

## Funciones ejecutivas y atención en pacientes pediátricos con infección por virus de inmunodeficiencia humana en Colombia

Executive functions and attention in colombian children with human immunodeficiency virus infection

Juan David Guevara Ramos (1), Tailandia Rodríguez Gutierrez (2), Silvana Carolina Cabrera (3)  
Álvaro Hernando Izquierdo Bello (4)

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** las alteraciones neuropsicológicas asociadas a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) han sido descritas en adultos. No se conoce el patrón de funciones ejecutivas y atención ni su relación con el control de la infección por VIH en pediatría.

**OBJETIVOS:** determinar los factores asociados y los patrones de las alteraciones en atención y funciones ejecutivas en niños con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

**MATERIALES Y MÉTODOS:** se realizó un estudio analítico de cohorte entre noviembre 2011 a diciembre del 2012.

**RESULTADOS:** 30 individuos cumplieron con los criterios de inclusión. 26 (86,6%) individuos tuvieron control de infección por VIH, con edad promedio de 10,2 años (6-16 años), el 60% hombres. La mayor proporción de alteraciones se encontró en flexibilidad cognitiva en el 33,3%, atención sostenida en un 26,7%, habilidades conceptuales en 16,7%, y en planificación y organización en 13,3%. El 36,6% presentó alteración de la secuenciación visomotora. La baja calidad de vida relacionada con la enfermedad presentó un mayor riesgo en todas las áreas de atención y funciones ejecutivas. No se encontró una asociación estadísticamente significativa del control de la infección por VIH en los últimos 2 años con la evaluación de atención y funciones.

**CONCLUSIONES:** la flexibilidad cognitiva presentó la mayor alteración dentro de las subpruebas neuropsicológicas. Se encontraron bajos puntajes en calidad de vida y el control de infección en pacientes con dificultades en áreas de atención y funciones ejecutivas, sin tener significancia estadística.

**PALABRAS CLAVE:** VIH. Pediatría. Neuropsicología. Atención. Funciones ejecutivas. NeuroVIH (DECS).

### SUMMARY

**BACKGROUND:** neuropsychological abnormalities associated with infection by the human immunodeficiency virus (HIV) have been described in adults. The pattern of executive functions and attention with regard to the control of HIV infection has not been studied in children.

**OBJECTIVE:** to determine the associated factors and patterns of alterations in attention and executive functions in children infected with human immunodeficiency virus (HIV). Methods: a cohort study was made from November 2011 to December 2012.

**RESULTS.** 30 individuals met the inclusion and exclusion criteria. 26 (86.6%) individuals had controlled HIV infection, with mean age 10.2 years (6-16 years), 60% were male, 76.6% with primary school education. The largest proportions of alterations were found in cognitive flexibility (33.3%), selective attention (26.7%), conceptual skills (16.7%), and planning and organization (13.3%). 36.6% had impaired psychomotor speed. The quality of life related to the disease was associated with lower scores in all areas of attention and executive functions.

(1) MD. Especialista en Neuropediatría, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá

(2) MD. Especialista en Infectología Pediátrica. Hospital Simón Bolívar. Bogotá

(3) Msc. En Neuropsicología. Universidad San Buenaventura Medellín. Especialista en Neuropsicopedagogía.

(4) MD. Profesor Asociado. Especialista en Neuropediatría, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá

Fuente de apoyo financiero: Convocatoria para el estímulo a la investigación a través de proyectos y trabajos de investigación en los posgrados de la facultad de Medicina de la Universidad nacional de Colombia - apoyo a la investigación en Salud - 2012, código 16731

Recibido: 2/03/14. Aceptado: 18/11/14.

Correspondencia: Juan David Guevara Ramos: jdguevarar@icloud.com

No significant association control acquired immunodeficiency infection in the last 2 years with the assessment of attention and executive functions.

