

**Documento de Consenso sobre el Manejo Clínico de los  
Trastornos Neurocognitivos Asociados a la Infección por el VIH.**

**Noviembre 2012**

**Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de  
la Secretaría del Plan nacional sobre el Sida (SPNS)**



### **Coordinadores:**

**Daniel Podzamczar Palter.** Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

**Jose A. Muñoz-Moreno.** Doctor en Psicología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)

**Rosa Polo Rodríguez.** Especialista en Medicina Interna. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Madrid.

### **Redactores por orden alfabético:**

**Daniel Alcolea Rodríguez.** Especialista en Neurología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

**Carlos Alonso Villaverde.** Especialista en Medicina Interna Hospital Sant Pau i Santa Tecla. Tarragona

**Antonio Antela López.** Especialista en Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela

**Jordi Blanch Andreu.** Especialista en Psiquiatría. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona

**José Luis Casado Osorio.** Especialista en Medicina Interna Hospital Ramón y Cajal. Madrid

**M<sup>a</sup> José Galindo Puerto.** Especialista en Medicina Interna. Hospital Clínico de Valencia. Valencia

**Maite Garolera i Freixa.** Doctora en Psicología. Consorci Sanitari de Terrassa, Terrasa (Barcelona)

**Jaime Locutura Rupérez.** Especialista en Medicina Interna. Hospital General Yagüe. Burgos

**Albert Lleó Bisa.** Especialista en Neurología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

**Anna Prats París.** Máster Neuropsicología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona). Centro Médico Teknon. Barcelona.

**Ignacio Pérez Valero.** Especialista en Medicina Interna Hospital Universitario La Paz - IDIPAZ., Madrid.

**Joaquín Portilla Sogorb.** Especialista en Medicina Interna. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

**Alex Rovira Cañellas.** Especialista en Radiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

**M<sup>a</sup> Jesús Téllez Molina.** Especialista en Medicina Interna. Hospital Clinico San Carlos, Madrid

**Juan Manuel Tiraboschi.** Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

**Esperanza Vergara-Moragues.** Doctora en Psicología. Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz

### **Consultores:**

**Jose Ramón Arribas López.** Especialista en Medicina Interna Hospital Universitario La Paz, Madrid

**Miguel Ángel Goenaga Sánchez.** Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Donostia, Donostia-San Sebastián.

**Fernando Lozano de León-Naranjo.** Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla

**Esteban Martínez Chamorro.** Especialista en Medicina Interna. Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona

### **Nota**

Alguna de las recomendaciones terapéuticas indicadas en este documento no están aprobadas en ficha técnica, pero el Panel las recomienda en función de los datos publicados al respecto. Cada facultativo prescriptor debe conocer las condiciones para la prescripción de medicamentos cuando se utilizan en indicaciones distintas a las autorizadas (Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales).

## ÍNDICE:

1.	JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS Y ALCANCE .....	5
2.	METODOLOGÍA.....	6
3.	ABREVIATURAS .....	9
4.	CAMBIOS NEUROCOGNITIVOS Y VIH.....	11
4.1.	<i>Antecedentes</i> .....	11
4.2.	<i>Definiciones</i> .....	11
4.3.	<i>Epidemiología</i> .....	12
4.4.	<i>Manifestaciones clínicas e implicaciones</i> .....	13
4.5.	<i>Tablas</i> .....	15
5.	PROCESO DIAGNÓSTICO .....	18
5.1.	<i>Diagnóstico diferencial</i> .....	18
5.2.	<i>Factores de riesgo de HAND</i> .....	23
5.3.	<i>Evaluación neuropsicológica</i> .....	31
5.3.1.	<i>¿Qué dominios cognitivos evaluar y cómo?</i> .....	31
5.3.2.	<i>Baterías neuropsicológicas</i> .....	32
5.3.3.	<i>Instrumentos de screening</i> .....	33
5.3.4.	<i>Otros aspectos esenciales en el diagnóstico neuropsicológico</i> .....	34
5.4.	<i>Biomarcadores en sangre y LCR en el diagnóstico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el VIH</i> .....	41
5.4.1.	<i>Uso de biomarcadores en otros trastornos neurológicos</i> .....	41
5.4.2.	<i>Biomarcadores en sujetos con infección por VIH</i> .....	42
5.5.	<i>Neuroimagen</i> .....	45
5.5.1.	<i>Técnicas de neuroimagen utilizadas en la práctica diaria: Tomografía computarizada y resonancia magnética</i> .....	45
5.5.2.	<i>Técnicas de neuroimagen en investigación</i> .....	45
6.	INTERVENCIONES.....	65
6.1.	<i>Tratamiento antiretroviral: penetrabilidad, prevención y tratamiento de los TNC</i> 65	
6.2.	<i>Tratamientos coadyuvantes</i> .....	74
6.3.	<i>Intervenciones no farmacológicas</i> .....	78
7.	MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO .....	84
8.	ALGORITMOS .....	86
8.1.	<i>ALGORITMO 1. Algoritmo de detección y evaluación de trastornos neurocognitivos en pacientes VIH</i> .....	86
8.2.	<i>ALGORITMO 2. Algoritmo de tratamiento y seguimiento de los trastornos neurocognitivos en pacientes infectados por el VIH</i> .....	87
9.	AGRADECIMIENTOS .....	96
10.	ANEXO.....	97

