

# Trastornos neurocognitivos en personas con VIH +

Angeles Jaen Manzanera, MD, PhD

Fundació Docència i Recerca Mutua de Terrassa

Correspondencia:

e-mail: ajaen@mutuaterrassa.es

## RESUMEN

Los trastornos neurocognitivos (TNC) en los pacientes con infección por VIH causan un deterioro en la calidad de vida, una peor adherencia al tratamiento antirretroviral combinado (TARV-c) y una menor supervivencia. La prevalencia de TNC asociados al VIH es alrededor del 50%, incluso en pacientes tratados y/o con carga viral indetectable. Con los TARV-c se ha observado un cambio en el patrón, aumentando la prevalencia de los TNC asintomáticos (Asymptomatic Neurocognitive Impairment-ANI).

Se desconocen las causas que producen estas alteraciones neurocognitivas: se han sugerido varias hipótesis, como el daño cerebral irreversible producido por el VIH antes del inicio del tratamiento, la neurotoxicidad asociada a algunos tratamientos antirretrovirales y la persistencia de la replicación viral en el sistema nervioso central (SNC) debida a la baja penetración de algunos ARVs.

Los TNC se han asociado con múltiples factores de riesgo, aunque hay una gran diversidad y falta de consistencia entre los diferentes estudios. Así, se han descrito en relación con la infección por VIH (sida, menor recuento CD4 nadir, resistencia a los ARV), relacionados con el huésped (mayor edad, alteraciones metabólicas, predisposición genética, factores de riesgo cardiovascular), y en relación con comorbilidades (coinfección por el VHC, depresión).

El paciente refiere quejas cognitivas con frecuencia (30%-50%), incluso en aquellos tratados y con control de su viremia. Las principales quejas cognitivas en los pacientes con TNC leve son cambios sutiles en la atención y memoria de trabajo. El diagnóstico requiere de la administración de una batería de pruebas neuropsicológicas por un profesional cualificado y un diagnóstico diferencial preciso de otras comorbilidades o factores confusores que pudieran explicar la afectación.

La replicación viral a nivel del SNC sólo es detectable mediante la determinación de la carga viral del VIH en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y puede conllevar el desarrollo de resistencias. Una pauta de tratamiento ARV con una buena penetración en el SNC podría ser crítica en el caso de los pacientes con TNC.

En conclusión, los TNC son un reto de salud actual por su alta prevalencia y las implicaciones en la calidad de vida y en la supervivencia de las personas con infección por VIH. Un tratamiento ARV óptimo y el control de otras comorbilidades y enfermedades psiquiátricas son esenciales.

## Contexto

La infección por VIH/sida se ha convertido en la actualidad en una enfermedad crónica gracias a la gran eficacia del tratamiento antirretroviral combinado (TARV\_c). Así, ya no son las enfermedades relacionadas con el sida, sino aquellas comúnmente relacionadas con la edad como son las enfermedades cardiovasculares, los tumores, la afectación renal, la afectación

ósea y las alteraciones neurocognitivas entre otras, lo que determina el pronóstico de estos pacientes.

La enfermedad neurológica en conjunto, es decir secundaria a patologías oportunistas o causadas por el propio virus, es la primera manifestación de la infección por el VIH en el 10-20% de los casos, y entre el 30-40% si la enfermedad es avanzada<sup>1</sup>. Las alteraciones neurocognitivas son motivo habitual de consulta de las personas con infección por VIH, incluso

en aquellos tratados y con un adecuado control de su viremia. La presencia de estas alteraciones neurocognitivas se asocian con una disminución en la calidad de vida, una peor adherencia a los tratamientos antirretrovirales y una menor supervivencia<sup>2-4</sup>. Antes de la introducción del tratamiento antirretroviral combinado (TARV-c), el deterioro neurocognitivo asociado al VIH ya se consideraba un importante factor de riesgo independiente para muerte por sida, posteriormente se ha demostrado que sigue siendo un factor pronóstico negativo asociado a la mortalidad<sup>4</sup>.

Este artículo resume la presentación de la ponencia: “Trastornos neurocognitivos en personas con VIH+ “realizada por Ángeles Jaen en la Reunión científica de Seisida: “Una visión multidisciplinar en el tratamiento y la calidad de vida del paciente con VIH” que tuvo lugar en Madrid en Junio 2014.