**CONCLUSIONS:** Cognitive flexibility impairment showed higher within the neuropsychological subtests. Low scores on quality of life and no control of infection found in patients with difficulties in the areas of attention and executive functions without statistical significance

KEY WORDS.HIV. Child. Neuropsychology. Attention. Executive functions. NeuroHIV (MeSH).

## INTRODUCCIÓN

La infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es una epidemia mundial; para el 2012 se estimó una población de 35.3 millones de individuos afectados en el mundo (1). En Colombia, el 0,71% de la población con VIH está en el rango de 0 a 4 años y el 0.49% en el rango entre 5 y 14 años (2). El VIH es un virus linfotrópico y neurotrópico (3), que produce una alteración directa en el cerebro en desarrollo (4). Los primeros casos de VIH en población pediátrica descritos por Oleske (5) y Epstein (6) documentaron retardo del desarrollo y compromiso en sistema nervioso central. Se han descrito de forma clásica patrones de compromiso encefálico progresivo y no progresivo entre un 30% y 70% (7) de los pacientes pediátricos. Así mismo, se ha descrito la disfunción de esferas cognitivas específicas (8), como funciones ejecutivas y atención. En adultos con VIH, la frecuencia de demencia secundaria ha disminuido con el inicio de la terapia *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART); sin embargo, se presentó un aumento del diagnóstico de la alteración cognitiva leve y las alteraciones cognitivas asintomáticas (9). Desde 1991 se han realizado estudios de neurodesarrollo y función cognitiva en niños (10-16) que muestran una tasa variable de alteraciones con un claro cambio del patrón desde el inicio de la terapia HAART (17). Estudios con resonancia magnética cerebral funcional (BOLD) demuestran mayor activación en la corteza prefrontal lateral y del área motora suplementaria frente a paradigmas de atención y memoria de trabajo, con velocidades de respuesta disminuidas, explicado por el uso de la reserva cerebral y una disfunción de la vía frontoestriatal (18). Hay evidencia de una relación directa de alteración en las funciones ejecutivas y atención en individuos con VIH, sin que dicha alteración se relacione directamente con el tratamiento; adicionalmente, no se tiene claridad sobre su relación con el estado inmunológico o la carga viral.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico de cohorte en un lapso de 13 meses, entre noviembre 2011 y diciembre del 2012. La población estudiada estuvo compuesta por individuos

de la ciudad de Bogotá en edades entre 6 y 16 años, con infección por VIH y diagnóstico confirmado. Los individuos considerados en el estudio recibieron tratamiento antirretroviral y tuvieron seguimiento en el Hospital Simón Bolívar por el programa de VIH de infectología pediátrica durante los últimos 2 años, también se consideraron individuos institucionalizados en dos fundaciones especializadas en la ciudad de Bogotá. Se incluyeron individuos escolarizados, previa firma de asentimiento y consentimiento informado. Se excluyeron individuos con retardo mental, retardo psicomotor secundario a otra patología o noxa diferente al VIH, alteración visual, auditiva o discapacidad que le impidan el desarrollo de las pruebas neuropsicológicas y patología sistémica aguda en el momento de la realización de la evaluación neurológica y neuropsicológica. Se realizó la revisión de historias clínicas en los últimos 2 años de seguimiento, evaluación neurológica, evaluación de calidad de vida a través del cuestionario de satisfacción de calidad de vida en pediatría PQ-LES-Q en su traducción al español (19) y evaluación neuropsicológica. Se escogió una batería de pruebas neuropsicológicas teniendo en cuenta la validez en español, la capacidad de la prueba y el subtipo de función ejecutiva evaluada. La batería seleccionada son subpruebas de la evaluación neuropsicológica infantil: cancelación de dibujos y letras, dígitos en progresión y regresión, matrices, semejanzas, fluidez semántica frutas y animales, fluidez fonológica, fluidez gráfica semántica y no semántica y torre de México; Test de trazos o de construcción de secuencias A y B, test de Colores y Palabras – STROOP y Prueba modificada de clasificación de tarjetas de Wisconsin (11, 20). El control de infección pobre se definió de acuerdo con las guías de la Organización Mundial de la Salud para la definición de falla clínica, inmunológica y virológica (21). De 42 individuos captados menores de 16 años, 2 individuos presentaban enfermedad marcada “aguda” al momento de la evaluación, y 3 individuos eran menores de 6 años, por lo que fueron retirados del estudio neuropsicológico. En 4 individuos se realizó la evaluación neurológica y revisión de historia clínica, pero no se logró contacto posterior para la realización de evaluación neuropsicológica. De los 34 pacientes restantes, 4 individuos tenían retardo mental, quedando excluidos del estudio. Se realizó evaluación neuropsicológica a 30 individuos. De estos, 26 (86,6%) indivi-

