-8.

Shapshak P, Kamgueane P, Fujimura RK, et al. Editorial NeuroAIDS review. *AIDS*. 2011; 123-141.

Shetty A, Maldonado Y. Preventing mother to child transmission of HIV-1: an international perspective. *NeoReviews*. 2001; 2: E75-e82.

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

Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-nding suppression of viremia. *AIDS*. 2010; 24: 1243-1250.

Skovdal M, Ogutu V O, Aoro C, Campbell C. Young caregivers as social actors: Coping strategies of children caring for ailing or ageing guardians in Western Kenya. *Soc Sci Med*. 2009; 69: 587-95.

Slamberová R. Drugs in pregnancy: the effects on mother and her progeny. *Physiol Res*. 2012; 61 Suppl 1: S123-35.

Smith R, Malee K, Leighty R, et al. Effects of perinatal HIV infection and associated risk factors on cognitive development among young children. *Pediatrics*. 2006; 117(3): 851-62.

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

Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, Britto P, Cunningham BE, Culnane M. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS.* 1998;12: 1805-13.

Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS trial Group 076 Study. *AIDS.* 1998; 12(14): 1805-1813.

Stankoff B, Tourbah A, Suarez S, Turell E, Stievenart JL, Payan C, et al. Clinical and spectroscopic improvement in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology.* 2001; 56(1): 112-5.

Sternberg R, Grigorenko EL, eds. *Environmental Effects on Cognitive Abilities.* Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum; 2001.

Storm DS, Boland MG, Gortmaker SL, He Y, Skurnick J, Howland L, Oleske JM; Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219 Study Team. Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection. *Pediatrics.* 2005; 115: e173182.

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

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

Taylor G, Lyall H, Mercey D, Smith R, et al. British HIV Association Guidelines for Prescribing Antiretroviral Therapy in Pregnancy. *Sexually Transmitted Infections* (London). 1999; 75: 90-8.

Telingator CJ. Children, adolescents and families infected and affected by HIV and AIDS. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000; 9(2): 295-312.

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

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

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

Thompson PM, Dutton RA, Hayashi KM, Toga AW, Lopez OL, Aizenstein HJ, et al. Thinning of the cerebral cortex visualized in HIV/AIDS reflects CD4 T lymphocyte decline. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102 (43): 15647-52.

Thorne C, Newell ML, Asensi Botet F, et al. Older Children and adolescents surviving with vertically acquired HIV infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2002; 29: 396-401.

Thorne C, Newell ML. Epidemiology of HIV infection in the newborn. *Ear Hum Develop*. 2000; 58: 1-16.

Thorne C, Newell ML. Safety of agents used to prevent mother-to-child transmission of HIV: is there any cause to concern? *Drug Saf*. 2007; 30(30): 203-213.

Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS*. 2004; 18(17): 2337-9.

Turner B, Eppes S, McKee L, Coster L, Mrkon LA. Population based comparison of the clinical course of children and adults with aids. *AIDS*. 1995; 9: 65-72.

Uitmann MH, Belman AL, Ruff HA, et al. Developmental abnormalities in infants and children with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Dev Med Child Neurol*. 1985; 27: 563-571.

Uitmann MH, Diamond GW, Ruff HA, Belman AL, Novick BE, Rubinstein A, et al. Developmental abnormalities in children with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a follow up study, *Int J neurosci*. 1987; 32: 661-7.

UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic. UNAIDS, 2010 at: <http://www.unaids.org>.

UNAIDS, AIDS Epidemic Update December, 2012. [www.UNAIDS.org](http://www.UNAIDS.org).

Valcour V, Watters MR, Williams AE, Sacktor N, McMurtray A, Shikuma C. Aging exacerbates extrapyramidal motor signs in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol*. 2008; 1-6.

Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, et al. Age, apolipoprotein E4, and the risk of HIV dementia: the Hawaii aging with HIV cohort. *J Neuroimmunol*. 2004; 157: 197-202.

Valcour VG, Shiramizu BT, Shikuma CM. HIV DNA circulating monocytes as a mechanism to dementia and other HIV complications. *J Leukoc Biol*. 2010; 87(4): 621-6.

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

Van Rossum AM, Gaakeer MI, Verweel S, Hartwig NG, Wolfs TF, Geelen SP, et al. Endocrinologic and immunologic factors associated with recovery of growth in children with human immunodeficiency virus type 1 infection treated with protease inhibitors. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 70-76.

Vanprapar N, Kongstan N, Tritilanant P, et al. Developmental screening by the Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (CAT/CLAMS) in HIV-infected children. *J Med Assoc Thai.* 2005; 88 (8): 211-4.

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

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

Venerosi A, Valanzano A, Alleva E, Calamandrei G. Prenatal exposure to anti-HIV drugs: neurobehavioral effects of zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) treatment in mice. *Teratology.* 2001; 63: 23-37.

Venerosi A, Valanzano A, Alleva E. Effects of prenatal AZT+3TC treatment on open field behavior and responsiveness to scopolamine in adult mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000; 67: 511-17.

Victor Valcour, Pasiri Sithinamsuwan, Scott Letendre, Beau Ances. Pathogenesis of HIV in the Central nervous System. *AIDS.* 2011;8:54-61.

Vigilancia epidemiológica del SIDA en España. Registro nacional de casos de SIDA.

Wacharasin C, Homchampa P. Uncovering a family care giving model: insights from research to benefit HIV-infected patients, their caregivers, and health professionals. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2008; 19 (5): 385-96.

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

Wachtel RC, McGrath C, Houck D, Chmielewski D, Tepper VJ. Fine motor testing in children: not fine. *Pediatric AIDS and HIV infection: Fetus to Adolescent*. 1994; 5: 56-8.

Wang Y, Zhang J, Gutman B, Chan TF, Becher JT, Aizenstein HJ, et al. Multivariate tensor-based morphometry on surfaces: application to mapping ventricular abnormalities in HIV/AIDS. *Neuroimage*. 2010; 49(3): 2141-57.

Waters BG, Ziegler JB, Hampson R, et al. The psychosocial consequences of childhood infection with human immunodeficiency virus. *Med J Aust*. 1988; 149(4): 198-202.

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

Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation. 1991.

Wechsler D. Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised. San Antonio, TX: Psychological Corporation. 1989.

Whitt JK, Hooper Sr, Tennison MB, Robertson WT, Gold SH, Burchinal M, et al. Neuropsychologic functioning of human immunodeficiency virus-infected children with hemophilia. *J Pediatr*. 1993; 122: 52-9.

Wiener L, Theut S, Steinberg SM, et al. The HIV-infected child: parental responses and psychosocial implications. *Am J Orthopsychiatry*. 1994; 64(3): 485-92.

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

Windham AM1, Rosenberg L, Fuddy L, McFarlane E, Sia C, Duggan AK. Risk of mother-reported child abuse in the first 3 years of life. *Child Abuse Negl*. 2004 Jun; 28(6): 645-67.

Wolters P, Brouwers P, Moss HA, Pizzo PA. Differential receptive and expressive language functioning of children with symptomatic HIV disease and relation to CT scan brain abnormalities. *Pediatrics*. 1995; 95: 112-9.

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

Wolters PL, Browers P, Moss HA, Pizzo PA. Adaptive behavior of children with symptomatic HIV infection before and after zidovudine therapy. *J Pediatr Psychol*. 1994; 19: 47-61.

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

Xu T, Yan Z, Duan S, Wang Ch, Rou K, Wu Z. Psychosocial well-being of children in HIV/AIDS-affected families in Southwest China: A qualitative study. *J Child Fam Stud*. 2009; 18: 21-30.