



MÁSTER UNIVERSITARIO EN PSICOLOGÍA GENERAL SANITARIA

Curso Académico 2018/2019

Trabajo Fin de Máster



**PREVALENCIA DE TRASTORNO NEUROCOGNITIVO, ANSIEDAD
Y DEPRESIÓN EN ADULTOS CON INFECCIÓN POR VIH ADQUIRIDA
MEDIANTE TRANSMISIÓN VERTICAL**

Autora: Gema García Rodríguez

Tutora: Irene Portilla Tamarit

Co-tutor: Carlos J. van-der Hofstadt Román

Convocatoria Junio 2019



Resumen

Introducción: La infección por VIH afecta con frecuencia al sistema nervioso central, pudiendo producir deterioro cognitivo en niños que adquirieron la infección mediante transmisión vertical, sin embargo se desconoce si estos niños al llegar a la edad adulta presentan Trastorno Neurocognitivo (TNC). **Objetivo:** Analizar la prevalencia de TNC, ansiedad y depresión en adultos con VIH adquirido mediante transmisión vertical. **Método:** Estudio observacional transversal de 11 pacientes. Se les administró una batería de test que evaluaba atención y memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, memoria a largo plazo, aprendizaje, funciones ejecutivas, fluidez verbal y funcionamiento motor. El TNC se estableció mediante los criterios Frascati. También se evaluaron los trastornos de ansiedad y depresión mediante la escala HADS. **Resultados:** La media de edad de los participantes fue $23,9 \pm 3,5$ años y el 72,7% fueron varones. Encontramos una prevalencia de TNC del 54,6% (IC: 95% 23,4-83,3). Los dominios cognitivos más alterados fueron memoria a largo plazo (54,5%) fluidez verbal (54,5%) y velocidad de procesamiento (45,5%). 5 pacientes obtuvieron puntuaciones de ansiedad: 45,5% (IC: 95% 16,7-76,6) y 2 de depresión: 18,2% (IC: 95% 2,2-51,7). **Conclusiones:** Existe una elevada prevalencia de TNC, ansiedad y depresión en adultos con infección por VIH que han adquirido la infección mediante transmisión vertical.

Palabras clave: VIH, perinatal, deterioro cognitivo, ansiedad, depresión.

Abstract

Background: HIV infection can affect the central nervous system, causing cognitive deterioration in children with perinatally acquired HIV, however it is unknown if these children have neurocognitive impairment (NCI) when they reach adulthood. **Objective:** Analyze the NCI prevalence, anxiety and depression in adults with perinatally acquired HIV. **Methods:** Observational, cross-sectional study of 11 patients. We collected neurocognitive performance through an extensive battery of tests which evaluated attention and working memory, processing speed, long-term memory, learning, executive functions, verbal fluency and motor functioning. NCI was diagnosed using Frascati criteria. We also evaluated anxiety and depression disorders using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). **Results:** The mean age of participants was $23,9 \pm 3,5$ years and 72,7% were males. We found that NCI prevalence was 54,6% (IC: 95% 23,4-83,3), the most altered cognitive domains were: long-term memory (54,5%), verbal fluency (54,5%) and processing speed (45,5%). 5 participants obtained anxiety scores (45,5% [IC: 95% 16,7-76,6]) and 2 depression scores (18,2% [IC: 95% 2,2-51,7]). **Conclusions:** We found a high prevalence of NCI, anxiety and depression disorders in adults with perinatally acquired HIV.

Keywords: HIV, perinatal, neurocognitive impairment, anxiety, depression.

Introducción

La aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1980 en Estados Unidos se caracterizó por el miedo y el estigma ante el desconocimiento de la misma. No obstante, el descubrimiento del virus, las vías de transmisión, el desarrollo de los métodos diagnósticos eficaces y la aparición del tratamiento antirretroviral (TAR) de alta eficacia contribuyeron a controlar parcialmente la infección y a lograr una progresiva toma de conciencia social. En la actualidad, la esperanza de vida de las personas que viven con VIH es similar a la de las personas sin el virus (Grupo de Estudio de Sida de la SEIMC [GeSIDA] y Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida [SEISIDA], 2017).

A pesar de los avances en la prevención y el tratamiento, el VIH sigue siendo un importante problema de salud pública mundial. Según datos recogidos por ONUSIDA 2017 36,9 millones [31,1 millones-43,9 millones] de personas vivían con el VIH en 2017 en todo el mundo (ONUSIDA, 2017).

El VIH es un lentivirus que ataca y destruye las células CD4+ del sistema inmunitario las cuales se encargan de la inmunidad celular necesaria para combatir las infecciones causadas por agentes externos (Organización Mundial de la Salud, 2018). La pérdida de este tipo de células dificulta la lucha del organismo contra las infecciones y ciertos tipos de cáncer. Si la persona con VIH no es diagnosticada y no recibe TAR, el virus comienza a replicarse de modo que los linfocitos CD4+ disminuyen significativamente, por lo que el sistema inmune es incapaz de defender al organismo, pudiéndose desarrollar el estadio más avanzado de la enfermedad, el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (sida) definido por más de 20 infecciones oportunistas o de cánceres relacionados con el VIH (Douek, Roederer & Koup, 2009).

Esta infección es de carácter transmisible mediante las vías sexual, parenteral y vertical (ONUSIDA, 2012).

La transmisión sexual consiste en el intercambio de semen y fluidos de la vagina o de la mucosa rectal, así como de sangre, que puede tener lugar durante la realización del coito sexual sin preservativo, en estas circunstancias de intercambio de fluidos son las que propician que las personas se expongan al contacto con el VIH (Infosida, 2018).

La transmisión parenteral consiste en la exposición al VIH por parte de los usuarios de drogas por vía parenteral que con frecuencia comparten entre ellos el equipo de inyección o incluso hacen uso de jeringuillas desechadas por anteriores usuarios. Esta circunstancia implica el contacto con fluido sanguíneo de otros usuarios portadores de VIH y por tanto presenta un alto riesgo de transmisión del virus (Infosida, 2018).

Con relación a la vía parenteral, el virus también puede transmitirse mediante transfusiones sanguíneas. Esta vía de transmisión se dio especialmente durante los primeros años de la expansión de la epidemia. Actualmente los controles analíticos para la detección de anticuerpos del VIH en las donaciones, implantados desde 1985, ofrecen completas garantías para evitar la exposición al virus (Espada y Quiles, 2002).