duos tuvieron control de infección por VIH en los últimos 2 años. Las herramientas estadísticas utilizadas fueron T-test para diferencia de medias de muestras independientes, comparaciones a través de pruebas no paramétricas mediante la prueba exacta de Fisher y ANOVA no paramétrico de Kruskal-Wallis, con un nivel de significancia  $p < 0,05$ . Se hizo un análisis de regresión logística binaria para variables categóricas. Se estratificó la muestra de acuerdo a los datos normalizados de la evaluación neuropsicológica infantil en grupos de 6-7 años, 8 a 10 años, 11 a 13 años y 14 a 16 años (20).

### Consideraciones éticas

Desde los años 90 se ha reconocido la vulnerabilidad de los individuos con infección por VIH en relación con investigaciones farmacológicas e inmunológicas. Por lo tanto los mecanismos de protección de la población vulnerable o dependiente priman en el proceso investigativo. De acuerdo con las recomendaciones de la declaración de Helsinki, el Consejo Internacional de Organizaciones de Ciencias Médicas – CIOMS (22) y los decretos vigentes en Colombia se consideró el estudio clínico como investigación de bajo riesgo. El presente proyecto fue aprobado por comité de ética e investigación del Hospital Simón Bolívar, de la ciudad de Bogotá, Colombia.

## RESULTADOS

### Resultados Demográficos

Se estudiaron 30 individuos con edad promedio de 10,2 años (6 -16 años), el 60% de sexo masculino. Se aplicó la prueba T de Student para medias en muestras independientes de edad, y se encontró que no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,89$ ), que pudieran alterar la comparación de los grupos. La Tabla 1 resume los hallazgos demográficos principales. Se presentaron barreras en la obtención de datos perinatales debido a la alta tasa de orfandad o familia uniparental. El diagnóstico materno solo se realizó en un 2,4% antes de la gestación, 9,5% durante la gestación y 23,8% después de la gestación. El 64% no hay registro de datos del diagnóstico materno. En el 16,7% se documentó patología obstétrica, en un caso tuberculosis pulmonar y uno de toxoplasmosis. La vía de parto fue del 52,4% vía vaginal y solo el 21,4% recibió leche materna. La edad media de diagnóstico de VIH mediante prueba confirmatoria de los individuos fue de 28,9 meses (1-96 meses). El 93% recibieron lopinavir/robinavir, zidovudina el 86,7%, lamivudina el 76,6%, 23,3% abacavir, didanosina 11% y 6,7% nevirapina.

El promedio de los intervalos del estudio inmunológico y viral en los últimos 2 años fue en promedio de 3,79 meses (2-9 meses). Para la determinación de la carga viral se utilizó en todos la técnica de reacción en cadena de la polimerasa ultrasensible; la citometría de flujo se usó para cuantificación de población linfocitaria. El 86,6% individuos tuvo control de infección por VIH.

En los 4 pacientes sin control de infección se reportó resistencia viral por genotipificación. De los individuos sin control de infección todos presentaron respuesta viral inicial incompleta, 1 rebote viral, y 1 respuesta inmunológica inicial incompleta. El estadio C3 al momento del diagnóstico fue del 50%.

### Hallazgos neurológicos

La Tabla 1 resume los hallazgos al examen neurológico. En 4 individuos (13,3%) se evidenció leucoencefalopatía asociada a VIH. Solo el 40% de los pacientes tenía neuroimágenes.