### Clasificación diagnóstica

La primera definición y clasificación para los trastornos neurocognitivos asociados al VIH (TNAV) la realizó la AIDS Task Force of the American Academy of Neurovirology en el año 1991. La actualización y revisión de 2007 (Criterios de Frascati) introdujo un cambio sustancial al considerar una nueva categoría, los TNAV asintomáticos, ya que se había observado que muchas personas presentaban TNAV sin ningún tipo de anormalidad observada en su vida cotidiana<sup>5,6</sup>. La nueva clasificación establece que existen diferentes grados de TNAV, subdivididos, de menor a mayor severidad en: alteración neurocognitiva subclínica/asintomática (asymptomatic neurocognitive impairment [ANI]), trastorno cognitivo-motor leve (mild neurocognitive disorder [MND]) y demencia asociada al VIH (HIV-associated dementia [HAD]).

El deterioro cognitivo se diagnostica: cuando el paciente puntúe por encima de 1 desviación estándar por debajo de la media de los datos normativos corregidos por edad y educación y resto de normas recomendadas en la evaluación neuropsicológica es-

tandarizada en al menos 2 áreas cognitivo-motoras, y una vez descartadas las causas previas que podrían explicar la alteración cognitiva (enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas) y ausencia de delirio<sup>6</sup>. La diferencia entre alteración asintomática (ANI) y leve (MND) es la interferencia o no en el funcionamiento diario incluidas en el trabajo, tareas del hogar y actividades sociales evaluadas a través de la propia persona o de medidas objetivas estandarizadas (tabla 1).

### Etiopatogenia

La causa que produce estas alteraciones neurocognitivas es por el momento desconocida. Se han sugerido varias hipótesis, como son el daño cerebral irreversible producido por el VIH antes del inicio del tratamiento, la neurotoxicidad asociada a algunos tratamientos antirretrovirales y la persistencia de la replicación viral en el SNC debida a la baja penetración de algunos fármacos antirretrovirales (ARV)<sup>6</sup>.

Se sabe que el VIH atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y se replica en el cerebro a los pocos días de la infección aguda, observándose en autopsias una amplia distribución que afecta preferentemente a estructuras cerebrales profundas, y en menor grado a nivel de afectación cortical, combinación que explica la expresión clínica del deterioro cognitivo. El VIH no infecta directamente las neuronas, si no que la lesión en el SNC se produce a través de dos mecanismos: 1) efecto directo, a través de la citotoxicidad de la envoltura de las proteínas virales, probablemente la gp120; 2) efecto indirecto, a través de los productos liberados por los macrófagos infectados, quienes producen cientos de enzimas y citoquinas con gran potencial para causar daño celular y daño del eje sináptico-dendrítico de las neuronas<sup>7</sup>. Aunque las alteraciones neurocognitivas son más frecuentes en las fases avanzadas de la infección, se ha evidenciado la presencia del virus en fases iniciales. La afectación neuronal temprana se ha observado por marcadores inflamatorios en el

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS ASOCIADOS AL VIH (extraído de Antinori et al; Neurology 2007)

	<b>Alteración neurocognitiva asintomática (Asymptomatic neurocognitive impairment-ANI-)</b>	<b>Alteración neurocognitiva leve (Mild neurocognitive disorder-MND-)</b>	<b>Demencia asociada al VIH (HIV-Associated dementia – HAD-)</b>
Evidencia de causa preexistente <sup>^</sup>	NO	NO	NO
Delirio o demencia	NO	NO	NO DELIRIO
Interferencia en la vida diaria <sup>+</sup>	NO	LEVE	MARCADA
Alteración* de $\geq 2$ dominios cognitivos”	SI	SI	MARCADA

<sup>^</sup>Enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas

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

\*Puntuación  $>1$  desviación estándar por debajo de la media de los datos normativos corregidos por edad y educación y resto de normas recomendadas en la evaluación neuropsicológica estandarizada.

“ 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

LCR, como los niveles de neuropeptina, y por las alteraciones estructurales a nivel cerebral por técnicas de imagen como la espectroscopia<sup>8,9</sup>.

A pesar de que la infección por el VIH se puede controlar gracias al TAR-c, hay una activación inmunológica residual, causada por las partículas virales no infecciosas circulantes o las proteínas virales libres. El reciente concepto de reservorio cerebral y su importancia, tanto en la posible curación como en la presencia de TNAV, han sido temas prioritarios abordados en la última Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Dos estudios presentados en dicha conferencia mostraron una reducción de la activación inmune y de los daños estructurales a nivel neuronal con un tratamiento antirretroviral precoz en la fase de primoinfección<sup>10,11</sup>.