La transmisión vertical o perinatal del VIH, se define como aquella en la que la infección se produce durante el desarrollo prenatal, perinatal o postnatal del individuo (Fowler, Gable, Lampe, Etima & Owor, 2010). Este tipo de infección se origina mayoritariamente durante el embarazo, especialmente durante el tercer trimestre del mismo, en el momento del parto, o a través de la lactancia materna (Fowler, et al., 2010). Pese a que hoy en día los estudios demuestran que este tipo de transmisión se ha reducido considerablemente (Nesheim, Wiener, Fitz, Lampe & Weidle, 2017), los primeros casos reconocidos de este tipo de transmisión se detectaron a finales del siglo XX, por lo que, en la actualidad, existe un número elevado de individuos jóvenes portadores del virus, que adquirieron la infección por esta vía. En este sentido, recientes estudios demuestran que la incidencia de infección perinatal de VIH se encuentra en 1.8 de cada 100.000 nacidos

vivos (Nesheim, et al., 2017). Sin embargo, en el año 1993, la cifra ascendía a 43.1 por cada 100.000 (Nesheim, et al., 2017) nacidos vivos, lo que hace que actualmente exista un número elevado de jóvenes con VIH adquirido mediante transmisión vertical.

A diferencia de otros colectivos jóvenes con infección por VIH, aquellos individuos que adquirieron la infección por vía vertical han estado expuestos al virus durante todo su desarrollo vital, lo que puede suponer un mayor riesgo de aparición de alteraciones neurocognitivas, teniendo en cuenta el periodo crítico que supone la primera infancia y la adolescencia para el correcto desarrollo neuroevolutivo (McHenry et al., 2018). Además de la propia afectación del VIH sobre el desarrollo neuroevolutivo temprano, existen numerosos factores de riesgo tanto genéticos, como psicosociales y médicos como es el caso de la encefalopatía por VIH asociada a la acción del retrovirus en el sistema nervioso central (SNC), que se puede caracterizar por retraso mental, trastorno de la marcha y atrofia cerebral (Ramírez, González, Rugeles y Aguirre, 2006). Todos ellos pueden contribuir a la afectación neuropsicológica de este colectivo, y es por lo que suponen una población de mayor riesgo para el desarrollo de un trastorno neurocognitivo (Smith & Wilkins, 2015).

El Trastorno Neurocognitivo (TNC) asociado a VIH se define como un trastorno en el que se ven afectados al menos 2 dominios cognitivos, evaluados mediante pruebas neuropsicológicas estandarizadas (Antinori et al., 2007). En función de la interferencia de las alteraciones neurocognitivas en las actividades básicas de la vida diaria, este trastorno se clasifica en asintomático (si no interfiere) o leve (en el caso de que interfiera al menos de forma leve) (Antinori et al., 2007). La forma más grave de la alteración neurocognitiva en este colectivo es la demencia asociada al VIH, con una grave interferencia en las actividades de la vida diaria (Antinori et al., 2007; Eggers et al., 2017). En cuanto a la prevalencia, los diferentes estudios llevados a cabo han estimado que entre un 20-50% de

pacientes con VIH desarrollan TNC (Eggers et al., 2017; Sacktor et al., 2016). Un reciente estudio realizado en el Hospital General Universitario de Alicante con pacientes con buen control de la infección, demostró que un 29,8% de los pacientes presentaba TNC: el 19% de forma asintomática, el 8,3% de forma leve y el 2,4% mostraba demencia asociada al VIH (Portilla et al., 2018). Teniendo en cuenta que son cifras significativamente elevadas, la identificación de las alteraciones cognitivas derivadas del VIH resulta esencial, fundamentalmente en el caso de poblaciones de alto riesgo, como son los pacientes que han adquirido la infección verticalmente.

En este sentido, la mayoría de estudios se han centrado en analizar las alteraciones neuropsicológicas derivadas de la infección por VIH a través de una transmisión vertical en población infantil, encontrándose un número significativamente reducido de estudios llevados a cabo con jóvenes que adquirieron la infección a través de esta vía. En población infantil, la infección perinatal de VIH se ha relacionado con retrasos en el desarrollo global, tanto a nivel físico como cognitivo (Dobrova-Krol et al., 2010). De hecho, la mayoría de estudios han encontrado una alteración generalizada del neurodesarrollo manifestada a través de déficits en memoria (Milligan & Crockcroft, 2017) (Milligan & Crockcroft, 2017), funciones ejecutivas (Nichols et al., 2016; Nichols et al., 2015 & Linn et al., 2015), razonamiento visoespacial (Linn et al., 2015) desarrollo psicomotor (Linn et al., 2015 & Willen, Cuadra, Arheart y Post, 2017) y alteraciones del lenguaje (Rice et al., 2012), especialmente de carácter expresivo (Rie, Harrington, Dow & Robertson, 2007).

En el caso de las alteraciones neurocognitivas analizadas en adolescentes y adultos jóvenes que adquirieron el VIH mediante transmisión vertical, existe una mayor heterogeneidad en los resultados obtenidos en la literatura previa. En un reciente estudio piloto llevado a cabo con jóvenes con infección por VIH mediante transmisión vertical, el 66.7% cumplía los criterios de dicho trastorno (Paramesparan et al., 2010). De hecho,

investigaciones actuales han demostrado que aquellos adolescentes con infección perinatal de VIH muestran un elevado riesgo para el desarrollo de trastornos neurocognitivos y psiquiátricos, además de mayores dificultades de aprendizaje y menores niveles de inteligencia (Wood, Shah, Steenhoff & Rutstein, 2009). De la misma manera, otros estudios también han encontrado alteraciones significativas en las funciones ejecutivas (Willen Cuadra, Arheart, Post & Grovind 2017; Ezeamama et al., 2016), memoria de trabajo (Ene et al., 2014), fluencia verbal (Ene et al., 2014), velocidad de procesamiento (Ene et al., 2014), y déficits psicomotrices (Ene et al., 2014). Sin embargo, los resultados siguen siendo dispares y no existe un consenso en la literatura al respecto. De hecho, en un trabajo reciente en el que se analizó el funcionamiento neuropsicológico de 33 pacientes portadores de VIH en comparación con sus hermanos no portadores del virus, los autores únicamente encontraron mayores alteraciones subjetivas de memoria en los pacientes afectados por el virus en comparación con sus hermanos, sin embargo, estas alteraciones no se corroboraron a través de las pruebas neuropsicológicas objetivas administradas (Ashby et al., 2015). De la misma forma, en otro estudio similar en el que también se comparó a un grupo de adultos jóvenes con VIH con sus hermanos sin VIH, no se encontraron diferencias en el rendimiento cognitivo entre los grupos (Judd et al. 2016).

Como se puede comprobar, a diferencia de los hallazgos encontrados en poblaciones con transmisión horizontal, en las que la afectación neurocognitiva parece ser más homogénea (Eggers et al., 2017), los resultados que se desprenden de los estudios con poblaciones con infección por transmisión perinatal son contradictorios. Los resultados dispares obtenidos en los diferentes estudios pueden deberse a la variabilidad en la metodología utilizada, las diferencias intrínsecas de las poblaciones analizadas, así como a la inherente variabilidad en la severidad y afectación neurocognitiva del VIH durante el desarrollo evolutivo temprano (Rie, Dow & Robertson, 2007).