### Hallazgos neuropsicológicos

El 33,3% mostró una puntuación por debajo de – 2 desviaciones estándar en el área de flexibilidad cognitiva con predominio en errores no perseverativos (dificultades para lograr una adecuada categorización). El 26,7% presentó puntuación baja en TMT A. En las áreas de atención dividida presentó una alteración 20% para TMT B y 6,6% STROOP C (relacionada con la capacidad de control inhibitorio). Otras áreas presentaron puntuación por debajo de –2 desviaciones estándar en un 16,7% para habilidades conceptuales, 13,3 para planificación y organización; y 10% para cancelación de letras. En menos del 6,7% se encontró alteraciones en el STROOP A y B (relacionado con procesos de atención sostenida), cancelación de dibujos, fluidez fonológica, fluidez gráfica no semántica y semántica, (relacionados con procesos de flexibilidad cognoscitiva).

### Control de la infección por VIH

No se presentó asociación estadísticamente significativa del control de infección por VIH en los 2 años previos con la evaluación de atención y funciones ejecutivas. Para atención dividida RR 1,5 (IC 95% 0,11-20,29)  $p= 0,61$ ; fluidez fonológica 4,0 (IC 95% 0,27-58,5)  $p = 0,36$ ; habilidades conceptuales 1,8 (IC 95% 0,15-22,36)  $p = 0,53$ ; flexibilidad cognitiva 2,25 (IC 95% 0,267- 18,9)  $p = 0,41$ .

### Calidad de vida

Mediante el cuestionario PQ-LES-Q se presentó una media de 58, 3 (DE 7,6) con distribución normal con per-

**Tabla 1. Datos demográficos y hallazgos neurológicos**

Variable	Individuos Seleccionados	Individuos VIH controlados
Total	30	26 (86,7%)
Edad	10,2 (6-16)	10,23 (6-16)
Edad Diagnóstico	31,17 m (1-96m)	29,9m (1-96m)
Masculino	18 (60%)	14 (53,8%)
Femenino	12 (41,9%)	12 (46,2%)
Escolaridad	4,07 (1-11)	4,15 (1-11)
Primaria	23 (76,6%)	19 (63,3%)
Secundaria	7 (23,3%)	7 (26,9%)
Tiempo de gestación		
A término	16 (53,3%)	13 (50%)
Pretérmino	2 (6,7%)	2 (7,7%)
No dato	12 (40%)	11 (42,3%)
Vía de nacimiento		
Vaginal	18 (60%)	16 (61,5%)
Cesárea	1 (3,3%)	1 (3,8%)
No dato	11 (36,7%)	9 (34,6%)
RDSM*	18 (60%)	15 (57,7%)
Huerfanidad	20 (66,6%)	17 (65,4%)
Leucoencefalopatía	4 (13,3%)	4 (15,6%)
Microcefalia	10 (33,3%)	9 (34,6%)
Tono muscular		
Normal	28 (93,3%)	24 (92,3%)
Hipotonía	1 (3,3%)	1 (3,78%)
Hipertonía	1 (3,3%)	1 (3,8%)
Coordinación motora anormal		
Fuerza	4 (13,3%)	2 (7,7%)
Normal		
Diparesia	28 (96,7%)	24 (96,3%)
Secuencia visomotora	2 (6,7%)	2 (7,7%)
Normal		
Baja	19 (63,3%)	16 (61,5%)
Velocidad psicomotora	11 (36,6%)	10 (38,4%)
Normal		
Media	15 (50%)	14 (53,8%)
Baja	12(40%)	9 (34,6%)
	3 (10%)	3 (11,5%)

\*Retraso del desarrollo psicomotor

centiles 25 en 53,7 y percentil 75 en 63. El 23,3% estuvo por debajo del percentil 25, y 3,3% debajo del percentil 5. En el análisis de riesgo asociado a puntaje menor de -2 desviaciones estándar de la calificación de calidad de vida se encontraron RR mayores a uno en seis de siete variables neuropsicológicas. Solo en atención sostenida fue estadísticamente significativo.