## Epidemiología

Varios estudios han mostrado una mayor prevalencia de alteración cognitiva en la población VIH+, respecto a la VIH-<sup>12,13</sup>. Sin embargo, un estudio reciente en va-

rones británicos que practican sexo con hombres (HSH) no encontró diferencias entre la población VIH+ y la negativa; además la prevalencia observada variaba sustancialmente según el criterio diagnóstico aplicado<sup>14</sup>.

Antes de la introducción del TAR-c, la alteración neurocognitiva más conocida por su gravedad era la demencia asociada al VIH, con una prevalencia estimada del 16% en los pacientes con diagnóstico de sida<sup>15</sup>. En cambio, en estos momentos del TAR-c, la prevalencia de demencia se ha estimado menor al 5%, y las alteraciones cognitivas predominantes son de grado leve<sup>16,17</sup>.

Aunque existe una gran variabilidad en la prevalencia de TNAV en diferentes estudios y en función de la población analizada, la mayoría se sitúa entre un 40-70%, independientemente de la indetectabilidad o no de la carga viral (CV)<sup>16-18</sup>. Las formas leves y asintomáticas son las más prevalentes, incluso en aquellos pacientes con TAR-c y mínimas co-morbilidades<sup>17</sup>, refieran o no quejas cognitivas<sup>16</sup>.

El estudio americano CHARTER, realizado en 1.555 pacientes infectados por el VIH, determinó que un 52% presentaba TNAV, de los cuales un 33% era ANI, un 12% MND y un 2% HAD. La prevalencia de deterioro resultó ser mayor cuantas más comorbilidades asociadas presentaba el paciente<sup>17</sup>. Un estudio de corte transversal realizado en Suiza a 200 pacientes en TARV y con CV indetectable observó una prevalencia de un 85% de TNAVs en los pacientes que manifestaban algún tipo de queja, y de un 64% entre los que no referían ningún tipo de deterioro. En el primer grupo, el 24% presentaba ANI, el 52% MND y el 8% HAD, mientras que en el segundo grupo el 60% ANI, 4% MND y 0% HAD. Las alteraciones subclínicas que no repercuten en la funcionalidad de los pacientes en su vida diaria son las más frecuentes en ambos grupos<sup>16</sup>. La cohorte francesa de base hospitalaria Aquitaine, realizó un estudio en el que participaron 400 pacientes encontrando una alta prevalencia del 58.5% de TNAVs (20.8% ANI, 31% MND, 6,7% HAD)<sup>18</sup>.

En España no existen estudios de prevalencia de TNAV entre las personas infectadas por el VIH, probablemente por la necesidad de una administración de test neuropsicológicos por personal especializado para su detección y la necesidad de una representatividad geográfica de la población VIH+, unido a la falta de percepción de gravedad, ya que la alteración cognitiva leve es la más frecuente y en su mayor parte asintomática. Un estudio multicéntrico reciente realizado en España mediante cuestionario autoreferido, determinó por primera vez la prevalencia de quejas cognitivas que fue de un 50% de la población VIH+. De estos, alrededor de un 72% manifestaron que ello les producía una interferencia en la vida diaria<sup>19</sup>. En cuanto a prevalencia de TNAV, los resultados preliminares en la cohorte de pacientes VIH+ seguidos en el Hospital Mutua Terrassa evidenciaron una prevalencia de TNVA más alta incluso que la publicada en otras cohortes internacionales (71%) y casi un 50% son ANI, aunque estos datos deberán confirmarse al finalizar el estudio<sup>20</sup>.

## Factores de riesgo

Los factores de riesgo que se han asociado a TNAV han sido múltiples, pero con gran diversidad y falta de consistencia entre estudios. Se ha descrito en relación con la infección por VIH (SIDA, menor recuento CD4 nadir, resistencia a los ARV), relacionados con el huesped (mayor edad, alteraciones metabólicas, predisposición genética, factores de riesgo cardiovascular), y en relación con comorbilidades (coinfeción por el virus de la hepatitis C- VHC-, depresión)<sup>6, 12,13, 15, 16-18,21</sup>.