La evidencia indica que el impacto de convivir con la infección por VIH está asociado a elevadas tasas de ansiedad y depresión. En un estudio realizado en jóvenes de 13 a 24 años concluyeron que el 27% padecía de trastornos de ansiedad y el 13% de depresión (Bucek et al., 2001a). En otro reciente estudio el 40% de los participantes padecía ansiedad categorizada como leve o severa y el 16% de leve a moderada depresión (Le Prevost et al., 2018).

Es importante analizar la transición a la vida adulta de este colectivo, ya que es la primera generación de individuos que llegan a la edad adulta con VIH por transmisión vertical, fundamentalmente debido a los avances en el tratamiento. Es por ello, que la identificación de los efectos del VIH a nivel neurocognitivo en esta población en concreto supone un objetivo prioritario para el sistema de salud actual, teniendo en cuenta las consecuencias altamente negativas que los déficits neurocognitivos pueden tener sobre la adherencia al tratamiento y la conducta sexual de esta población, influyendo de forma muy significativa sobre la morbimortalidad asociada al VIH (Anand, Springer, Copenhaver & Altice, 2010).

No hemos encontrado ningún estudio que describa la presencia de TNC en adultos españoles con infección por VIH adquirida mediante transmisión vertical, si no que la mayoría de estudios habla de los dominios cognitivos alterados sin tener en cuenta una visión global (García-Navarro, 2013), por ejemplo, siguiendo los criterios diagnósticos establecidos por Antinori. Dada la existencia de estos criterios diagnósticos, consideramos importante el estudio de la prevalencia concreta para así obtener datos clarificadores sobre este fenómeno.

Hipótesis

Hipótesis 1: La prevalencia de TNC en adultos con infección por VIH adquirida por transmisión vertical será elevada como la encontrada en niños que han adquirido la infección mediante transmisión vertical.

Hipótesis 2: La prevalencia de ansiedad y depresión en adultos con infección por VIH adquirida por transmisión vertical será elevada como la encontrada en niños que han adquirido la infección mediante transmisión vertical.

Objetivo principal:

Describir la prevalencia de trastorno neurocognitivo, ansiedad y depresión asociados a la infección por VIH en personas que adquirieron la infección por transmisión vertical.

Objetivos específicos:

- Evaluar la prevalencia de TNC en dicha población determinar cuáles los dominios cognitivos más alterados y clasificación del nivel de deterioro siguiendo los criterios Frascati (Antinori et al., 2007).

- Analizar la prevalencia de ansiedad y depresión en la muestra de sujetos.

Método

Participantes

Los sujetos que forman parte de esta investigación son parte de la cohorte de pacientes de la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI) del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA).

Criterios de inclusión: Edad superior a 18 años; infección por VIH confirmada mediante serología o carga viral plasmática de VIH, adquisición de la infección mediante transmisión vertical, aceptar la participación de manera voluntaria y firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión: Discapacidad psíquica o física que impida la realización o comprensión de los cuestionarios del estudio, no comprender el consentimiento informado.

Variables e instrumentos

Variables de identificación

ID: número de identificación del paciente.

Variables sociodemográficas

-Edad: años en el momento de la realización del estudio.

- Sexo: hombre, mujer.

-Nivel de enseñanza completado por el paciente en el momento de la evaluación:

Se clasificarán en: Sin estudios, estudios primarios (EGB/primaria), estudios secundarios (ESO/secundaria), estudios medios (FP, Bachillerato) y estudios superiores (estudios universitarios).

Variables principales

La primera variable principal de nuestro estudio es la presencia del *trastorno neurocognitivo asociado a VIH*, evaluada mediante una extensa batería de test neurocognitivos, descritos detalladamente en la Tabla 1. Se midieron los dominios cognitivos en función a su relación con la infección por VIH: atención y memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, aprendizaje, memoria verbal, memoria visual, fluidez verbal, funciones ejecutivas y función motora; clasificados y definidos por el Grupo de

expertos del Grupo de Estudio de Sida (Gesida, 2014) y evaluados siguiendo los criterios de Frascati (Antinori et al., 2007) descritos en la Tabla 2.

Tabla 1

Descripción de los test utilizados para cada dominio cognitivo.

<i>Test y dominio cognitivo</i>	<i>Descripción</i>	<i>Referencias</i>
Atención y memoria de trabajo		
<i>Dígitos (WAIS-IV)</i>	Nº de respuestas que el participante repite correctamente en el orden que ha leído el examinador.	(Wechsler, 2012)
D2	Número de veces que el sujeto reconoce los elementos relevantes de forma correcta (letra d con dos rayitas a su alrededor).	(Brickenkamp, 1962)
Velocidad de procesamiento de la información		
<i>Trail Making Test A, TMT A (WAIS-IV)</i>	Tiempo que tarda el participante en unir 25 círculos numerados de forma ascendente distribuidos por la hoja. En el caso de que el sujeto no conozca el abecedario se realizará el siguiente test en lugar del TMT A/B.	(Reitan & Wolfson, 1985)
<i>Color Trials Test A</i>	Se trata de la misma tarea, pero con la característica de que los círculos que contienen números pares e impares son de diferentes colores.	(D'Elia, et al., 1996)
<i>Clave de números (WAIS-IV)</i>	Número de símbolos correctos menos errores cometidos (límite: 120 segundos). La tarea consiste en completar, con los símbolos adecuados, unos cuadrados que tienen un dígito en su parte superior.	(Wechsler, 2012)

Búsqueda de símbolos (WAIS-IV) Cantidad de elementos (Wechsler, 2012) reconocidos correctamente por el participante en 120 segundos. En este test se presentan dos símbolos y la persona evaluada debe decidir si alguno de ellos está presente dentro de un conjunto.

Memoria y aprendizaje

Memoria verbal/ Test de Aprendizaje Verbal Española-Complutense (TAVEC) Número de palabras correctas (Benedet y Alejandre, 1998) que el sujeto recuerda de una lista de 16. Es una prueba de evaluación de la memoria episódica verbal y de la capacidad de aprendizaje. La tarea consiste en aprender una lista de aprendizaje que es leída en varias ocasiones por el examinador.

Memoria visual- Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) Número de figuras correctas (Ralph, H., Benedict, 1997) que el sujeto recuerda tanto en posición como en forma de un total de 6, mostradas 25 minutos antes.

Fluidez verbal

PMR Número de palabras correctas (Peña-Casanova et al., 2009) en 60 segundos. Los participantes deben decir el número máximo de palabras posibles que empiecen por las letras "P", "M" y "R". La puntuación es la suma de palabras dichas en las 3 letras.

Animales Número de palabras correctas (Casals Coll et al. 2013) en 60 segundos. Los participantes deben decir el número máximo de animales que les sea posible.

Función ejecutiva

Trail Making Test B (WAIS-IV) Tiempo que tardan los (Reitan, 1992) participantes en conectar alternativamente números y letras rodeados por un círculo en orden ascendente (ej. 1 A 2 B...). Lo más rápido y exacto posible.