### Resultados secundarios

La Tabla 2 resume los resultados secundarios. No se encontró relación estadísticamente significativa con sexo, estadio inicial al momento del diagnóstico, diagnóstico en los primeros 12 meses, y retraso del desarrollo psicomotor.

**Tabla 2. Análisis de riesgo de variables secundarias.**

	Sexo (m)	Estadio clínico inicial	Edad de diagnóstico (menor 12 meses)	Calidad de vida
Atención sostenida	0,1 (0,01-1,2) p=0,1	0,4 (0,08-2,6) p=0,5	0,7(0,01-5,5) p=0,04	6,5 (0,85- 49,6) p=0,08
Atención dividida	0,4 (0,04-3,11) p= 0,3	2,1 (0,2-98,5) p=0,4	0,9(0,01-0,8) p=0,02	1,6 (0,21-12,4) p=0,5
Atención visual	0,4(0,05-2,6) p=0,3	1,5 (0,15-76,6) p=0,3	-	2,6 (0,34-20,5) p=0,3
Habilidades conceptuales	1,00 (0,11-11,9) p=0,0	-	1,5(0,1-13,1) p=0,09	2,6 (0,34-20,5) p= 0,3
Fluidez verbal fonológica	0,7 (0,01-53,9) p=0,2	-	-	1,7 (0,13-22,7) p= 0,5
Fluidez gráfica	0,6 (0,01-50,7) p=0,2	-	-	3,6 (0,19-67,6) p= 0,4
Flexibilidad cognitiva	0,3 (0,05-1,2) p=0,5	0,8 (0,17-4,6) p=0,1	1,4(0,15-6,4) p= 0,07	0,7 (0,11-4,7) p= 0,5
Planificación y organización	2,2 (0,17-115,4) p= 0,4	1,1 (0,08-58,1) p=0,07	-	1,1 (0,09-12,7) p= 0,6

## DISCUSIÓN

Dentro de la población estudio, los hallazgos neurológicos como el retraso del desarrollo psicomotor y la microcefalia presentaron una alta frecuencia, similar a reportes en Latinoamérica (7). El estadio inicial al momento del diagnóstico marca el pronóstico, hasta el 54, 8% de la población total se diagnosticó en estadio C3 (24). Sin embargo, al correlacionar estadio inicial con alteraciones en funciones ejecutivas y atención no se presentaron resultados significativos. Es preocupante que solo el 59,2% de niños tuvieran neuroimágenes. Se recomienda tomar una neuroimagen al primer año del diagnóstico de la infección (21). Las alteraciones motoras finas, como la disminución de la velocidad motora y la secuencia visomotora son marcadores tempranos de alteración cognitiva en adultos (23). En niños se observan alteraciones motoras gruesas y finas en el contexto de encefalopatía, pero no existen reportes de su alteración y utilidad como marcadores de deterioro neurológico. Un 36,6% de los niños presentó una alteración de la secuenciación visomotora, y solo el 10% de la velocidad psicomotora en esta población.

Dentro de los patrones neuropsicológicos en niños se reporta la alteración del lenguaje expresivo (fluidez verbal baja), latencias de respuesta altas, alteraciones de la integración

visoespacial, flexibilidad cognoscitiva y funciones ejecutivas como el control inhibitorio (24-26). En el análisis, la mayor proporción de alteraciones fueron en la flexibilidad cognitiva, atención sostenida, habilidades conceptuales y en planificación y organización. El análisis de varianzas de una vía por edad fue estadísticamente significativo en atención sostenida visual y auditiva, atención dividida, flexibilidad cognoscitiva (observada en pruebas como fluidez verbal y gráfica) y en procesos de planificación y organización, lo cual demuestra las diferencias evolutivas conocidas de atención y funciones ejecutivas a través de la edad. No se encontró varianza significativa en correlación con la edad en flexibilidad cognitiva, lo que se explica por la amplia serie de errores perseverativos y no perseverativos independientes de la edad.

