

# Alteraciones neuropsicológicas en niños infectados por el virus de inmunodeficiencia humana

L.C. Millana-Cuevas<sup>a</sup>, J.A. Portellano<sup>a</sup>, R. Martínez-Arias<sup>b</sup>

## ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

**Resumen.** Introducción. Desde el comienzo de la epidemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/sida en 1981 hasta finales de 2003, han muerto 580.000 niños por esta enfermedad. Se calcula que entre 2,1 y 2,9 millones sufren el VIH/sida. En este artículo revisamos las características de la infección por el VIH en lactantes, niños y adolescentes desde una perspectiva neuropsicológica. Asimismo, revisamos las pruebas neuropsicológicas que se utilizan para evaluar las alteraciones cognitivas y psicomotrices asociadas con la infección en lactantes, niños y adolescentes. Desarrollo. La mayoría de los niños infectados morirá antes de llegar a la adolescencia. Los niños seropositivos sufren alteraciones tanto neurológicas como neuropsicológicas, pero la evolución y los déficit concretos varían mucho de un niño a otro. La principal enfermedad neurológica asociada con el VIH en niños es la encefalopatía progresiva de la infancia asociada con el VIH, que puede ser la presentación clínica inicial del sida hasta en el 18% de los casos y afecta al 30-60% de los niños y adolescentes seropositivos en algún momento de la enfermedad. Produce déficit neuropsicológicos en áreas cognitivas y motoras muy variadas, y puede afectar muy negativamente al desarrollo evolutivo normal del niño y a su rendimiento escolar y social. Conclusiones. Es importante determinar cómo el VIH afecta al desarrollo de estos niños y qué tipo de intervenciones les ayudarán a mejorar. Además, es necesario determinar la influencia de las variables de confusión que pueden afectar al desarrollo neuropsicológico para determinar así los efectos evolutivos directos e indirectos de la infección. [REV NEUROL 2007; 44: 366-74]

**Palabras clave.** Déficit cognitivo. Encefalopatía progresiva. Evaluación neuropsicológica. Pruebas neuropsicológicas. Sida. VIH.

## INTRODUCCIÓN

El primer caso pediátrico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue notificado a los Centros for Disease Control (CDC) de Estados Unidos en 1982, 18 meses después de la notificación del primer caso en adultos. Desde el comienzo de la epidemia, unos 580.000 niños han muerto en todo el mundo y 2,1-2,9 millones sufren el VIH/sida. La mayoría fallecerá antes de llegar a la adolescencia. Diariamente se infectan unos 2.000 menores de 15 años. Los niños con VIH presentan diferencias complejas con respecto a la afectación neurológica producida por el VIH. Además, la enfermedad presenta una evolución muy diversa. Los niños infectados por el VIH sufren alteraciones tanto neurológicas como neuropsicológicas. Estos déficit dependen del área cerebral afectada [1].

En este artículo revisamos las características de la infección por el VIH en niños desde una perspectiva neuropsicológica. Asimismo, revisamos las pruebas neuropsicológicas más utilizadas para evaluar las alteraciones cognitivas asociadas con la infección por el VIH.

## NEUROANATOMOPATOLOGÍA Y NEUROFISIOPATOLOGÍA DEL VIH EN NIÑOS

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. El estudio del cerebro de los niños con infección por el VIH y la EP revela una disminución del peso cerebral para la edad. Epstein y Gelbard describen varios rasgos característicos de la infección por el VIH en los lactantes: alteraciones en el crecimiento cerebral, que dan lugar a microcefalia con inicio entre los dos y cuatro meses de edad e inflamación crónica del cerebro. 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) [2,3]. 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 [4-6].

Brouwers et al 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 tomografía axial computerizada (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. La TAC indica anomalías en el área ventricular y atrofia cerebral en niños tratados con zidovudina. La resonancia magnética (RM) revela atrofia y aumento de la intensidad de la señal en los núcleos de la base y/o en la sustancia blanca [7].

No se conoce bien el deterioro del neurodesarrollo en los niños con sida. Las infecciones oportunistas y los tumores del sistema nervioso central (SNC) son raros, por lo que la causa de los déficit neuropsicológicos parece estar más directamente re-

Aceptado tras revisión externa: 05.01.07.

<sup>a</sup> Departamento de Psicobiología. <sup>b</sup> Departamento de Metodología de las Ciencias del Comportamiento. Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. José Antonio Portellano Pérez. Departamento de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid. Campus de Somosaguas. E-28233 Madrid. E-mail: japp@psi.ucm.es

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

lacionada con los efectos de la infección producida por el VIH en el SNC [8]. Brouwers et al informaron de concentraciones elevadas de ácido quinolítico en el líquido cefalorraquídeo ajustadas por edad en niños con y sin EP. Asimismo, encontraron correlaciones significativas entre estas concentraciones y las medidas de inteligencia general en un grupo de 40 niños seropositivos en fase clínicamente sintomática [9]. Mintz encontró niveles séricos elevados del factor de necrosis tumoral en el 79% de los pacientes pediátricos con EP comparados con el 8% de los niños sin afectación neurológica. Este factor puede ser el responsable del daño que tiene lugar durante el proceso de mielinización asociado con la EP [5].