Color Trails Test (CTT) B

En caso de que el sujeto no conozca el abecedario realizará este test en lugar del Trail Making test B. (D'Elia et al., 1996)

Tiempo que tarda el participante en unir los círculos que contienen los números pares (amarillos) e impares (rosas) de forma ascendente alternando los colores.

Torre de Londres

Número de movimientos en el menor tiempo posible. La prueba consta de una base con tres pivotes equidistantes de diferente tamaño y tres bolas del mismo tamaño y diferente color: rojo, azul y verde. El sujeto debe mover las tres bolas en los palos para reproducir, en un número determinado de movimientos, las diferentes posiciones finales. (Culbertson Zillmer, 2001)

Test de los Cinco Dígitos

Números leídos correctos menos errores cometidos. El test presenta cuatro condiciones diferentes. En cada una de estas situaciones se le presenta al individuo una lámina con 50 estímulos distribuidos en cinco columnas con diez filas cada una. Los estímulos son agrupaciones de asteriscos o dígitos que se muestran encuadrados en pequeños rectángulos. Primera prueba lectura: debe leer el número que se repite en el interior del cuadro. Conteo: debe contar los asteriscos que aparecen delimitados en el rectángulo. Elección: el sujeto debe contar la cantidad de dígitos que aparecen en el recuadro, el número que aparece en el recuadro es diferente al que tiene que

contar (p. ej.: 4 4, el sujeto debe leer 2 y no el número escrito). Alternancia: los participantes deben utilizar ambos criterios, es decir deben contar en el 80% de los casos y cambiar de criterio y leer en el 20% restante, siempre que se encuentren con un rectángulo cuyo marco tenga un grosor superior al habitual. Puntuación utilizada = flexibilidad = alternancia-lectura.

Función motora

Grooved Pegboard Test

El sujeto debe colocar las clavijas en las ranuras de manera ordenada con la mano no dominante. Lo más rápido y exacto que sea posible. (Instrument, 2002)

Test de Aptitudes Mecánicas de Mc Quarrie

Número de respuestas correctas. El sujeto debe seguir el camino trazado, marcando con un punto los círculos que hay. Lo más rápido y exacto que sea posible. (MacQuarrie, 1982)

La corrección de la batería de test neurocognitivos se calculó utilizando las puntuaciones directas obtenidas en cada test y se convirtió a través de los baremos en puntuaciones típicas (*estándar score*, "Z"). En caso de obtener desviaciones significativas por debajo de la media, se consideró alteración siguiendo los criterios Frascati (Ver Tabla 2).

Para medir la interferencia que presenta el sujeto en las actividades de la vida diaria se realizó una encuesta *ad hoc* que incluía las siguientes preguntas: "¿ha tenido olvidos en la vida diaria, problemas para recordar hechos lejanos, para encontrar las palabras que busca o para resolver un problema de la vida cotidiana que antes resolvía con facilidad?". Si la respuesta era afirmativa, se realizaba la siguiente pregunta "¿esto ha

afectado en su vida diaria, trabajo, tareas del hogar, actividades sociales, produciendo que las cosas que hacía de forma fácil ahora le resulta complicadas o imposibles de realizar?”. En el caso de que las dos respuestas sean afirmativas se considerará como interferencia en la vida diaria.

Tabla 2.

Clasificación de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH

	Alteración neurocognitiva asintomática (Asymptomatic neurocognitive impairment-ANI-)	Alteración neurocognitiva leve(Mild neurocognitive disorder-MND-)	Demencia asociada al VIH(HIV-Associated dementia – HAD-)
Alteración de dominios cognitivos”	Con ≥ 2 desviación estándar por debajo de la X*	Con >1 desviación estándar por debajo de la X*	Con >2 desviación estándar por debajo de la X*
Interferencia en la vida diaria +	NO	LEVE	MARCADA
Comorbilidades	No cumple criterios de delirio o demencia		
	No cumple criterios de delirio		
	No hay evidencia de enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas		

+ Al menos interferencia en una de las siguientes áreas: trabajo, tareas del hogar y actividades sociales, evaluadas a través de: a) el propio sujeto o b) medidas objetivas estandarizadas.

* Los datos normativos corregidos por edad y educación.

“Áreas cognitivas obligatoriamente evaluadas: Memoria de trabajo/Atención, Memoria abstracción/ejecución (aprendizaje, recuerdo a corto plazo), fluencia verbal, velocidad de procesamiento de la información, habilidades motoras.

Para determinar la existencia de *ansiedad y depresión* mediremos estas dos variables a través de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS) (Zigmond y Snaithe, 1983; adaptación de Terol et al., 2007). Se trata de un cuestionario autoaplicado de 14 ítems. Dos subescalas de 7 ítems cada una, en escala Likert 0-3. Los ítems referentes a

la ansiedad son los impares, mientras que los ítems que miden depresión son los pares, con rango de puntuación en cada subescala de 0-21. Mayor puntuación, mayor ansiedad y depresión. (Zigmond y Snaith, 1983). La consistencia interna de este cuestionario es de 0.85 medido mediante alfa de Cronbach. En nuestro estudio consideraremos que una puntuación superior a ocho indica ansiedad o depresión.

Variables relacionadas con la infección por VIH:

-Carga viral: cantidad de VIH presente en la sangre. Esta cantidad se mide por el número de copias del virus por mililitro de sangre (copias/mL). Obtendremos este parámetro accediendo a los resultados de la última analítica realizada.

-Recuento de linfocitos CD4+ dato obtenido del mismo modo que el anterior. Este dato se describirá en media y DE y se clasificará en >500 cels./ μ L o <500 cels./ μ L, ya que se considera que el paciente con más de 500 cels./ μ L no está inmunodeprimido.

-Estadio clínico de infección por VIH: Asintomático (A), Sintomático (B) y categoría definitiva de sida (C). Dato obtenido mediante la revisión de la historia clínica.

-Presencia de encefalopatía por VIH. Obtendremos este dato mediante la revisión de la historia clínica si el paciente ha padecido encefalopatía por VIH en el pasado.

Procedimiento

Para acceder a la muestra se contactó telefónicamente con todos los pacientes de la UEI del HGUA que cumplían con los criterios, se les explicó el motivo del presente estudio y se les propuso participar. Antes de la firma del consentimiento informado (CI), se informó a los pacientes que era un estudio voluntario confidencial y anónimo, y que serían informados de los resultados al finalizar el estudio. Tras la firma del CI se procedió a la recogida de datos sociodemográficos y cumplimentación del cuestionario HADS. A

continuación, se administró la batería de test durante un tiempo que oscilaba entre 120 y 180 minutos. Para obtener el resto de datos se revisó exhaustivamente las historias clínicas de los pacientes. La recogida de los datos se llevó a cabo desde diciembre de 2018 hasta abril de 2019.

El estudio está incluido dentro de uno más amplio que ha sido financiado por el Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) que fue evaluado y aprobado por el Comité Ético del HGUA.