La asociación de las alteraciones de funciones ejecutivas con la ausencia de control de la infección no arrojó datos estadísticamente significativos. La atención dividida, habilidades conceptuales y flexibilidad cognitiva presentaron RR mayor a uno, pero sin significancia estadística, probablemente debido a la baja potencia estadística del estudio. No obstante, hay claridad respecto de la mayor alteración de flexibilidad cognitiva en pacientes sin control de la infección. El 23,3% de los pacientes bajo estudio presentó un puntaje por debajo de percentil 25 en la escala de calidad de vida PQ-LES-Q. Al correlacionar los bajos puntajes de calidad de vida con las alteraciones en la función ejecutiva y atención todas excepto

la flexibilidad cognitiva presentaron un riesgo relativo mayor de uno. La depresión y la carga por enfermedad, que se correlacionan con la escala PQ-LES-Q, son factores que influyen a la alteración de la atención y las funciones ejecutivas. El estadio inicial al momento del diagnóstico es marcador de pronóstico (17). Sin embargo, el 50% de la población en estadio C3, al correlacionar estadio inicial con alteraciones en funciones ejecutivas y atención no mostró resultados significativos. Variables como la baja tasa de diagnóstico prenatal, el amplio rango de edad del diagnóstico, la alta tasa de orfandad, institucionalización y el tamaño de la muestra son factores que afectan el análisis de datos.

## CONCLUSIONES

Las manifestaciones neurológicas asociadas a VIH en la población pediátrica tienen una alta frecuencia; estas incluyen alteraciones en la flexibilidad cognitiva, en la atención sostenida, habilidades conceptuales y en planificación y organización. Así mismo, se observaron alteraciones en la

secuenciación visomotora. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el pobre control de la infección por virus de inmunodeficiencia adquirida en niños y alteración en subpruebas de atención o funciones ejecutivas. Se asociaron los bajos puntajes de calidad de vida relacionada con la enfermedad con los bajos puntajes en todas las áreas de atención y funciones ejecutivas, siendo la relación significativa en lo relativo a la atención sostenida. Las dificultades en obtención de datos se debieron a las limitaciones sociales y de seguimiento médico, al bajo seguimiento neurológico y a la escasez de neuroimágenes. Estos factores revelan una realidad de seguimiento y la importancia de estas variables al momento del seguimiento neurológico y aprendizaje de los niños con VIH. El estudio es una puerta abierta a la continuación de investigación en desarrollo y aprendizaje en pacientes con la infección por VIH que ameritan la atención especial del sector académico local y el sistema de salud.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