Un peor estado inmunológico, medido a través del nivel de linfocitos CD4 se ha asociado con alteraciones neurocognitivas tanto antes como después de la introducción del TAR-c<sup>17,22,23</sup>. Sin embargo, otros estudios no han encontrado asociación con los CD4<sup>16,18,24</sup>. La asociación con la CV es aún menos evidente en la era post TAR-c<sup>16,18,24</sup>. Aunque varios estudios han encontrado un mayor riesgo de TNAV asociado a una mayor edad<sup>18,22,23,25</sup>, otros no han encontrado esta asociación<sup>26</sup>. Comorbilidades como la coinfección por el VHC se ha asociado a TNAV<sup>23,27</sup> que pueden ser explicadas en parte por el efecto neurotóxico del VHC. Otras comorbilidades como la obesidad y la diabetes también han sido asociadas con la alteración neurocognitiva, sobretudo en pacientes de edad más avanzada<sup>28</sup>. Otros factores de riesgo cardiovascular también han sido asociados con la alteración neurocognitiva<sup>18,21</sup>. La depresión es la enfermedad más frecuente entre los trastornos neuropsiquiátricos en personas con VIH+, con cifras de prevalencia variables entre el 18% hasta el 81% dependiendo de la población a estudio y la metodología utilizada. Algunos estudios han señalado una posible asociación entre la alteración neurocognitiva y la depresión<sup>29</sup>.

## Clínica

Existe una amplia variación clínica en los pacientes dependiendo del grado de afectación neurocognitiva. En las fases iniciales, aunque gran proporción de pa-

cientes es asintomática, entre un 30-50% de la población VIH+ refiere quejas cognitivas. Estas quejas pueden ser en el ámbito de la memoria, de la concentración o para la planificación, y pueden o no percibirse como una interferencia en las actividades de la vida diaria<sup>19</sup>. Específicamente en personas VIH+ con deterioro cognitivo leve, las quejas incluyen cambios sutiles en la memoria de trabajo y atención, velocidad de procesamiento de la información, función ejecutiva (incluyendo organización, planificación y resolución de problemas) o dificultades en la fluidez verbal. Los síntomas motores son menos frecuentes, aunque pueden incluir debilidad de las extremidades inferiores, temblores o inestabilidad en la marcha. En cambio, en las formas severas con demencia (HAD) existe una pérdida importante de memoria y de la alteración de la función ejecutiva. En estados más avanzados existe una afectación cortical similar a la enfermedad de Alzheimer, y los pacientes pueden presentar afasia, agnosia y apraxia. También pueden haber alteraciones del comportamiento debidas a la afectación neurológica del VIH, como la depresión, ansiedad, alteraciones del sueño, manía y psicosis<sup>1,30</sup>.

## Diagnóstico

Aunque existen diversos instrumentos de screening para detectar una posible alteración neurocognitiva<sup>31-38</sup>, para el diagnóstico de TNAV es necesaria la demostración de esta alteración mediante la administración de una batería de test neuropsicológicos que incluyan el menos 5 dominios (conjunto de los diferentes procesos cerebrales) y que incluirían: la atención y memoria de trabajo, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, velocidad psicomotora y fluidez verbal. Si el funcionamiento de dos o más dominios está alterado se considera que la función cognitiva global está deteriorada. También es necesario evaluar el impacto del deterioro en la vida diaria y la presencia de trastornos psiquiátricos concomitantes, sobre todo la ansiedad y la depresión<sup>39,40</sup>. Existe

una gran variedad de oferta de pruebas diagnósticas para evaluar la alteración neurocognitiva<sup>41-51</sup>, pero no hay en la actualidad una batería única y universal para su diagnóstico en personas con infección por VIH. Estas pruebas deben ser realizadas por especialistas clínicos capacitados y requiere un esfuerzo concentrado (2-4h) lo que dificulta su administración.

Por otro lado, es necesario un riguroso diagnóstico diferencial excluyendo otras posibles etiologías. Hay que tener en cuenta otras comorbilidades o factores de confusión en el diagnóstico diferencial de los TNAV como son los trastornos psiquiátricos, sobre todo la depresión que se presenta hasta en el 50% de pacientes con TNC, el consumo de tóxicos o coinfecciones por VHC descompensadas. Así, Antinori et al<sup>6</sup> propusieron una clasificación según estos factores fueran incidentales, contribuyentes o confusores. En base al grado de implicación del VIH en la etiopatogenia de los trastornos neurocognitivos, los clasificamos en: trastornos neurocognitivos incidentales, cuando el único factor implicado es el VIH; trastornos neurocognitivos contribuyentes, cuando existen comorbilidades pero se puede fijar un efecto etiopatogénico del VIH en el desarrollo del trastorno, y trastornos neurocognitivos confusores, cuando la presencia de comorbilidades no permite relacionar la aparición del trastorno neurocognitivo con el VIH. Así consideramos que existe un TNAV en aquellos clasificados como incidentales y contribuyentes (tabla 2).