Diseño

Estudio descriptivo y observacional de tipo transversal.

Análisis de los datos

Para poder realizar la comprobación de nuestros objetivos se llevaron a cabo los siguientes análisis estadísticos:

- Análisis de la población estudiada. Para la descripción de las variables cualitativas, se utilizó la frecuencia absoluta y porcentajes de cada valor de la variable. Para las variables cuantitativas, se verificó el tipo de distribución de las variables con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de seguir una distribución paramétrica se utilizó la media y la desviación estándar, y en el caso de distribución no paramétrica se utilizó la mediana y los percentiles 25 y 75 (p25 y p75).

- Para cumplir nuestro objetivo de determinar la presencia del TNC siguiendo los criterios Frascati, la prevalencia de HAND se calculó con un intervalo de confianza del 95% (IC: 95%). Para establecer cuáles fueron los dominios cognitivos se calculó la prevalencia de alteración de cada dominio con un IC: 95%.

-La presencia de ansiedad y depresión en nuestra muestra se comprobó mediante el análisis de las frecuencias absolutas y porcentajes. La prevalencia de ansiedad y depresión se calculó con un IC: 95%.

Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS v.22.0.

Resultados

Se han incluido en el estudio un total de 11 sujetos, con edades comprendidas entre 19 y 31 años y con una media de edad de $23,9 \pm 3,5$ años. Centrándonos en las variables sociodemográficas de la muestra, El 72,7% de los sujetos eran varones. El 45,5% de los sujetos había obtenido un título de Formación Profesional, seguido de un 36,4% que había acabado los estudios primarios, un participante había completado la educación secundaria y por último, otro participante había acabado los estudios universitarios (Ver Tabla 3).

Tabla 3.
Estudio descriptivo de las variables sociodemográficas (N=11)

<i>Variables</i>	<i>% (N)</i>	<i>M±DE</i>
Sexo		
Varones	72,7 (8)	-
Mujeres	27,3 (3)	-
Edad (años)	-	23,9±3,5
Nivel de estudios		
Primaria- 6º Primaria	36,4 (4)	-
Secundaria obligatoria -4º ESO	9,1 (1)	-
Secundaria superior-Bachiller-FP	45,5 (5)	-
Universitarios completos	9,1 (1)	-

M: Media. DE: Desviación estándar. %: Proporcionalidad de sujetos con respecto al total. N: número de sujetos.

Tras analizar las variables relacionadas con la infección por VIH (Ver Tabla 4) cabe destacar que un 45,5% de los participantes tenía un diagnóstico previo de sida, es decir han tenido una infección oportunista o neoplasia asociada a VIH. En el caso de nuestra muestra, destacamos la presencia de diagnóstico de encefalopatía asociada a VIH en tres de los sujetos (27,3%). En el momento del estudio, los sujetos presentaban una media de recuento de linfocitos T CD4+ de 864,64±353.03 cels. /μL, el 90,9 % de ellos superando los 500 linfocitos T CD4+ cels. /μL es decir, se considera que no están inmunodeprimidos, a excepción de un sujeto que contaba con un recuento de 273 cels. /μL. Destacamos que 6 (54,5%) de los 11 pacientes evaluados mantenían la carga viral indetectable.

Tabla 4.
Estudio descriptivo de las variables clínicas relacionadas con el VIH (N=11)

<i>Variables</i>	<i>%(N)</i>	<i>M±DE</i>	<i>Me(P25-P75)</i>
CD4+ cels./μL		864,64±353,03	-
>500	90,9 (10)	-	-
<500	9,1(1)	-	-
Carga viral			-
Detectable >50 copias/ml	45,5 (5)	-	2830 (128-75490)
Indetectable <50 copias/ml	54,5 (6)	-	-
CDC			-
Sida	45,5 (5)	-	-
No sida	54,5 (6)	-	-
Encefalopatía asociada a VIH en la infancia	27,3 (3)	-	-

M: Media. DE: Desviación estándar.. %: Proporcionalidad de sujetos con respecto al total. N: número de sujetos. CDC: Estadío Clínico de la Infección por VIH clasificación del Centers for Disease Control and Prevention

Para medir la prevalencia de TNC, siguiendo los criterios Frascati, el 54,6% (IC: 95% 23,4-83,3) de los participantes presentaban TNC, dentro del cual las puntuaciones del 9,1% de los sujetos (IC: 95% 0,23-41,27) correspondían con una alteración cognitiva asintomática (ANI) y el 45,5% (IC: 95% 16,74-76,62) presentaba criterios de demencia (Ver Tabla 5).

Tabla 5.

Prevalencia de trastorno neurocognitivo siguiendo los criterios de Frascati (N=11)

Trastorno neurocognitivo	%(N)	IC: 95%
Presencia	54,5(6)	23,4-83,3
Alteración cognitiva asintomática (ANI)	9,1 (1)	0,2-41,2
Trastorno cognitivo leve (MND)	-	-
Demencia asociada a VIH (HAD)	45,5 (5)	16,7-76,6
Ausencia	36,3 (4)	10,9-69,2

IC: 95%: Intervalo de confianza. %: Proporcionalidad de sujetos con respecto al total. N: número de sujetos.

En la tabla 6 podemos ver las descripciones de las puntuaciones de cada dominio cognitivo mediante media y DE o Me (P25-p75) según corresponde.

Tabla 6.

Estudio descriptivo de los dominios cognitivos evaluados (N=11)

<i>Dominios cognitivos</i>	<i>M±DE</i>	<i>Me(P25-P75)</i>
Atención y memoria de trabajo	-	-0,42 (-1,06/-0,13)
Velocidad de procesamiento	-1,21±0,94	-
Memoria a largo plazo	-	-1,08 (-4,1/-0,49)
Aprendizaje	-1,7±2,09	-
Funciones ejecutivas	-	-0,13 (-0,9/1,49)
Fluidez verbal	-1,03±0,59	-
Funcionamiento motor	-	-0,78 (-4,3/-0,19)

M: Media. DE: Desviación Estándar. Me: Mediana. P25-P75: percentil 25-percentil 75.

En la Tabla 7 se describen los resultados del análisis de los dominios cognitivos valorados en los participantes del estudio. Observamos que los dominios cognitivos más alterados fueron: memoria a largo plazo y fluidez verbal con una alteración del 54,5%, velocidad de procesamiento (45,5%), funcionamiento motor (36,4%) seguido de atención y memoria de trabajo (27,3%), funciones ejecutivas (27,3%) y aprendizaje (18,2%).

Tabla 7.

Estudio descriptivo de los dominios cognitivos alterados (N=11)

Dominios cognitivos	% (N)	IC: 95%
Atención y memoria de trabajo	27,3 (3)	6,0-60,9
Velocidad de procesamiento	45,5 (5)	16,7-76,6
Memoria a largo plazo	54,5 (6)	23,3-83,2
Aprendizaje	18,2 (2)	2,2-51,7
Funciones ejecutivas	27,3 (3)	6,0-60,9
Fluidez verbal	54,5 (6)	23,3-83,2
Funcionamiento motor	36,4 (4)	10,9-69,2

IC: 95%: Intervalo de confianza. %: Proporcionalidad de sujetos con respecto al total. N: número de sujetos.