---

## REFERENCIAS

---

1. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. URL: [http://www.unaids.org/es/resources/documents/2013/\(2.12.2013\)](http://www.unaids.org/es/resources/documents/2013/(2.12.2013)).
2. Ministerio de salud y protección social. Informe mundial de avances en la lucha contra el Sida. Colombia 2012 <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/countryprogressreports/2012countries> (2.12.2013).
3. LAWRENCE D, MAJOR E. HIV-1 and the brain. *Microbes and Infection* 2002; 4: 301–308.
4. HENAO J, VANEGAS N, CANO O, HIROMI J, RUGELES M. El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 y el sistema nervioso central en desarrollo. *Biomédica* 2005;25:136–47.
5. OLESKE J, MINNEFOR A, COOPER R, THOMAS K, CRUZ A, AHDIEH H, ET AL. Inmune deficiency syndrome in children. *JAMA* 1983; 249: 2345–2349.
6. EPSTEIN L, SHARER L, OLESKE J, CONNOR E, GOUDSMIT J, BAGDON L, ET AL. Neurologic Manifestations of immunodeficiency virus infection in children. *Pediatrics* 1986; 78:678–687.
7. CZORNYJ LA. Encefalopatía en niños con infección por virus de inmunodeficiencia humana de transmisión vertical. *Rev Neurol* 2006; 42:743–753.
8. ROBERTSON K, LINER J, HEATON R. Neuropsychological Assessment of HIV-Infected Populations in International Settings. *Neuropsychol Rev* 2009;19:232–249.
9. MCARTHUR J, STEINER J, SACKTOR N, NATH A. Human Immunodeficiency Virus-Associated Neurocognitive Disorders Mind the Gap. *Ann Neurol* 2010;67:699–714.
10. COHEN SE, MUNDY T, KARASSIK B, LIEB L, LUDWIG DD, WARD J. Neuropsychological functioning in human immunodeficiency virus type I seropositive children infected through neonatal blood transfusion. *Pediatrics*, 1991; 88: 58–68.
11. WACHSLER J, GOLDEN C. Neuropsychological consequences of HIV in children A review of current literature. *Clinical Psychology Review* 2002;22: 441–462.
12. BROUWERS P, TUDOR-WILLIAMS G, DECARLI C, MOSS HA, WOLTERS PL, CIVITELLO LA, ET AL. Relation between stage of disease and neurobehavioral measures in children with symptomatic HIV disease. *AIDS* 1995; 9:713–20.
13. BISIACCHI PS, SUPPIEJ A, LAVERDA A. Neuropsychological evaluation on neurologically asymptomatic HIV infected children. *Brain and Cognition* 2000; 43: 49–52.
14. JEREMY RJ, KIM S, NOZYCE M, NACHMAN S, MCINTOSH K, PELTON SI. Neuropsychological Functioning and Viral Load in Stable Antiretroviral Therapy-Experienced HIV-Infected Children. *Pediatrics* 2005;115: 380–387.
15. CASTRO M, MARTINEZ Y, GONZÁLEZ I, VELÁSQUEZ J, CASTILLO G, ET AL. Evaluación neuropsicológica, factores psicosociales y comorbilidad psiquiátrica en pacientes pediátricos infectados con el VIH. *Rev Chil Infect* 2011; 28: 248–254.
16. TARDIEU M, LE CHENADEC J, PERSOZ A, MEYER L, BLANCHE S, MAYAUX MJ. HIV-1-related encephalopathy in infants compared with children and adults. French Pediatric HIV Infection Study and the SEROCO Group. *Neurology* 2000; 54:1089–95.

17. RASKINO C, PEARSON DA, 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:e 32
18. CHANG L, SPECK O, MILLER EN, BRAUN J, JOVICICH J, KOCH C, ET AL. Neural correlates of attention and working memory deficits in HIV patients. *Neurology* 2001;57:1001-1007.
19. ENDICOTT J, NEE J, YANG R, WOHLBERG C. Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (PQLES-Q): Reliability and Validity. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2006;45:401-407.
20. ROSSELLI-COCK M, MATUTE-VILLASEÑOR E, ARDILA-ARDILA A, BOTERO-GÓMEZ VE, TANGARIFE-SALAZAR GA, ECHEVARRÍA-PULIDO 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.
21. WHO. Antiretroviral therapy for VIH infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2010 Revision.
22. World Health Organization. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS. 2002.
23. SACKTOR NC, WONG M, NAKASUJJA N, SKOLASKY RL, SELNES OA, MUSISI S, ET AL. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*. 2005; 2:1367-74.
24. VAN RIE A, HARRINGTON PR, DOW A, ROBERTSON K. Neurologic and neurodevelopmental manifestations of pediatric HIV/AIDS: A global perspective. *Euro J Ped Neurol* 2007; 11:1-9.
25. MILLANA-CUEVAS LC, PORTELLANO JA, MARTINEZ-ARIAS R. Alteraciones neuropsicológicas en niños infectados por el virus de inmunodeficiencia humana *Rev Neurol* 2007; 44: 366-374.
26. KOEKKOEK S, DE SONNEVILLE LM, WOLFS TF, LICHT R, GEELEN SP. Neurocognitive function profile in HIV-infected school-age children *European J Ped Neurol* 2008; 12: 290 - 297.