## EFFECTOS DEL VIH SOBRE EL DESARROLLO COGNITIVO Y MOTOR

### *Lactantes*

La mayoría de estudios con niños infectados menores de 3 años ha evaluado las capacidades cognitivas globales más que áreas neuropsicológicas concretas. En estudios que comparan lactantes entre 2 y 24 meses infectados a través de transmisión vertical con grupos de lactantes serorrevertidos y/o seronegativos y grupos control procedentes de mujeres embarazadas infectadas y no infectadas, se han encontrado diferencias significativas entre los grupos 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 período de seis meses. Presentaban déficit en lenguaje, desarrollo cognitivo, psicomotricidad fina y gruesa, y desarrollo social [10]. Mellins et al encontraron que los lactantes infectados puntuaban 10 puntos por debajo de los lactantes serorrevertidos y seronegativos en el índice de desarrollo mental de Bayley, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, quizá debido a la elevada incidencia de exposición a fármacos durante el embarazo de los grupos seronegativos y serorrevertidos en comparación con el grupo de seropositivos. Concluyen que los lactantes infectados con exposición a fármacos durante la gestación presentan un rendimiento cognitivo significativamente peor que los niños que sólo presentan uno de estos factores de riesgo [11]. Drotar et al 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. Las alteraciones más frecuentes del desarrollo mental son evidentes en varias edades. A los 12 meses, el 30% de los lactantes seropositivos 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 [12, 13]. Knight et al estudiaron los efectos del VIH sobre el funcionamiento motor y mental de los lactantes. Los infectados tenían puntuaciones basales significativamente más bajas en las escalas de desarrollo del lactante de Bayley en el desarrollo mental y

motor que los serorrevertidos. La exposición a fármacos durante el embarazo no estaba asociada con el rendimiento en las escalas de Bayley [14]. Blanchete et al estudiaron el desarrollo mental y motor de 25 lactantes de entre 16 y 24 meses infectados a través de transmisión vertical comparados con 25 lactantes seronegativos nacidos de madres positivas para el VIH. Encontraron que el grupo seropositivo tenía deterioro en el desarrollo mental y motor [15].

### *Niños (1-14 años)*

Havens et al 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 (4.ª edición), razonamiento cuantitativo y escalas compuestas [16]. Levenson et al informaron de que el 44% de una muestra de niños de entre 2,5 y 8,5 años rendía en un intervalo mentalmente retrasado en el índice cognitivo general de las escalas de McCarthy. Sin embargo, ningún niño perteneciente a los grupos sintomático y asintomático puntuó significativamente peor que un grupo pequeño de niños serorrevertidos [17].

Tardieu et al evaluaron las capacidades cognitivas, el lenguaje y la psicomotricidad fina durante seis años en infectados mediante transmisión vertical. Encontraron que dos tercios de los sujetos tenía un rendimiento normal en el colegio y una puntuación por encima del intervalo normal en los tests de habilidades generales, lenguaje y psicomotricidad [18]. Estos resultados contradicen los estudios anteriores que indicaban una tasa elevada de retraso mental en niños infectados. Los sujetos de este estudio tenían dificultades para ir al colegio y faltaban más a clase que la población escolar general. Además, mostraban un deterioro en los tests visuoespaciales y de orientación temporal. Por otro lado, el 44% tenía dificultades con el habla y el lenguaje. Estos autores estudiaron únicamente a niños de 6 años y eliminaron a todos aquellos que habían padecido una enfermedad grave y precoz asociada con el VIH. Por lo tanto, la edad y el tipo de cohorte estudiada pueden haber desempeñado un papel importante en los resultados.

Bisiacchi et al 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 mnésicas y visuopráxicas eran evidentes sólo en los niños con sida. No existía deterioro del lenguaje ni de la inteligencia global. El rendimiento de los serorrevertidos estaba dentro del intervalo normal. La evaluación neuropsicológica, incluso en los niños en fase asintomática, puede identificar alteraciones precoces en funciones cognitivas específicas [19].

### *Niños infectados a través de la transfusión de sangre o hemoderivados*

Varios estudios se han centrado en el tema de los niños hemofílicos y otros infectados a través de una transfusión sanguínea. Estos estudios suelen estar 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). Cohen et al evaluaron a un grupo de niños infectados a través de transfusiones sanguíneas en el período

do neonatal comparados con un grupo de niños seronegativos que también habían recibido transfusiones en este período. En el momento del estudio, los niños tenían entre 3,2 y 9,2 años y ninguno padecía sida. Los autores utilizaron una batería neuropsicológica amplia y encontraron pocas diferencias entre los grupos. Los grupos no diferían en cociente de inteligencia global, memoria auditiva, integración visuomotora ni atención. Los niños seronegativos rindieron mejor que los niños infectados por el VIH en los tests de memoria visual y secuencial, lectura y aritmética. También encontraron diferencias significativas entre los grupos en tareas que requieren velocidad motora, exploración visual y flexibilidad cognitiva, tareas en las que los adultos infectados en fase médicamente asintomática rinden peor. En el grupo de niños infectados, los que estaban en fase sintomática rindieron consistentemente peor que los asintomáticos en todas las medidas, pero estas diferencias sólo fueron estadísticamente significativas en el caso de unos cuantos tests específicos [20].

Whitt et al no encontraron diferencias significativas entre los niños seronegativos y seropositivos por una transfusión sanguínea en seis áreas neuropsicológicas: psicomotricidad, lenguaje, memoria, atención, procesamiento visual de la información y resolución de problemas. Observaron una elevada incidencia de déficit neuropsicológicos sutiles comparados con las puntuaciones normativas para la edad y diferencias cognitivas específicas, así como en medidas de rendimiento psicomotor, atención y velocidad de procesamiento visual de la información tanto en los grupos infectados como no infectados. Concluyen que los déficits neuropsicológicos sutiles en los niños seropositivos relativamente sanos no pueden atribuirse a los efectos negativos de la infección sobre el SNC [21]. Englund et al compararon el desarrollo cognitivo en niños infectados de forma perinatal y no perinatal entre las edades de 6 a 18 años, encontrando que los infectados de forma no perinatal tenían una incidencia más baja de déficit cognitivo que los niños con infección adquirida perinatalmente (3,7 frente a 8,8%), pero, en general, la misma cantidad de alteraciones en el SNC (33,3 frente a 29,8%) [22].

En conclusión, los niños infectados a través de una transfusión de sangre o hemoderivados están neuropsicológicamente menos afectados que los infectados mediante transmisión vertical y pueden mostrar un inicio y una progresión de los síntomas neuropsicológicos más parecidos al de los adultos seropositivos.