## **1. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS Y ALCANCE**

El sistema nervioso central (SNC) es uno de los órganos diana donde el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede ser detectado a las pocas semanas de la infección, causando daño a través de mecanismos directos e indirectos. En la primera década tras el descubrimiento del VIH junto a enfermedades infecciosas o tumorales oportunistas, las complicaciones graves a nivel del SNC provocadas por el VIH y denominadas en conjunto encefalopatía o demencia asociada al VIH eran frecuentes. Afortunadamente, con la aparición del tratamiento antirretroviral combinado o de gran actividad (TAR), la incidencia de todas estas severas complicaciones se ha reducido significativamente.

No obstante, múltiples estudios han mostrado que en la actualidad continúa existiendo una alta frecuencia de alteraciones neurocognitivas en personas con el VIH. También es cierto que hay cierta controversia sobre los datos publicados y especialmente sobre su significado clínico. La tasa de prevalencia para este tipo de complicaciones ha sido descrita entre el 20-50% de las personas infectadas, independientemente del uso de TAR, y se han identificado diferentes factores demográficos y clínicos que pueden aumentar el riesgo de su presentación. Aunque el TAR se ha mostrado eficaz para prevenir y tratar formas graves de encefalopatía por VIH, en la actualidad son escasas las guías clínicas para el manejo de pacientes con formas leves/moderadas de trastornos neurocognitivos (TNC) asociados a la infección por el VIH. Por todo ello, es importante abordar la investigación, la prevención y el manejo de los TNC en pacientes infectados por el VIH con el objetivo de ofrecer recomendaciones prácticas, de utilidad clínica y basadas en la evidencia científica disponible. Al mismo tiempo, dado que se trata de un tema novedoso y controvertido, nos ha parecido oportuno aportar también información de aspectos tales como marcadores en LCR y nuevas técnicas de neuroimagen, que si bien no son de utilización rutinaria en la práctica diaria actual, permitirá al lector aumentar el conocimiento sobre temas que pueden serle de utilidad en el futuro.

Este documento pretende ser un instrumento de ayuda para los profesionales que se dedican a la atención de pacientes infectados por el VIH.

## **2. METODOLOGÍA**

Para la elaboración de este documento se constituyó un grupo de expertos designados por la Junta Directiva de GeSIDA y la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida en marzo de 2012 siendo el rol de las dos instituciones de coordinación.

Este grupo está compuesto por especialistas de medicina interna con experiencia en el ámbito del VIH, especialistas en neurología, neurorradiología y psiquiatría. Tres miembros del panel actúan como coordinadores. Cada miembro del panel ha emitido un informe de conflicto de intereses depositado en la SPNS. Todos ellos han aceptado participar de forma voluntaria y altruista.

Cada redactor ha realizado una revisión de la evidencia científica disponible de cada uno de los aspectos que se incluyen en el documento, siendo la última fecha de revisión octubre de 2012. Con ella, ha escrito su capítulo que ha sido revisado por todo el panel. Posteriormente, el documento se ha discutido y consensado en una reunión de los coordinadores y redactores para posteriormente someterlo a revisión externa exponiéndose durante un periodo de tiempo en la web de las entidades promotoras para que los profesionales a los que va dirigido y cualquier persona interesada puedan sugerir matices o cambios que posteriormente serán valorados por el Panel para decidir su inclusión o no en el documento.

La clasificación de la fuerza y la calidad de las recomendaciones se realiza aplicando una modificación del sistema utilizado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y el Servicio de Salud Pública de EE.UU.

### **Fuerza de la recomendación**

Nivel A: Buen nivel de evidencia para apoyar la recomendación de uso.

Nivel B: Moderado nivel de evidencia para apoyar la recomendación de uso.

Nivel C: Escasa evidencia para apoyar la recomendación.

### **Calidad de la recomendación**

I: Evidencia procedente de al menos 1 ensayo clínico aleatorizado.