## Tratamiento antirretroviral

Una baja penetración de los fármacos antirretrovirales (FARV) en el SNC permite al VIH replicarse en el SNC. Esta replicación solo es detectable mediante la determinación de la carga viral del VIH en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Se estima que un 10% de pacientes tratados y con viremia indetectable en plasma presentaría CV detectable en LCR<sup>52</sup>. La replicación viral en el LCR puede conllevar el desarrollo de resistencias a los antirretrovirales administrados y en consecuencia la



TABLA 2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN EL TNAV. CLASIFICACIÓN DE FACTORES CONFUSORES (extraído de Antinori et al; Neurology 2007)

	<b>INCIDENTALES Compatible con TNAV</b>	<b>CONTRIBUYENTES Contribuye al TNAV</b>	<b>CONFUSORES Alteración cognitiva no atribuible a VIH</b>
Depresión, ansiedad, enfermedades psiquiátricas	Episodio de descompensación de trastorno psiquiátrico  Deterioro neurocognitivo (DNC) posterior al episodio	Enfermedad y tratamiento psiquiátrico prolongado  DNC adicional y posterior al VIH	Trastorno psiquiátrico con afectación del funcionamiento de la vida diaria.  No claro DNC posterior al VIH
Historia previa de traumatismo cerebral (TC) o enfermedades oportunistas del SNC (EOS) por VIH	TC /EOS leve sin aparente alteración cognitiva posterior  DNC posterior por VIH	TC/EOS severo con alteración funcional leve como secuela  DNC adicional y posterior por VIH	TC/EOS leve o severo sin reversión de la función cognitiva con afectación severa en la vida diaria y dependencia progresiva  No claro DNC posterior por VIH
Consumo de alcohol, drogas o fármacos con efectos en el SNC	Historia previa de consumo con recuperación parcial o total de la función cognitiva  DNC posterior por VIH	Consumo abusivo de alcohol, cocaína, heroína y otras sustancias de abuso  DNC adicional posterior por VIH	Consumo crónico continuado y excesivo de alcohol u otras sustancias de abuso con afectación en la vida diaria o Intoxicación aguda.
Coinfección por el VHC	Infección por el VHC con posterior curación, espontánea o con tratamiento  DNC posterior por VIH	Infección por VHC actual (ARN VHC positivo en plasma) sin enfermedad hepática descompensada.  El VIH y el VHC son factores de riesgo independientes para DNC	Infección por VHC actual (ARN VHC positivo en plasma) con enfermedad hepática descompensada.  El DNC es atribuido a encefalopatía hepática

potencial aparición de manifestaciones neurológicas agudas o subagudas<sup>53</sup>. Los ARVs con un mayor grado de penetración en el SNC podrían asociarse con un mejor funcionamiento neurocognitivo. Los regímenes de tratamiento podrían diseñarse para optimizar la penetración en el SNC sin sacrificar la supresión virológica ni la mejoría inmunológica, por lo que una pauta de tratamiento con una buena penetración en el SNC podría ser crítica en el caso de los pacientes con trastornos neurocognitivos asociados<sup>54,55</sup>.

### Implicaciones y pronóstico

A pesar de que la queja cognitiva es muy frecuente y las implicaciones en términos de salud son relevantes para las personas con VIH, en numerosas ocasiones para desapercibida en la consulta clínica. Esto es así porque, a diferencia de otras comorbilidades del paciente VIH+, no hay un protocolo de actuación clínico bien establecido.

Por otra parte, en los últimos años estamos asistiendo a un debate sobre la relevancia clínica o no de

los ANI<sup>56</sup>. Sin embargo, los recientes y novedosos resultados longitudinales de la cohorte CHARTER demuestran que la presencia de ANI implica un riesgo entre 2 y 6 veces mayor de progresión del deterioro cognitivo<sup>57</sup>.

The Mind Exchange Working Group se creó con el objetivo de realizar un consenso para el manejo de los TNAV. Participaron 67 especialistas de 30 países planteando cuestiones de la práctica clínica no resuelta sobre cuál debería ser el manejo de los TNC asociados a VIH+. Finalmente se seleccionaron 14 preguntas consideradas de mayor relevancia clínica. Los expertos del grupo de trabajo esbozaron las respuestas a estas preguntas basándose en la evidencia científica y finalmente se llegó a un consenso final de las mismas. Así se acordó que una buena práctica clínica debería incluir un cribado precoz en todos los pacientes con infección con VIH utilizando herramientas estandarizadas, incluyéndose unas guías sobre la monitorización y el tratamiento de estos pacientes<sup>58</sup>. También en nuestro país se han publicado unas guías de actuación para el manejo clínico de los pacientes con TNAV<sup>1</sup>.