#### **Adolescentes infectados por el VIH a través de la transfusión de sangre o hemoderivados**

En los adolescentes seropositivos es importante la edad en la que se produce la infección. La progresión de las alteraciones neuropsicológicas parece diferir en función de la edad y del modo de transmisión. Es esencial realizar un seguimiento de las alteraciones neuropsicológicas a lo largo del tiempo. Aunque hay cierto riesgo de contaminación de los resultados por el efecto de la práctica en las tareas no verbales debido a la repetición de los tests, este efecto no se observa en las tareas verbales. En la tabla I se presentan los problemas neuropsicológicos más frecuentes en adolescentes [23,24].

#### **Efectos del VIH sobre el lenguaje**

Con frecuencia, el habla y el lenguaje se deterioran en los niños en fase sintomática. Se ha observado que algunos niños que ha-

**Tabla I.** Áreas neuropsicológicas en adolescentes seropositivos para el VIH infectados a través de la transfusión de sangre o derivados sanguíneos (adaptada de [23]).

Área neuropsicológica	Déficit
Atención, concentración y orientación	Lentificación en el tiempo de reacción
Memoria	Memoria visual y auditiva deficitarias
Funciones motoras	Alteraciones motoras que son leves al principio pero progresan durante el curso de la enfermedad
Habla y procesamiento del lenguaje	Regresión, pérdida completa del habla, habla farfullante
Rendimiento académico y problemas de aprendizaje	Lectura, comprensión lectora y deterioro en el deletreo de palabras y de la ortografía a lo largo del tiempo
Inteligencia, resolución de problemas y función ejecutiva	Rendimiento cada vez peor en estas pruebas

blan utilizando frases completas experimentan un retroceso y utilizan solamente palabras aisladas. Aparecen problemas de articulación y el niño tiene dificultades para hablar. A pesar de este deterioro del lenguaje expresivo, la capacidad de comprender del niño suele conservarse o presenta menos deterioro que las habilidades expresivas; de hecho, parecen tener habilidades verbales comprensivas casi apropiadas para su edad. Conforme avanza la enfermedad, el lenguaje se va empobreciendo cada vez más. En general, el mayor retraso se observa en el período comprendido entre los 12 y 24 meses. En los niños mayores, empeora tanto el lenguaje expresivo como el receptivo, aunque siempre el lenguaje expresivo resulta más afectado [25,26]. Wachtel et al 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 meses de edad, comparados con los seronegativos y serorrevertidos [27]. Coplan et al 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 [28]. Wolter et al 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 funcionamiento en lenguaje expresivo fue peor que en lenguaje receptivo en los niños infectados, pero no en los hermanos. El rendimiento tanto en lenguaje expresivo como receptivo disminuyó significativamente después de los 24 meses a pesar del tratamiento con antirretrovíricos, pero el funcionamiento cognitivo global permaneció estable [29,30].

#### **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 [31].

**Tabla II.** Resultados de los principales estudios sobre la eficacia de los fármacos antirretrovíricos sobre los parámetros neuropsicológicos y conductuales en niños.

	Fármacos	Resultados
<b>Monoterapia</b>		
Pizzo et al, 1988	Zidovudina	Mejora en tareas verbales y no verbales, deambulación y coordinación motora
Brouwers et al, 1990	Zidovudina	Menos infecciones oportunistas y mejora del cociente de inteligencia verbal
McKinney et al, 1991	Zidovudina	Mejora en los parámetros neurocognitivos
DeCarli et al, 1991	Zidovudina	Mejora en la capacidad intelectual, capacidad social y deambulación
Moss et al, 1994	Zidovudina	Mejora en el comportamiento
Wolters et al, 1994	Zidovudina	Mejoría en la comunicación, actividades de la vida diaria y socialización
Brady et al, 1996	Zidovudina	Mejora en los parámetros neurocognitivos en niños con infección de leve a moderada
<b>Poliquimioterapia</b>		
Raskino et al, 1999	Zidovudina, didanosina y zidovudina + didanosina	Ligera mejora cognitiva con zidovudina. El tratamiento combinado mejoró las funciones neurológicas en general
McCoig et al, 2002	Abacavir + lamivudina + zidovudina y lamivudina + zidovudina	El 55% de los niños tratados con abacavir + lamivudina + zidovudina y el 50% de los tratados con lamivudina + zidovudina tenían puntuaciones normales en la evaluación neuropsicológica de seguimiento
Jeremy et al, 2005	Inhibidores de la proteasa + otros fármacos excepto en un tratamiento	Después de 48 semanas de tratamiento, sólo se obtuvo mejoría en vocabulario
Shanbhag et al, 2005	Diversas combinaciones	Mejora cognitiva

Belman et al 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 [32]. Levenson et al encontraron que los niños infectados con edades comprendidas entre los 2,5 y 8 años puntuaban en un intervalo promedio bajo en la escala motora de las escalas McCarthy de habilidades de los niños [17]. Aylward et al observaron que las peores puntuaciones no siempre las obtenían los niños con un número mayor de síntomas graves en el índice de desarrollo psicomotor [33]. Msellati et al no encontraron diferencias entre los niños infectados y no infectados en habilidades motoras finas a los 18 y a los 24 meses de edad [34]. Wachtel et al 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 [27]. Nozyce et al estudiaron a 181 niños con una serie de cuestionarios estandarizados. 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 [10]. Mellins et al 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 seroconvertidos 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 [11]. Boivin et al identificaron déficit motores en seropositivos de 2 años de edad en el test de cribado del desarrollo de Denver comparados con los seronegativos nacidos de madres infectadas por el VIH [35]. En Uganda, Drotar et al encontraron que los niños de entre 6 y 24 meses tenían mayores déficit en el desarrollo motor que los seroconvertidos y los seronegativos. Durante 12 meses, el 30% de los infectados mostró alteraciones motoras en comparación

con el 11% de los seroconvertidos y el 5% de los seronegativos. Un estudio posterior con esta misma muestra confirmó los resultados, especialmente entre los infectados que presentaban alteraciones en la exploración y en las pruebas neurológicas [12, 13]. Cohen et al en 1991 encontraron que los niños que se infectaron neonatalmente a través de transfusiones de sangre comprendidos entre los 3,2 y los 9,2 años rendían peor en tareas motoras finas que un grupo de seronegativos que también habían recibido transfusiones en el período neonatal [20]. Tardieu et al hallaron que los infectados verticalmente con una media de edad de 6 años no presentaban un aumento en el tiempo necesario para realizar una serie de tareas de psicomotricidad fina [18].