II: Evidencia procedente de al menos 1 ensayo no aleatorizado, bien diseñado, o bien de estudios de cohortes, o de estudios analíticos de casos y controles (preferiblemente de más de 1 centro), o de series temporales, o de resultados concluyentes obtenidos en estudios experimentales no controlados.

III: Evidencia de opiniones de expertos/as, basadas en la experiencia clínica o en estudios descriptivos.

Para la realización de los capítulos se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Medline, Pubmed, UpToDate, EMBASE, Tripdatabase, Cochrane Plus, Scielo, Imbiomed y se han revisado las siguientes revistas científicas: JAC, AIDS, JAIDS, CID, JID, Future Medicine, Rev Med Virol, The Journal of Medicine Netherlands, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, AIDS Research and Human Retroviruses, HIV Clin Trials, Arch Neurol, Topics in Antiviral Medicine, Journal of Neurovirology, HIV infection and AIDS, Pharmaceutical Research, Plos One, HIV Neurology, Antimicrobial Agents Chemotherapy incluyendo artículos desde el año 2007 a 2012. También se ha revisado el apartado correspondiente de las Guías de la Sociedad Europea de SIDA (EACS)

Los descriptores que se han utilizado para las búsquedas relacionadas en los diferentes capítulos son: HIV, AIDS, encephalitis, dementia, cognitive disorder, meningitis, HAND, cerebral, central nervous system, ADC, encefalopatía VIH, encefalitis subaguda, complejo demencia Sida, deterioro cognitivo/motor, demencia asociada a VIH, antiretroviral and penetration, central nervous system, brain, cerebrospinal fluid, biomarkers, Alzheimer, AIDS Dementia Complex and Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors, amphetamines, cholinesterase inhibitors, vitamin E, antidepressive agents, hypnotics and sedatives, monitoring, neurocognitive, follow up, ANI, MND, dementia, HIV dementia, HIV-associated neurocognitive disorders, diagnosis, differential diagnosis.

Asimismo se han revisado abstracts de los principales congresos basados en infección por VIH o sobre neuropsicología (CROI, IAS, EACS, ICAAC, ISNV, INS).

Los idiomas en los que se seleccionaron los artículos han sido el inglés y el español y las referencias utilizadas para la elaboración de estas recomendaciones incluyen revisiones sistemáticas, guías clínicas, ensayos clínicos aleatorizados, guías de práctica clínica, estudios observacionales de cohortes, estudios de casos-contrroles, estudios observacionales de investigación cuantitativa.

Por último, se recomienda tener en cuenta de manera general los indicadores de calidad asistencial elaborados por GeSIDA para la atención de personas infectadas por el VIH/sida publicadas en 2010<sup>1</sup> así como se realiza una propuesta de indicadores para medir de manera más concreta la implementación de estas recomendaciones que se adjuntan en el Anexo I con la intención de recoger esta información anualmente.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

<sup>1</sup> [www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2010-IndicadoresGesida.pdf](http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2010-IndicadoresGesida.pdf)

### 3. ABREVIATURAS

<b>3TC</b>	Lamivudina
<b>ABC</b>	Abacavir
<b>AN</b>	Análogos de nucleósidos
<b>ANI</b>	Alteración cognitiva asintomática (HIV-associated asymptomatic neurocognitive impairment)
<b>ARV</b>	Antirretroviral
<b>ATZ/r</b>	Atazanavir/ritonavir
<b>AZT</b>	Zidovudina
<b>BID</b>	Fármaco o pauta de tratamiento administrada dos veces al día
<b>BNCS</b>	Brief Neurocognitive Scale
<b>BOLD</b>	Blood Oxygenation Level Dependent
<b>CDS</b>	Complejo Demencia Sida
<b>CPE</b>	Penetración SNC (CSF Penetration-Effectiveness)
<b>CROI</b>	Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
<b>CV</b>	Carga viral
<b>CVLT</b>	California Verbal Learning Test
<b>d4T</b>	Estavudina
<b>ddC</b>	Zalcitabina
<b>ddl</b>	Didanosina
<b>DLV</b>	Dolutegravir
<b>DNC</b>	Deterioro neurocognitivo
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>EA</b>	Enfermedad de Alzheimer
<b>EACS</b>	European AIDS Conference
<b>EFV</b>	Efavirenz
<b>ETR</b>	Etravirina
<b>FA</b>	Fracción anisotrópica
<b>FPV</b>	Fosamprenavir
<b>FTC</b>	Emtricitabina
<b>H ERM</b>	Espectroscopia de protón
<b>IAS</b>	International AIDS Society Conference
<b>IC 50 – 90</b>	Concentraciones inhibitorias del 50-90%
<b>ICAAC</b>	Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy
<b>IDV</b>	Indinavir
<b>INNTI</b>	Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa
<b>INS</b>	International Neuropsychology Society Meeting
<b>IP</b>	Inhibidores de la proteasa
<b>ISNV</b>	International Symposium on Neurovirology
<b>GLx</b>	Complejo glutamina y glutamato
<b>HAD</b>	Demencia asociada a VIH (HIV-1-associated dementia)
<b>HADS</b>	Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale)
<b>HAND</b>	HIV-Associated neurocognitive disorder
<b>HDS</b>	HIV Dementia Scale
<b>HNRC</b>	HIV Neurobehavioral Research Center
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>HVLT-R</b>	Hopkins Verbal Learning Test-Revised
<b>IHDS</b>	The International HIV Dementia Scale
<b>INF</b>	Intervenciones no farmacológicas
<b>ISRSs</b>	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>LPS</b>	Lipopolisacáridos
<b>MACS</b>	Multicenter AIDS Cohort Study