Para determinar la prevalencia de ansiedad y depresión, En la Tabla 8 podemos observar que un 45,5% de los sujetos (IC: 95% 16,74-76,62) obtiene puntuaciones de ansiedad. Los casos de depresión representaron un 18,2% (IC:95% 2,28-51,77) de la muestra total.

Tabla 8.

Prevalencia de ansiedad y depresión (N=11)

Variable	%(N)	IC: 95%
Ansiedad		
Caso	45,5 (5)	16,74-76,62
Ausencia	54,5 (6)	23,37-83,25
Depresión		
Caso	18,2 (2)	2,28-51,77
Ausencia	81,8 (9)	48,22-97,71

IC: 95%: Intervalo de confianza. %: Proporcionalidad de sujetos con respecto al total. N: número de sujetos.

Discusión

El propósito de nuestro estudio fue estudiar la prevalencia del TNC, ansiedad y depresión en 11 pacientes con infección por VIH que adquirieron la infección por transmisión vertical. En cuanto a las variables sociodemográficas la media de edad fue $23,9 \pm 3,5$ años y el 72,7% de los participantes eran varones. El nivel de estudios alcanzado por el 45,5% de los sujetos fue formación profesional, el 36,4% educación primaria, el 9,1% educación secundaria y el 9,1% estudios universitarios.

El primer objetivo fue evaluar la prevalencia de TNC, clasificando el nivel de deterioro cognitivo según los criterios Frascati (Antinori et al., 2007) y determinar cuáles fueron los dominios cognitivos más alterados. La hipótesis propuesta afirmaba que esta prevalencia sería elevada si el porcentaje de pacientes que mostraran TNC era igual o superior al encontrado en otros estudios. Nuestros resultados muestran una prevalencia del 54,5% (IC: 95% 23,4-83,3) de TNC, de ellos 1 participante (9,1% [IC: 95% 23,4-83,3]) mostraba una alteración cognitiva asintomática (ANI) y 4 (45,5% [IC: 95% 16,7-76,6]) de los sujetos demencia asociada a VIH (HAD). Los dominios cognitivos más alterados fueron la memoria a largo plazo (54,5%), la fluidez verbal (54,5%) y la velocidad de procesamiento (45,5%).

Paramesparan y colaboradores (2010) realizaron un estudio en Londres en el que incluían a 6 participantes de 17 a 23 años con el objetivo de examinar su función cognitiva, y concluyeron que un 67% de los adultos jóvenes que había adquirido la infección por VIH mediante transmisión vertical presentaba deterioro neurocognitivo. La evaluación se llevó a cabo utilizando Cogstate, una serie de tests neurocognitivos que miden funcionamiento

psicomotor, función ejecutiva, memoria y atención. Observamos que en nuestra investigación hemos obtenido una prevalencia menor de este trastorno con respecto al anterior mencionado, sin embargo destacamos que en su investigación solo evaluaron 4 de los dominios cognitivos que nosotros evaluamos y que nuestra muestra es mayor tanto en número de participantes como en la edad de los mismos.

En una investigación realizada en Philadelphia por Wood, Shah, Steenhoff y Rustein (2009), en la que se incluyeron 81 adolescentes entre 13 y 17 años, con el objetivo de conocer la asociación entre la enfermedad grave asociada al VIH y los trastornos neurocognitivos y psiquiátricos en adolescentes con infección por VIH perinatal. Evaluaron el trastorno neurocognitivo mediante una escala de inteligencia (WISC-V, Escala de inteligencia de Wechsler para niños-V) y problemas de aprendizaje mediante un cuestionario validado y determinaron que esta población mostró un elevado riesgo para el desarrollo de trastornos neurocognitivos y psiquiátricos, así como dificultades de aprendizaje y menores niveles de inteligencia.

Hoare y colaboradores (2016) utilizaron una batería neuropsicológica para medir deterioro cognitivo comparando jóvenes entre 6 y 16 años con infección por VIH (n=86) frente a personas sin la infección (n=34). Mediante la batería neuropsicológica midieron los dominios cognitivos: velocidad psicomotora y coordinación, habilidad visoespacial, expresión del lenguaje, memoria verbal, visual y de trabajo, flexibilidad cognitiva e inhibición. Utilizando los criterios Frascati encontraron una prevalencia de 45,35% de TNC. Además, hallaron que los jóvenes con diagnóstico de encefalopatía por VIH tiene 9.4 veces más posibilidades de desarrollar TNC. Como se ha comentado en nuestro estudio de adultos jóvenes entre 18 y 31 años, encontramos una prevalencia del 54,5% (IC: 95% 23,4-83,3) de TNC, similar a la encontrada en el estudio mencionado, que también utiliza los criterios Frascati pero en población joven frente a nuestra población adulta.

En un estudio de casos-controles realizado en Kansas por Willen y colaboradores (2017), que estableció como objetivo determinar el desarrollo tardío de déficits neurocognitivos en jóvenes con infección por VIH perinatal comparados con sus pares sin la infección, concluyeron que los jóvenes con infección por VIH mediante transmisión vertical obtenían puntuaciones más bajas en funciones ejecutivas y función motora comparando los resultados con los controles. En nuestro estudio también encontramos alteración en estos dominios, la función ejecutiva y la función motora presentan resultados alterados en el 27,3% y 36,4% de nuestros participantes, no obstante en nuestra investigación encontramos una prevalencia más elevada de deterioro en la memoria a largo plazo y en la fluidez verbal.

En cuanto a la afectación de la fluidez verbal como uno de los dominios más alterados, encontramos que Rice y su equipo (2012) hallaron una alteración del lenguaje en el 24% de la población entre 7 y 16 años, que analizaron en su estudio sobre la prevalencia de alteración del lenguaje en niños con infección por VIH adquirida mediante transmisión vertical, utilizando la Evaluación Clínica integral de Funcionamiento del Lenguaje (CELF-4). Comparando los resultados con nuestra investigación, observamos que el 54,5% de nuestros sujetos mostraba una alteración del lenguaje frente al 24% encontrado por el estudio mencionado.

Entre los dominios cognitivos más afectados, el funcionamiento motor representaba esta afectación en el 36,4% de los participantes de nuestro estudio. Contrastando nuestros resultados con los obtenidos por Ene y colaboradores (2014), los dominios cognitivos más afectados en sus participantes fueron las funciones ejecutivas y el funcionamiento motor. Cabe destacar que en su investigación a pesar de que los participantes con encefalopatía por VIH no presentaron anomalías en los exámenes neurológicos, obtuvieron peores

resultados en la prueba Grooved Pegboard Test, por lo tanto afirman que el funcionamiento motor alterado es común en los niños con esta patología.