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.

#### **EFFECTOS DE LOS ANTIRRETROVÍRICOS SOBRE EL DESARROLLO NEUROPSICOLÓGICO DE LOS NIÑOS**

Distintos estudios han mostrado mejorías en el funcionamiento neuropsicológico e, incluso, la reversión de los déficit asociados

con la infección producida por el VIH desde la introducción de los tratamientos con antirretrovíricos con distintos fármacos. Pizzo et al ya en 1988 informaron de 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 [36]. McKinney et al realizaron un estudio con niños con sida o enfermedad no definitiva de sida en fase avanzada. La mejoría cognitiva fue especialmente notable en los de menos de 3 años [37]. Brady et al informaron de que la administración por vía oral de zidovudina en dosis bajas era tan eficaz como las dosis elevadas en los niños con enfermedad de leve a moderada [38]. Asimismo, Moss et al 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 [39]. Con esta misma muestra, Wolters et al 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 [40]. Mintz et al encontraron mejorías con levodopa en el funcionamiento motor de niños de entre 4 y 13 años con disfunción extrapiramidal [41]. Raskino et al 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 [42]. McCoig et al evaluaron el efecto del tratamiento con abacabir, lamivudina y zidovudina frente a lamivudina y zidovudina en 23 niños con edades comprendidas entre 7 meses y 10 años. Hallaron que el tratamiento antirretrovírico estaba asociado a un descenso del ARN del VIH en el líquido cefalorraquídeo y una mejoría en el estado neurológico general. En la semana 48, el 55% de los niños tratados con abacavir, lamivudina y zidovudina, y el 50% de los tratados con lamivudina y zidovudina tenían puntuaciones normales en la evaluación neuropsicológica [43]. Shanbhag et al también encontraron que el tratamiento antirretrovírico mejora los parámetros neurocognitivos [44]. Jeremy et al evaluaron el efecto del tratamiento con inhibidores de la proteasa en 498 niños con edades comprendidas entre 4 meses y 17 años que habían sido tratados previamente al menos durante 16 semanas con tratamiento antirretrovírico. A

**Tabla III.** Evaluación de la inteligencia.

Pruebas	Edades
Escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada	Niños con edades comprendidas entre 6 y 16 años
Escala de inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria	Niños con edades comprendidas entre 3 y 6,5 años
Escala de inteligencia de Wechsler para adultos revisada	Adolescentes a partir de 16 años
Escalas McCarthy de aptitudes y psicomotricidad para niños	Niños con edades comprendidas entre 2,5 y 8,5 años
Matrices progresivas de Raven	La escala general (SPM) es aplicable desde los 6 años hasta adultos; la escala de color (CPM), a niños entre 4 y 9 años, y la escala superior (APM), a adolescentes y adultos
Escala de inteligencia de Stanford-Binet, 4.ª edición	Niños con edades comprendidas entre 2 y 18 años
Batería de evaluación de Kaufman para niños	Niños con edades comprendidas entre 2,5 y 12,5 años
Escala de inteligencia de Merrill-Palmer	Niños con edades comprendidas entre 90 días y 35 meses

las 48 semanas de tratamiento, encontraron una mejoría únicamente en la prueba de vocabulario [45]. En la tabla II se muestran los estudios sobre el tratamiento antirretrovírico en niños que han utilizado medidas neuropsicológicas como criterio de evaluación de los resultados terapéuticos.

## EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Existen muchos tests y baterías para la evaluación neuropsicológica de lactantes, niños y adolescentes seropositivos. En primer lugar, encontramos las pruebas de evaluación de la inteligencia convencionales suficientemente conocidas por psicólogos y neurólogos. Entre éstas destacamos la escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada (*Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd edition*), escala de inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence*), escala de inteligencia de Wechsler para adultos revisada (*Wechsler Adult Intelligence Scale, revised*), escalas McCarthy de aptitudes y psicomotricidad para niños (*McCarthy Scales of Children's Abilities*), matrices progresivas de Raven (*Raven's Progressive Matrices*), escala de inteligencia de Merrill-Palmer (*Merrill-Palmer Scale of Mental Tests*), batería de evaluación de Kaufman para niños (*Kaufman Assessment Battery for Children*) y escala de inteligencia de Stanford-Binet, 4.ª edición (*Stanford-Binet Intelligence Scale-Revised*). En la tabla III aparecen las edades en las que estas pruebas están indicadas [43,46-52].

Otros tests miden habilidades neuropsicológicas más específicas, tales como la función ejecutiva, la memoria, las habilidades visuopráxicas, el procesamiento de la información, la atención y la psicomotricidad fina. En la tabla IV aparecen las edades a las que se aplican estas pruebas [19-24,46,53-56].