## Prevención

Aunque existen numerosos estudios sobre los factores de riesgo y sobre el tratamiento, no ha sido así en lo referente a la posible prevención de los TNAVs. Un reciente estudio muestra que el ejercicio físico parece ser un factor protector para la presencia de TNAV. Dufour et al<sup>59</sup> encontraron que el grupo de población VIH+ que refería realizar ejercicio físico tenía la mitad de riesgo de presentar TNAV comparado con el grupo que no refería actividad física, independientemente de otros posibles factores confusores. Por otra parte se ha objetivado que el tabaquismo en población VIH+ contribuye el doble que en las personas sin VIH para la presencia de síndrome coronario agudo, siendo este factor de riesgo de mayor peso que la diabetes o la HTA en el caso de la población VIH +<sup>60</sup>. Por

tanto deberían priorizarse estrategias para la cesación del tabaquismo en la población VIH+ con el objetivo de prevenir la enfermedad cardiovascular, que además está asociada a un mayor riesgo de TNAV. Futuros estudios de intervención en población VIH+ son necesarios para un mayor avance en el ámbito de la prevención de los TNAVs.

## Conclusiones

Dada la gran prevalencia de los TNAV, la afectación en la calidad de vida y en la supervivencia de las personas con infección por VIH, se nos plantea un reto de salud aún no resuelto para los profesionales y para las personas que viven con VIH.

Por todo ello es importante la concienciación, tanto de los pacientes como de los profesionales sanitarios, sobre la importancia de la queja cognitiva en el manejo del VIH, y la creación de protocolos de actuación clínica que impliquen a profesionales de diversas disciplinas para un tratamiento integral de la persona. También es necesario estandarizar y homogeneizar de forma universal las pruebas neurocognitivas diagnósticas y buscar instrumentos más simples para el *screening*, que debería realizarse en todas las personas con VIH+. Un tratamiento antirretroviral óptimo y el control de otras comorbilidades y enfermedades psiquiátricas son indispensables. Por último, unos hábitos saludables, como la práctica de ejercicio físico regular y el abandono de tóxicos pueden prevenir las alteraciones neurocognitivas en personas con VIH. Son necesarios futuros esfuerzos en el manejo de estos pacientes y en la prevención de los TNAV, con futuros estudios, sobre todo prospectivos, para determinar la progresión de estos pacientes y los posibles factores de riesgo y protectores que la determinan.