Se ha podido observar a través de la literatura científica (Rice et al., 2012; Ene et al., 2014) consultada y nuestros resultados que la fluidez verbal y el funcionamiento motor son dominios que se muestran alterados en un alto porcentaje de la muestra estudiada.

En términos generales, podemos validar que dado que la prevalencia encontrada en nuestro estudio es del 54,5% (IC: 95% 23,4-83,3), y es similar a los estudios comentados previamente (Paramesparan et al., 2010; Hoare et al., 2016). Podemos concluir que nuestra hipótesis es válida, es decir que existe una elevada prevalencia de TNC en adultos que adquirieron la infección por transmisión vertical, siguiendo los criterios establecidos por Antinori (2007).

La segunda hipótesis presente en nuestro estudio fue analizar la presencia de ansiedad y depresión según la escala HADS. Hemos podido observar que 5 de los 11 sujetos [45,5% (IC: 95% 16,7-76,6)] tenía diagnóstico de ansiedad y 2 sujetos (18,2% [IC: 95% 2,2-51,7]) de depresión.

Encontramos resultados similares al estudio realizado por Bucek y colaboradores (2017) en el que se indicaba que el 27% de los sujetos presentaba trastornos de ansiedad y un 13% de depresión en jóvenes y adultos de 13 a 24 años que habían adquirido la infección por VIH mediante transmisión vertical.

Otro estudio realizado por Le Provost y colaboradores (2017) en Estados Unidos, con el objetivo de determinar la prevalencia de ansiedad y depresión en edades comprendidas entre 16 y 29 años determinó que un 40% de los participantes con infección por VIH perinatal obtuvo puntuaciones de ansiedad y el 17% de depresión.

La prevalencia de ansiedad y depresión en los participantes del estudio, es similar a la encontrada en la literatura científica (Bucek et al., 2017; Le Provost et al., 2017), por

lo que podríamos validar nuestra segunda hipótesis que afirma que existe una elevada prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes con VIH que han adquirido la infección mediante transmisión vertical.

Entre las limitaciones del presente estudio, cabe destacar que no hemos podido incluir a los 15 pacientes que representan la población total debido a la complejidad de la muestra en cuanto a adherencia a las consultas, los 4 pacientes restantes no acudieron a las citas programadas. Por otro lado, como limitación del diseño del estudio no hemos estudiado la relación entre las variables dada la escasez de la muestra disponible, por ello tras realizar este estudio, la Unidad de Enfermedades Infecciosas se ha propuesto continuar con la investigación de esta población mediante un estudio donde se analizarán más variables y a una población más extensa, incluyendo resultados obtenidos mediante la resonancia magnética para así recabar la máxima información posible y esclarecer las causas del deterioro neurocognitivo, que puede afectar tan negativamente a las personas que conviven con la infección por VIH.

Nuestro estudio presenta diferentes fortalezas con respecto a otros que permiten extraer conclusiones. Los estudios encontrados en la literatura científica se han realizado principalmente en población pediátrica y jóvenes entre 6 y 21 años, por tanto hasta el momento no se había estudiado la prevalencia de TNC en adultos con infección por VIH adquirida mediante transmisión vertical, tal y como hemos realizado en nuestra investigación incluyendo adultos de 19 a 31 años. Además, otra de las fortalezas fue la capacidad de explorar un amplio rango de dominios cognitivos e interpretar los resultados siguiendo los criterios establecidos por Antinori (2007), que no fueron utilizados en los estudios revisados en población joven. Asimismo, hemos observado una escasez de estudios sobre trastornos de ansiedad y depresión en esta población, por lo que hemos

considerado importante incluirlos en nuestra investigación, dada su importancia en cuanto a calidad de vida de la muestra estudiada.

En nuestro estudio hemos demostrado las dos hipótesis propuestas, obteniendo una prevalencia de TNC del 54,6% (IC95%: 23,4-83,3), así como una prevalencia del 45,5% (IC95%: 16,7-76,6) de ansiedad y 18,2% (IC95%: 2,2-51,7) de depresión en personas con infección por VIH adquirida mediante transmisión vertical.

Estos datos demuestran la elevada prevalencia de trastornos mentales en esta población que hasta el momento no habían sido diagnosticados o tratados por un psicólogo/a general sanitario. Por tanto, consideramos importante que se promueva la presencia del psicólogo/a en las unidades de enfermedades infecciosas, para poder prevenir y detectar precozmente tanto el TNC como los trastornos de ansiedad y depresión.

Referencias bibliográficas

- Anand, P., Springer, S.A., Copenhaver, M.M., Altice, F.L. (2010). Neurocognitive Impairment and HIV Risk Factors: A Reciprocal Relationship. *AIDS Behav*;14 (6): 1213-26.
- Antinori, A., Arendt, G., Becker, J.T., Brew, B.J., Byrd, D.A., Cherner, M., et al. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*; 69 (18): 1789-99.
- Ashby, J., Foster, C., Garvey, L., Wan, T., Allsop, J., Parameswaran, Y., et al. (2015). Cerebral function in perinatally HIV-infected young adults and their HIV-uninfected sibling controls. *HIV Clin Trials*; 16 (2): 81-7.

- Benedet Álvarez, M.J., Alexandre, M.A. (1998). *Test de Aprendizaje Verbal España Complutense*. Madrid: TEA.
- Benedict, R.H. (1997). *Brief visuospatial memory test-revised: professional manual*. PAR.
- Brickenkamp, R., & Cubero, N. S. (2002). *D2: test de atención*. Tea.
- Bucek, A., Leu, C.S., Benson, S., Warne, P., Abrams, E., Elkington, et al. (2018). Psychiatric Disorders, Antiretroviral Medication Adherence and Viremia in a Cohort of Perinatally HIV-Infected Adolescents and Young Adults. *The Pediatric Infectious Disease Journal*; 37 (7): 673-677.
- Casals-Coll, M., Sánchez-Benavidez, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rogoni, T., Calvo, L., Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para ls test de fluencia verbal. *Neurología*; 28 (1), 33-40. <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.02.010>
- Culbertson, W. C., & Zillmer, E. (2001). *Tower of London-Drexel University (TOLDX)*. Multi-Health Systems.
- Dobrova-Krol, N.A., Van Ijzendoorn, M.H., Bakermans.Kranenburg, M.J., Juffer, F. (2010). Effects of Perinatal HIV Infection and Early Institutional Rearing on Physical and Cognitive Development of Children in Ukraine. *Child Dev*; 81(1): 237-51.
- Douek, DC., Roederer, M. y Koup, RA. (2009). Emerging concepts in th immunopathogenesis of AIDS. *Annu Rev Med.*; 60: 471-484.
- Eggers, C., Arendt, G., Hahn, K., Hussetdt, I.W., Maschke, M., Neuen-Jacob, E., et al. (2017). HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol*; 264 (8): 1715-27.