Especialmente importante es la evaluación del lenguaje. En esta área se evalúan diferentes aspectos, ya que se trata de una función muy compleja en la que es necesario tener en cuenta habilidades como lenguaje expresivo, receptivo y habla, fluidez verbal, vocabulario y capacidad semántica, nominación, com-

**Tabla IV.** Evaluación de áreas neuropsicológicas específicas.

Área	Tests	Edades
Función ejecutiva	Test del trazo, parte A y B Test de cancelación Test de Elithorn Test de la torre de Londres	Niños con edades comprendidas entre 6 y 16 años
Memoria	Serie de dígitos Aprendizaje de series largas Clave de números Test de los cubos de Corsi Test de retención visual de Benton Test de repetición de frases Test de aprendizaje verbal auditivo de Rey Test de memoria visual del test de habilidades psicolingüísticas de Illinois	Niños con edades comprendidas entre 6 y 19 años. La última de estas pruebas se aplica sólo a niños entre 3 y 9 años de edad
Habilidades visuopráxicas	Test de Street Dibujo espontáneo Test de copia de una figura compleja de Rey Test del juicio de orientación de líneas de Benton	Niños con edades comprendidas entre 4 y 15 años
Procesamiento de la información	Subtest de denominación rápida del color del test de procesamiento fonológico exhaustivo	Niños con edades comprendidas entre 5 y 7 años
Psicomotricidad fina	Test de tablero y clavijas de Purdue Test de golpeteo con el dedo	Niños con edades comprendidas entre 2 y 6 años
Atención	Test de rendimiento continuo Test de rendimiento continuo de Conners Factor de distracción de la escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada	Niños con edades comprendidas entre 6 y 16 años

**Tabla V.** Evaluación del lenguaje y del habla.

Pruebas	Edades
Escalas de desarrollo del lenguaje de Reynell	Niños con edades comprendidas entre 6 meses y 6 años
Evaluación clínica de los fundamentos del lenguaje	Niños con edades comprendidas entre 5 y 16 años
Test de repetición de frases del test de aptitudes de aprendizaje de Detroit	Niños con edades comprendidas entre 6 y 17 años
Fluidez de palabras de la batería de la afasia de Spreen-Benton	Niños a partir de 5 años
Subtest de información, semejanzas, vocabulario y comprensión (habilidades del lenguaje) de la escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada	Niños con edades comprendidas entre 6 y 16 años
Test de fichas	Niños con edades comprendidas entre 3 y 12 años
Test de nominación de Boston	Niños a partir de 5 años
Test de repetición de frases del test de aptitudes de aprendizaje de Detroit	Niños con edades comprendidas entre 4 y 19 años

presión verbal y lectora, etc. Es importante distinguir entre el desarrollo del habla y del lenguaje. El habla comprende todos los aspectos referidos a la capacidad fonológica y articularia del niño, mientras que el lenguaje es comprender y hacerse entender. En la tabla V aparecen algunos de los principales tests utilizados para la evaluación del habla y del lenguaje en niños seropositivos [7,21,29,46,57].

Otros aspectos de la evaluación neuropsicológica vienen representados por los tests de rendimiento escolar, que evalúan

habilidades como la lectura, la escritura, la aritmética y la ortografía (Tabla VI) [24,58].

Una parte importante de la evaluación neuropsicológica son los problemas conductuales y otros recogidos en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 4.<sup>a</sup> edición revisada (DSM-IV-R), tales como problemas de aprendizaje, trastornos psicossomáticos, impulsividad-hiperactividad, ansiedad, depresión y autismo. El test más importante en esta área son las escalas de puntuación para padres de Conners (*Conners' Parent Rating Scales*), de la que también existe una versión para profesores [45, 59-61].

Portellano et al presentaron el cuestionario de madurez neuropsicológica infantil (CUMANIN). Es una prueba de madurez neuropsicológica para la edad preescolar (3 y 6 años). Consta de 13 escalas y constituye un repertorio de pruebas que evalúan el grado de madurez neuropsicológica y la presencia de signos de disfunción cerebral. Comprende las siguientes áreas: psicomotricidad, lenguaje articulatorio, expresivo y comprensivo, estructuración espacial, visuopercepción, memoria icónica, ritmo, fluidez verbal, atención, lectura, dictado y lateralidad [62].

Roselli et al dieron a conocer una batería neuropsicológica infantil en español exhaustiva para niños, denominada evaluación neurológica infantil (ENI), aplicable a niños entre 5 y 16 años. Comprende las siguientes áreas: atención, habilidades constructivas, memoria de codificación, habilidades preceptuales, memoria de evocación, lenguaje, habilidades metalingüísticas, lectura, escritura, aritmética, habilidades espaciales, habilidades conceptuales y función ejecutiva. Hasta donde sabemos, estas dos baterías en español no se han aplicado aún a niños seropositivos [63].

Por último, describimos brevemente los tests a los que hemos hecho referencia. Se trata fundamentalmente

de pruebas que evalúan el desarrollo evolutivo general del niño. Hay que tener en cuenta que su valor predictivo es mucho más limitado que las pruebas para adultos debido a las diferencias interindividuales en el desarrollo que se producen a estas edades.

#### *Escala del desarrollo del lactante de Bayley*

Se compone de varias subescalas para niños entre el primer año y los 42 meses, con tres partes complementarias: escala mental, psicomotricidad y registro del comportamiento. Se obtiene un

índice de desarrollo mental (IDM) y un índice de desarrollo psicomotor (IDP). Además, proporciona un registro de la conducta del niño (aspectos interpersonales, afectivos, cualitativos y de comportamiento) [7,14,64-67].

#### ***Escala de inteligencia de Stanford-Binet, 4.ª edición***

Se aplica a niños de entre 2 y 18 años, y proporciona cálculos de la inteligencia hasta los 23 años. Evalúa el razonamiento verbal, el razonamiento abstracto-visual, el razonamiento cuantitativo y la memoria a corto plazo [50].