## Bibliografía

1. Grupo de expertos de estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS):

- Documento de consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el VIH. Noviembre 2012. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docConsenso-ManejoClinTrastornosNeurocognitivosVIH.pdf> (Consulta 18 septiembre de 2014)
2. Tozzi V, Balestra P, Murri R, Galgani S, Bellagamba R, Narciso P, et al. Neurocognitive impairment influences quality of life in HIV-infected patients receiving HAART. *Int J STD AIDS*. 2004;15:254-9.
  3. Andrade AS, Deutsch R, Celano S, Duarte NA, Marcotte TD, Umlauf A, et al. Relationships Among Neurocognitive Status, Medication Adherence Measured by Pharmacy Refill Records, and Virologic Suppression in HIV-infected Persons. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 62: 282 -92.
  4. Tozzi V, Balestra P, Serraino D, Bellagamba R, Corpolongo A, Piselli P, et al. Neurocognitive impairment and survival in a cohort of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2005; 21:706-13.
  5. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology*. 1991;41:778-85.
  6. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69:1789-99.
  7. Ellis RJ, Calero P, Stockin MD. HIV infection and the central nervous system: a primer. *Neuropsychol Rev*. 2009 ;19:144-51.
  8. Valcour V, Sithinamsuwan P, Letendre S, Ances B. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011 ;8:54-61.
  9. Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, Marovich M, Lerdlum S, Suttichom D et al. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis* 2012, 206:275-282.
  10. Peterson J, Lee E, Fuchs D, Price RW, Spudich S. Early antiretroviral therapy appears to normalize intrathecal markers of immune activation. Oral Abstracts number 30. Session O-2 NeuroHIV: Developments in Treatment and Pathogenesis. CROI 2014. Disponible en: <http://www.croiwebcasts.org/y/2014/4?link=nav&linkc=date> (Consulta 22 septiembre de 2014)
  11. Peluso MJ, Valcour V, Ananworanich J, Sithinamsuwan P, Chalermchai T, Chomchey N, et al. Immediate antiretroviral therapy mitigates the development of neuronal injury in acute HIV. Oral Abstracts number 31. Session O-2 NeuroHIV: Developments in Treatment and Pathogenesis. CROI 2014. Disponible en: <http://www.croiwebcasts.org/y/2014/4?link=nav&linkc=date> (Consulta 21 septiembre de 2014)
  12. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, Leblanc S, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*. 2011;17:3-16.
  13. Mateen FJ, Shinohara RT, Carone M, Miller EN, McArthur JC, Jacobson LP, et al. Neurologic disorders incidence in HIV+ vs HIV-men: multicenter AIDS cohort study, 1996-2011. *Neurology*. 2012; 79:1873-80.
  14. McDonnell J, Haddow L, Daskalopoulou M, Lampe F, Speakman A, Gilson R, et al; for the Cognitive Impairment in People with HIV in the European Region (CIPHER) Study Group. Minimal Cognitive Impairment in UK HIV Positive Men Who Have Sex with Men: effect of Case Definitions, and Comparison with the General Population and HIV Negative Men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 67:120-7.
  15. Mc Arthur JC, Hoover DR, Bacellar H, Miller EN, Cohen BA, Becker JT, et al. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS cohort Study. *Neurology*. 1993; 43:2245-52.
  16. Simioni S, Cavassini M, Annoni J, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010; 24:1243-50.
  17. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 2010;75:2087-96.
  18. Bonnet F, Amieva H, Marquant F, Bernard C, Bruyand M, Dauchy FA, et al. for the ANRS CO3 Aquitaine Cohort. Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related?. *AIDS*. 2013;27:391-400.
  19. Muñoz-Moreno JA, Fuster MJ, Fumaz CR, Ferrer MJ, Molero F, Jaen A, et al. Quejas cognitivas en personas con VIH en España: prevalencia y variables relacionadas. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142:438-44.
  20. Sanmarti M, Arribas S, Font R, Casas L, Cairó M, Ibañez L, et al. Prevalencia de trastornos neurocognitivos asociados a la infección por VIH en una cohorte de pacientes con VIH+. Resultados preliminares. Poster P-42. "Una visión multidisciplinar en el tratamiento y la calidad de vida del paciente con VIH". Seisida Junio 2014. Disponible en: <http://www.itcpostergallery.com/seisida2014/index.php> (Consulta 15 septiembre de 2014)
  21. Fabbiani M, Ciccarelli N, Tana M, Farina S, Baldonero E, Di Cristo V, et al. Cardiovascular risk factors and carot-