- Ene, L., Franklin, D.R., Burlacu, R., Luca, A.E., Blaglosov, A.G., Ellis, R.J., et al. (2014). Neurocognitive functioning in a Romanian cohort of young adults with parenterally-acquired HIV-infection during childhood. *J Neurovirol*; 20 (5): 496-504.
- Espada, J.P. y Quiles, M.J. (2002). Prevenir el sida. Madrid: Pirámide.
- Exeamama, A.E., Kizza, F.N., Zalwango, S.K., NNkwata, A.K., Zhang, M., Rivera, M.L., et al. (2016). Perinatal HIV Status and Executive Function During School-Age and Adolescence. *Medicine (Baltimore)*; 95 (17): e3438.
- Fowler, M.G., Gable, A.R., Lampe, M.A., Etima, M., Owor, M. (2010). Perinatal HIV and its prevention: progress toward an HIV-free generation. *Clin Perinatol*; 37 (4): 699-719, vii.
- Gatell, J.M., Clotet. B., Podzamczar, D., Miró, J.M. (2011). *Guía práctica del SIDA: Clínica, diagnóstico y tratamiento*. Barcelona: Antares.
- Grupo de Estudio de Sida de la SEIMC y Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida (2017). *Documento informativo sobre la infección por el VIH*. Recuperado de <http://www.gesida-seimc.org>
- Hoare, J., Phillips, N., Joska, J.A., Paul, R., Donald, K.A., Stein, D.J. et al. (2016). Applying the HIV-associated neurocognitive disorder diagnostic criteria to HIV-infected youth. *Neurology*; 87 (1): 86-93.
- Infosida. (2018). *VIH/SIDA: Conceptos básicos*. Recuperado de: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/45/vih-sida--conceptos-basicos>
- Instrument, L. (2002). *Grooved Pegboard test user instructions*. Lafayette: Lafayette Instrument.

- Judd, A., Le Prevost, M., Melvin, D., Arenas-Pinto, A., Parrott, F., Winston, A., et al. (2016). Cognitive Function in Young Persons With and Without Perinatal HIV in the AALPHI Cohort in England: Role of Non-HIV-Related Factors. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*; 63 (10): 1380-7.
- Le Prevost, M., Arenas-Pinto, A., Melvin, D., Parrott, F., Foster, C., Ford, D. et al. (2018). Anxiety and depression symptoms in young people with perinatally acquired HIV and HIV affected young people in England. *AIDS Care*; 30 (8): 1040-1049.
- Linn, K., Fay, A., Meddles, K., Isabell, S., Lin, P.M., Thair, C., et al. (2015) HIV-Related Cognitive Impairment of Orphans in Myanmar With Vertically Transmitted HIV Taking Antiretroviral Therapy. *Pediatr Neurol*; 53 (6): 485-490.
- MacQuarrie, T. W., González, M., Pando, A. C., & Cubero, N. S. (1982). *Test de aptitudes mecánicas: manual*. Tea.
- McHenry MS, McAteer CI, Oyungu E, McDonald BC, Bosma CB, Mpofu PB, et al. (2018). Neurodevelopment in Young Children Born to HIV-Infected Mothers: A Meta-analysis. *Pediatrics*; 141(2): e20172888.
- Milligan, R., Crockcroft, K. Working Memory Profiles in HIV-Exposed, Uninfected and HIV-Infected Children: A Comparison with Neurotypical Controls. *Front Hum Neurosci*. Recuperado de: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2017.00348/full>
- Nesheim, S.R., Wiener, J., Fitz-Harris, L.F., Lampe, M.A., Weidle, P.J. (2017). Brief Report: Estimated Incidence of Perinatally Acquired HIV Infection in the United States. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*; 76(5):461.

- Nichols, S.L., Brummel, S.S., Smith, R.A., Garvie, P.A., Hunter, S.J. Malee, K.M., et al. (2015). Executive Functioning in Children and Adolescents with Perinatal HIV Infection. *Pediatr Infect Dis J*; 34 (9): 969-77.
- Nichols, S.L., Chernoff, M.C., Malee, K.M., Sirois, P.A., Woods, S.P., Williams, P.L., et al. (2016). Executive Functioning in Children and Adolescents With Perinatal HIV Infection and Perinatal HIV Exposure. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 5: S15-23.
- ONUSIDA. (2018) *Estadísticas mundiales sobre el VIH de 2017*. Recuperado de: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
- Organización Mundial de la Salud (19 de julio de 2018). *Datos y cifras*. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- Paramesparan, Y., Garvey, L.J., Ashby, J., Foster, C.J., Fidler, S., Winston, A. (2010). High rates of asymptomatic neurocognitive impairment in vertically acquired HIV-1-infected adolescents surviving to adulthood. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 55 (1): 134-6.
- Portilla, I., Reus, S., Leon, R., Van-Der Hofstadt, C., Sanchez, J., López, N., Portilla, J. (2019). Neurocognitive impairment in well controlled HIV-infected patients. Cross sectional study. *AIDS Research and Human Retroviruses*. doi:10.1089/aid.2018.0279
- Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test: Manual for administration and scoring*. Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Rice, M.L., Buchanan, A.L., Siberry, G.K., Malee, K.M., Zeldow, B., Frederick, T., Purswani, M.U., et al. (2012). Language impairment in children perinatally infected

- with HIV compared to children who were HIV-exposed and uninfected. *J Dev Behav Pediatr*; 33 (2): 112-23.
- Rie, A.V., Harrington, P.R., Dow, A., Robertson, K. (2007). Neurologic and neurodevelopmental manifestations of pediatric HIV/AIDS: A global perspective. *Eur J Paediatr Neurol*; 11 (1): 1-9.
- Sacktor, N., Skolasky, R.L., Seaberg, E., Munro, C., Becker, J.T., Martin, E., et al. (2016). Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*; 86(4): 334-40.
- Scale, W.D.W.A.I. (2008). (WAIS-IV). *Administration and scoring manual*. San Antonio, TX, USA: The Psychological Corporation.
- Sedó, M., de Paula, J. J., & Malloy-Diniz, L. F. (2007). *Test de los cinco dígitos*. Madrid: TEA Ediciones.
- Smith, R., Wilkins, M. (2015). Perinatally acquired HIV infection: long-term neuropsychological consequences and challenges ahead. *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc*; 21(2): 234-68.
- Willen, E.J., Cuadra, A., Arheart, K.L., Post, M.J.D., Grovind, V. (2017). Young adults perinatally infected with HIV perform more poorly on measures of executive functioning and motor speed than ethnically matched healthy controls. *AIDS Care*; 29 (3): 387-93.
- Wood, S.M., Shah, S.S., Steenhoff, A.P., Rutstein, R.M. (2009). The impact of AIDS diagnoses on long-term neurocognitive and psychiatric outcomes of surviving adolescents with perinatally acquired HIV. *AIDS*; 23 (14): 1859.
- Zigmond, A.S., Snaith, R.P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*; 67 (6): 361-70.