#### ***Escalas de McCarthy de aptitudes y psicomotricidad para niños***

Es aplicable desde los 2,5 hasta los 8,5 años. Mide las habilidades cognitivas y motoras de los niños. Consta de 18 subtests agrupados en cinco subescalas: verbal, perceptivo-manipulativa, numérica, motricidad y memoria. Resulta muy útil para evaluar a niños en edad preescolar, ya que las tareas son agradables y entretenidas, y las instrucciones claras y concisas. Además, las propiedades psicométricas son excelentes. Se obtienen cuatro puntuaciones: índice cognitivo general, índice de escala, rangos de percentil y comparación con una tabla de edad mental [51,53,64,65,68].

#### ***Escalas de adquisiciones evolutivas en lenguaje***

Evalúa el desarrollo del habla y del lenguaje desde el nacimiento hasta los 36 meses de edad. Se puede utilizar en niños más mayores con retraso en el desarrollo cuyo nivel funcional se encuentre en este intervalo de edad. Evalúa tres áreas: lenguaje expresivo oral, receptivo auditivo y visual [28,69].

#### ***Escalas de conductas adaptativas de Vineland***

Es aplicable a niños entre las edades de 3 y 18 años y 11 meses. Esta prueba evalúa las habilidades adaptativas personales y sociales en la vida diaria. Es una entrevista semiestructurada que no se administra directamente al sujeto, sino a la persona que mejor conoce al niño. Evalúa cuatro áreas: comunicación, habilidades de la vida diaria, socialización y habilidades motoras. Además, incluye un conjunto de ítems para la conducta desadaptada [46,54].

#### ***Test de cribado del desarrollo de Denver***

Es un test ampliamente utilizado en niños entre 0 y 6 años. Evalúa cuatro áreas: psicomotricidad fina, psicomotricidad gruesa, habilidades visuales, habilidades manuales, habilidades sociales y de autoayuda, funcionamiento social y personal, y habilidades del lenguaje. A pesar de sus deficiencias psicométricas, este test puede ser una herramienta valiosa de cribado cuando el psicólogo o los padres observan un problema de desarrollo específico o global [70,71].

### **PROBLEMAS METODOLÓGICOS**

La verdadera incidencia, alcance y contenido de los problemas neurológicos y neuropsicológicos asociados con el VIH pediátrico no están claros [72]. 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 apa-

**Tabla VI.** Evaluación del rendimiento escolar.

Pruebas	Edades
Test de rendimiento académico amplio	Niños con edades comprendidas entre 5 y 19 años
Subtest de lectura/compreensión de la batería de evaluación de Kaufman para niños	Niños con edades comprendidas entre 2,5 y 12,5 años
Test de rendimiento individual de Wechsler	Niños con edades comprendidas entre 5 y 19 años y 11 meses

riación de los síntomas neurológicos. Los estudios mejor realizados comparan niños nacidos con VIH de madres seropositivas con niños nacidos sin VIH de madres seropositivas o con hermanos seronegativos. Son más fiables porque explican la influencia de una posible enfermedad, muerte o ausencia de la madre y del tratamiento de la enfermedad de la madre. Otros problemas metodológicos afectan a algunos de los principales factores de riesgos asociados con la infección materna. En Europa, el consumo de drogas por parte de la madre es una de las vías principales de infección vertical y puede por sí mismo afectar al desarrollo de la enfermedad. Otros problemas de las madres seropositivas –como las migraciones desde áreas donde la prevalencia de la enfermedad es elevada– también pueden afectar al desarrollo cognitivo de los adolescentes si sus padres están enfermos, son emigrantes, se han roto los lazos familiares, tienen ingresos económicos bajos o la lengua materna es distinta de la utilizada en las pruebas neuropsicológicas. La adaptación de los tests y cuestionarios es problemática en sí misma, porque a menudo afecta a la traducción y colocación de los ítems, y por lo tanto es cuestionable la validez y fiabilidad de los datos normativos de estos instrumentos [10,73]. Además, existen muchos tests para la evaluación neuropsicológica de lactantes, niños y adolescentes seropositivos que no se han traducido aún al castellano, ni se han validado ni normalizado en la población española.

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 VIH y hemofilia o 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 [54,74,75].

### **CONCLUSIONES**

La transmisión vertical sigue siendo la principal forma de infección por el VIH en niños, si bien el tratamiento con antirretrovíricos de la madre y otras medidas preventivas han disminuido considerablemente la incidencia del VIH pediátrico, al menos en los países desarrollados. La principal complicación neuropsico-

lógica es la EP. La incidencia de este trastorno es muy variable al igual que su curso y sus manifestaciones. En algunos niños puede ser la manifestación inicial del sida. Sigue patrones muy variables que afectan a múltiples áreas cognitivas y motoras, así como al desarrollo evolutivo del niño y a su comportamiento y rendimiento escolar. Entre estas áreas destacan el lenguaje y el habla. El tratamiento antirretrovírico ha demostrado ser eficaz para la encefalopatía progresiva. Se necesitan más estudios para:

- Determinar los patrones de la encefalopatía progresiva en las diferentes edades.
- Determinar la influencia de las variables de confusión que pueden afectar al desarrollo cognitivo de los niños seropositivos

(prematuridad, bajo peso al nacer, problemas perinatales, mala salud de la madre, exposición a drogas y medicamentos en el útero, medio familiar desestructurado, drogadicción de los padres, etc.).