- id intima-media thickness are associated with lower cognitive performance in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2013;14:136-44.
22. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS.* 2007; 21:1915-21.
  23. Tozzi V, Balestra P, Lorenzini P, Bellagamba R, Galgani S, Corpolongo A, et al. Prevalence and risk factors for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive impairment, 1996 to 2002: Results from an urban observational cohort. *Journal of NeuroVirology.* 2005; 11: 265-273.
  24. Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, Corpolongo A, Salvatore MF, Visco-Comandini U, et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 45:174-82.
  25. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii aging with HIV-1 cohort. *Neurology.* 2004; 63:822-7.
  26. Cysique LA, Maruff P, Bain MP, Wright E, Brew BJ. HIV and age do not substantially interact in HIV-associated neurocognitive impairment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011; 1:83-9.
  27. Sun B, Abadjian L, Rempel H, Monto A, Pulliam L, et al. Differential cognitive impairment in HCV coinfecting men with controlled HIV compared to HCV mono-infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013; 62:190-96.
  28. McCutchan JA, Marquie-Beck JA, Fitzsimons CA, Letendre SL, Ellis RJ, Heaton RK, et al. CHARTER Group: Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive disorder. *Neurology.* 2012; 78:485-92.
  29. Arseniou S, Arvaniti A, Samakouri M. HIV infection and depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014 ;68(2):96-109.
  30. Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med.* 2011; 19:137-42.
  31. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV dementia scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995; 8:273-8.
  32. 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; 19:1367-74.
  33. Koski L, Brouillette MJ, Lalonde R, Hello B, Wong E, Tsuchida A, et al. Computerized testing augments pencil-and-paper tasks in measuring HIV-associated mild cognitive impairment(\*). *HIV Med.* 2011; 12:472-80.
  34. Zipsky AR, Gogolishvili D, Rueda S, Brunetta J, Carvalhal A, McCombe JA, et al. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. *AIDS.* 2013; 27:2385-401.
  35. Carey CL, Woods SP, Rippeth JD, Gonzalez R, Moore DJ, Marcotte TD, et al., HNRC Group. Initial validation of a screening battery for the detection of HIV-associated cognitive impairment. *Clin Neuropsychol.* 2004; 18:234-48.
  36. Cysique LA, Maruff P, Darby D, Brew BJ. The assessment of cognitive function in advanced HIV-1 infection and AIDS dementia complex using a new computerized cognitive test battery. *Arch Clin Neuropsychol.* 2006; 21:185-94.
  37. Muñoz-Moreno JA, Prats A, Pérez-Álvarez N, Fumaz CR, Garolera M, Doval E, et al. A brief and feasible paper-based method to screen for neurocognitive impairment in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63:585-92.
  38. Skinner S, Adewale AJ, DeBlock L. Neurocognitive screening tools in HIV/AIDS: comparative performance among patients exposed to antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2009; 10:246-52.
  39. Heaton RK, Marcotte TD, Mindt MR, Sadek J, Moore DJ, Bentley H, et al., HNRC Group. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004; 10: 317-33.
  40. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 67: 361-70.
  41. Wechsler D. WAIS-III. Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos-III. Manual de aplicación y corrección. Madrid: TEA Ediciones, 1999.
  42. Wechsler D. Escala de Memoria de Wechsler-III. Manual de aplicación y puntuación. Madrid: TEA Ediciones, 2004.
  43. Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, Molinuevo JL, et al., NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Arch Clin Neuropsychol.* 2009; 24:321-41.
  44. Golden CJ. Stroop. Test de colores y palabras. Manual. Madrid: TEA, 1994.
  45. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH, Ober BA. California Verbal Learning Test. Second edition (CVLT-II) Sant Antonio, TX: The Psychological Corporation, 2000.

46. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. WCST. Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. Adaptación española de M<sup>a</sup> Victoria de la Cruz López. Madrid: TEA Ediciones, 2001.
47. Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Quintana M, Sánchez-Benavides G, Rognoni T. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra. *Neurología*. 2012; 27:253-60.
48. Klove H. *Clinical Neuropsychology*. Med Clin North Am. 1963; 47: 1647-58.
49. MacQuarrie TW. *MacQuarrie Test for Mechanical Ability. Tapping MQuarrie*. Monterey, CA: California Test Bureau/McGraw-Hill 1925, 1953
50. Benton, A. L., & Hamsher, K. *Controlled Oral Word Association Test (COWAT)*. Multilingual aphasia examination. Iowa City: University of Iowa, 1976.
51. Culbertson WC, Zillmer EA. *Tower of London—Drexel University (TOLDX)*. Toronto, Canada: Multi-Health Systems Inc, 2001.
52. Edén A, Fuchs D, Hagberg L, Nilsson S, Spudich S, Svennerholm B, et al. HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis*. 2010; 202:1819-25.
53. Canestri A, Lescure F, Jaureguiberry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:773-8.
54. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*. 2008;65:65-70.
55. Smurzynski M, Wu K, Letendre S, Robertson K, Bosch RJ, Clifford DB, et al. Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. *AIDS*. 2011; 25:357-65.
56. Torti C, Focà E, Cesana BM, Lescure FX. Asymptomatic neurocognitive disorders in patients infected by HIV: fact or fiction?. *BMC Med*. 2011;9:138.
57. Grant I, Franklin DR Jr, Deutsch R, Woods SP, Vaida F, Ellis RJ, et al., For the CHARTER Group. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*. 2014; 82:2055-62.
58. The Mind exchange Working Group. Assessment, diagnosis and treatment of HIV associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clin Infect Dis*. 2013; 56:1004-17.
59. Dufour CA, Marquine MJ, Fazeli PL, Henry BL, Ellis RJ, Grant I, HNRP Group. Physical exercise is associated with less neurocognitive impairment among HIV-infected adults. *J Neurovirol*. 2013;19:410-7.
60. Calvo-Sánchez M, Perelló R, Pérez I, Junyent M, Laguno M, Blanco JL, et al. Differences between HIV-infected and uninfected adults in the contributions of smoking, diabetes and hypertension to acute coronary syndrome: two parallel case-control studies. *HIV Med*. 2013;14:40-8.