- Traducción, adaptación y baremación en España de los tests neuropsicológicos más importantes con el fin de mejorar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los niños seropositivos.
- Investigación en intervención neuropsicológica para mejorar los déficit cognitivos y motores, comportamentales y de rendimiento escolar que presentan estos niños, ya que quizá la terapia antirretrovírica por sí misma no sea suficiente.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial de sida (2004). URL: <http://www.unaids.org>. [06.02.2005].
2. Epstein LG, Gelbard HA. HIV-1-induced neuronal injury in the developing brain. *J Leukoc Biol* 1999; 65: 453-7.
3. Dickson DW, Belman AL, Park YD, Wiley C, Horoupian DS, Llena J, et al. Central nervous system pathology in pediatric aids: an autopsy study. *APMIS* 1989; 8 (Suppl): 40-57.
4. DeCarli 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.
5. Mintz M. Neurological and developmental problems in pediatric HIV infection. *J Nutr* 1996; 126: 2663-76.
6. Belman AL. Pediatric neuro-aids. *Neuroimaging Clin N Am* 1997; 7: 593-613.
7. 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.
8. Brouwers P, DeCarli C, Heyes MP, Moss HA, Wolters PL, Tudor-Williams G, et al. Neurobehavioral manifestations of symptomatic HIV-1 disease in children: can nutritional factors play a role? *J Nutr* 1996; 126: 2651-62.
9. Brouwers P, Heyes MP, 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Knight WG, Mellins CA, Levenson RL, Arpadi SM, Kairam R. Brief report: effects of pediatric HIV infection on mental and psychomotor development. *J Pediatr Psychol* 2000; 25: 583-7.
15. Blanchette N, Smith ML, Fernandes-Penney A, King S, Read S. Cognitive and motor development in children with vertically transmitted HIV infection. *Brain Cogn* 2001; 46: 50-3.
16. Havens J, Whetaker A, Feldman J, Alvarado L, Ehrhardt AA controlled study of cognitive and language function in school-age HIV-infected children. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 693: 249-51.
17. 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.
18. Tardieu M, Mayaux MJ, Seible N, Funck I, Straub E, Teglas JP, et al. Cognitive assessment of school-age children infected with maternally transmitted human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1995; 126: 375-9.
19. Bisiacchi PS, Suppiej A, Laverda A. Neuropsychological evaluation of neurologically asymptomatic HIV-infection children. *Brain Cogn* 2000; 43: 49-52.
20. Cohen S, Mundy T, Karrasik B, Lieb L, Ludwig D, Ward J. Neuropsychological functioning in human immunodeficiency virus type 1 seropositive children infected through neonatal blood transfusion. *Pediatrics* 1991; 88: 58-68.
21. 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.
22. Englund JA, Baker CJ, Raskino C, McKinney RE, Lifschitz MH, Pietrie 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.
23. Banks M. The role of neuropsychological testing and evaluation: when to refer. *Adolesc Med* 2002; 13: 643-64.
24. Loveland K, Stehens JA, Mahoney EM, Sirois PA, Nichols S, Bordeaux JD, et al. Declining immune function in children and adolescents with hemophilia and HIV infection: effects on neuropsychological performance. *J Pediatr Psychol* 2000; 25: 309-22.
25. Brouwers P, Moss H, Wolters P, Schmitt FA. Developmental deficits and behavioral change in pediatric aids. In Grant I, Martin A, eds. *Neuropsychology of HIV infection*. New York: Oxford University Press; 1994. p. 310-38.
26. Portellano JA, Millana LC. Aspectos neuropsicológicos del sida infantil. *Polibea* 2000; 56: 14-9.
27. 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: 86-8.
28. Coplan J, Contello KA, Cunningham CK, Weiner LB, Dye TD, Roberge L, et al. Early language development in children exposed to or infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 1998; 102: 8.
29. 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.
30. 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.
31. Ulmann 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.
32. Belman AL, Diamond G, Dickson D, Horoupian D, Llena J, Lantos G, et al. Pediatric acquired immunodeficiency syndrome: neurologic syndromes. *Am J Dis Child* 1988; 142: 29-35.
33. Aylward 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.
34. Msellati P, Lepage P, Hitimana DG, Van Goethem C, Van de Perre P, Dabis F. Neurodevelopmental testing of children born to human immunodeficiency virus type 1 seropositive and seronegative mothers: a prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *Pediatrics* 1993; 92: 843-8.
35. Boivin MJ, Green SD, Davies AG, Giordani B, Mokili JK, Cutting WA. A preliminary evaluation of the cognitive and motor effects of pediatric HIV infection in Zairian children. *Health Psychol* 1995; 14: 13-21.
36. 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.
37. McKinney RE, Maha MA, Connor EM, Feinberg J, Scott GB, Wulfsohn M, et al. A multicenter trial of oral zidovudine in children with



- advanced human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1018-25.
38. Brady MT, McGrath N, Brouwers P, Gelber R, Fowler MG, Yovev R, et al. Randomized study of the tolerance and efficacy of high-versus low-dose zidovudine in human immunodeficiency virus-infected children with mild to moderate symptoms (aids clinical trials group 128). *J Infect Dis* 1996; 173: 1097-106.
  39. 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.
  40. Wolters PL, Brouwers 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.
  41. Mintz M, Tardieu M, Hoyt L, McSherry G, Meldenson J, Oleske J. Levodopa therapy improves motor function in HIV-infected children with extrapyramidal syndromes. *Neurology* 1996; 46: 1583-5.
  42. 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: 32-41.
  43. McCoig C, Castrejón MM, De Suman O, Báez C, Redondo W, McCleron 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.
  44. Shanbhag MC, Rutstein RM, Zautis T, Zhao H, Chao D, Radcliffe J. Neurocognitive functioning in pediatric human immunodeficiency virus infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 651-6.
  45. Jeremy RJ, Kim S, Nozyce M, Nachman S, McIntosh K, Pelton SI, et al. Neuropsychological functioning and viral load in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children. *Pediatrics* 2005; 115: 380-7.
  46. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 3 ed. New York: Oxford University Press; 1995.
  47. Maganto C, Amador JA, González R. *Evaluación psicológica en la infancia y la adolescencia*. Madrid: TEA Ediciones; 2001.
  48. Wechsler D. *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised (WPPSI-R)*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1989.
  49. Wechsler D. *Wechsler Intelligence Scale for Children*. 3 ed (WISC-III). San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1991.
  50. Thorndike RL, Hagen EP, Satler JM. *Stanford-Binet Intelligence Scale*. 4 ed (S-B4). Itasca, IL: Riverside Publishing; 1986.
  51. McCarthy D. *McCarthy Scales of Children's Abilities*. New York: Psychological Corporation; 1972.
  52. Wechsler D. *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale Revised*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1981.
  53. Benton AL, Sivan AB, Hamsher KS, Varney NR, Spreen O. *Contributions to neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press; 1994.
  54. Hilgartner MW, Donfield SM, Willoughby A, Contant CF, Evatt BL, Gomperts ED, et al. Hemophilia growth and development study. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15: 208-18.
  55. Wagner RK, Torgensen JK, Rashotte CA. *The comprehensive test of phonological processing. Examiner's manual*. Austin, TX: PRO-ED; 1999.
  56. Wolters PL, Cool VA, Usner D, Stehbens JA, Nichols S, Loveland KA, et al. Attention in HIV-infected children. *JINS* 2000; 6: 443-54.
  57. Fishkin PE, Armstrong FD, Routh DK, Harris L, Thompson W, Miloslavich K, et al. Brief report: relationship between HIV infection and WPPSI-R performance in preschool-age children. *J Pediatr Psychol* 2000; 25: 347-51.
  58. Goldstein G, Nussbaum PD, Beers SR. *Neuropsychology*. New York: Plenum Press; 1998.
  59. Conners CK. *Conners' Parent Rating Scales*. North Towanda, NY: Multi-Health Systems; 1990.
  60. American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. 4 ed (DSM-IV-TR). Barcelona: Masson; 2002.
  61. Misdrabi D, Vila G, Funk-Brentano I, Tardieu M, Blanche S, Mouren-Simeoni MC. DSM-IV mental disorders and neurological complications in children and adolescents with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 182-4.
  62. Portellano JA, Mateos R, Martínez-Arias R, Tapia A, Granados MJ. *CUMANIN. Cuestionario de madurez neuropsicológica infantil*. Madrid: TEA Ediciones; 2000.
  63. Rosselli M, Matute E, Ardila A, Botero VE, Tangarife GA, Echeverría SE, et al. Evaluación neuropsicológica infantil (ENI): una batería para la evaluación de niños entre 5 y 16 años de edad. Estudio normativo colombiano. *Rev Neurol* 2004; 38: 720-31.
  64. Lindsey JC, Hughes MD, McKinney RE, Cowles MK, Englund JA, Baker CJ, et al. Treatment-mediated changes in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA and CD4 cell counts as predictors of weight growth failure, cognitive decline, and survival in HIV-infected children. *J Infect Dis* 2000; 182: 385-93.
  65. Pearson D, 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: 76-85.
  66. Bayley N. *Manual for the Bayley Scales of Infant Development*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1969.
  67. Gay CL, Armstrong FD, Cohen D, Lay S, Hardy MD, Swales TP, et al. The effects of HIV on cognitive and motor development in children born to HIV-seropositive women with reported drug use: birth to 24 months. *Pediatrics* 1995; 96: 1078-82.
  68. Llorente AM, Turcich M, Lawrence KA. Differences in neuropsychological performance associated with ethnicity in children with HIV-1 infection: preliminary findings. *Appl Psychol* 2004; 11: 47-53.
  69. Coplan J. *Early Language Milestone Scale (ELM-Scale)*. Austin, TX: PRO-ED; 1987.
  70. Frankenburg WK, Dodds JB. The Denver Develop-Mental Screening Test. *J Pediatr* 1967; 71: 181-91.
  71. Frankenburg WK, Goldstein AD, Camp BW. The revised DDST: its accuracy as a screening instrument. *J Pediatr* 1971; 79: 744-53.
  72. Turner B, Eppes S, McKee L, Cosler L, Mrkon LA. population based comparison of the clinical course of children and adults with aids. *AIDS* 1995; 9: 65-72.
  73. Nozyce M, Hoberman M, Arpadi S, Wiznia A, Lambert G, Dobroszycki J, et al. A 12-month study of the effects of oral zidovudine on neurodevelopmental functioning in a cohort of vertically HIV infected inner city children. *AIDS* 1994; 8: 635-9.
  74. Mok JY, Ross A, Raab G, Hamilton B, Gilkinson S, Johnstone FD. Maternal HIV and drug use: effect on health and social morbidity. *Arch Dis Child* 1996; 74: 210-4.
  75. 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.

#### NEUROPSYCHOLOGICAL IMPAIRMENT IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-POSITIVE CHILDREN

**Summary.** Introduction. From human immunodeficiency virus (HIV)/AIDS epidemic onset in 1981 through 2003, 580,000 infants, children and adolescents died worldwide. Currently, between 2.1 and 2.9 million are estimated to live with HIV/AIDS. Here we review the main features of HIV/AIDS in infants, children and adolescents from a neuropsychological stance. Also, we review current neuropsychological tests for assessment of HIV/AIDS-associated neuropsychological impairment in infants, children and adolescents. Development. Most HIV-positive infants and children will die before adolescence. These children present both neurological and neuropsychological derangements with a variety of cognitive and motor deficits and important differences in their course. The main neurological condition related to HIV infection in childhood is HIV-associated progressive encephalopathy, which may be the initial presenting condition for AIDS in 18% of cases, affecting 30-60% of seropositive infants, children and adolescents at any time point of their disease. HIV-associated progressive encephalopathy causes neuropsychological deficits involving a wide variety of domains, such as speed and language, memory, learning, information processing and motor functioning. They may affect negatively children's normal development and school achievement. Conclusions. It is crucial to determine how infection affects HIV-positive children and adolescents' development and to establish which interventions are more efficient to help them to be successful at school. Also, it is necessary to determine confounding variable role in HIV-positive infants, children and adolescents' cognitive development to determine direct and indirect HIV-infection effects on neuropsychological development. [REV NEUROL 2007; 44: 366-74]

**Key words.** AIDS. Cognitive impairment. HIV. Neuropsychological assessment. Neuropsychological tests. Progressive encephalopathy.