<b>MCMD</b>	alteración cognitiva motora menor (minor cognitive motor disorder)
<b>MCP-1</b>	monocyte chemotactic protein-1
<b>MELD</b>	Model for End-Stage Liver Disease
<b>MMSE</b>	Mini-Mental State Examination
<b>MND</b>	Trastorno cognitivo leve (HIV-associated mild neurocognitive disorder)
<b>MoCA</b>	Montreal Cognitive Assessment
<b>MVC</b>	Maraviroc
<b>NFV</b>	Nelfinavir
<b>NVP</b>	Nevirapina
<b>PAF</b>	Factor activador de las plaquetas
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>PG</b>	Población general
<b>PL</b>	Punción lumbar
<b>PVIH</b>	Pacientes VIH
<b>QD</b>	Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día
<b>RGV</b>	Raltegravir
<b>RM</b>	Resonancia Magnética
<b>RMf</b>	Resonancia magnética funcional
<b>RPV</b>	Rilpivirina
<b>RTV</b>	Ritonavir
<b>SNC</b>	sistema nervioso central
<b>SPNS</b>	Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida
<b>SQV/r</b>	Saquinavir/ritonavir
<b>TAR</b>	tratamiento antirretroviral combinado o de gran actividad
<b>TAVEC</b>	Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense
<b>T20</b>	Enfuvirtida
<b>TC</b>	Tomografía computerizada
<b>TCE</b>	Traumatismo craneoencefálico
<b>TDF</b>	Tenofovir
<b>TM</b>	Transferencia de magnetización
<b>TMC</b>	Trail Making Tests
<b>TMR</b>	valores de relación de transferencia de magnetización
<b>TNC</b>	trastornos neurocognitivos
<b>TPV/r</b>	Tipranavir/ritonavir
<b>VIH</b>	virus de la inmunodeficiencia humana
<b>WAIS</b>	Wechsler Adult Intelligence Scale
<b>WMS</b>	Wechsler Memory Scale

## **4. CAMBIOS NEUROCOGNITIVOS Y VIH**

### **4.1. Antecedentes**

El VIH pertenece a la familia de los lentivirus, un tipo de virus que tiene tendencia a causar enfermedad neurológica crónica. Por ese motivo son comunes las complicaciones neurológicas observadas en la infección por VIH independientemente de las infecciones oportunistas, incluyendo afectación del encéfalo, meninges, médula y nervios periféricos.

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<sup>1</sup>.

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.

El Complejo Demencia Sida (CDS) es la forma más severa de afectación neurológica, se identificó en los primeros momentos de la epidemia y se caracterizó principalmente por su rápida progresión y severidad de los síntomas, estimándose la supervivencia media asociada a este evento en alrededor de los 6 meses<sup>2</sup>.

### **4.2. Definiciones**

Hasta 1991 se hablaba de CDS aludiendo a una severa inmunodepresión que se presentaba con alteraciones cognitivas complejas en las que la alteración cognitiva, generalmente iba acompañada por alteraciones motoras y conductuales. En 1991 el grupo de trabajo de la Academia Americana de Neurología (AAN) publicó la nomenclatura y definición de caso para guiar el diagnóstico de las manifestaciones neurológicas de la infección por VIH<sup>3</sup>. A partir de entonces se separó de la propia demencia asociada a VIH (HAD, HIV associated dementia) otra entidad a la que se denominó alteración cognitiva motora menor o MCMD (minor cognitive motor disorder) en la que no se cumplían los criterios de demencia pero sí se presentaban alteraciones leves que interferían con las actividades de la vida diaria.

Un grupo de expertos internacionales en este área actualizó en 2007 la nomenclatura de las alteraciones cognitivas ("Criterios de Frascati")<sup>4</sup>, siendo englobadas en el término HAND (HIV-associated neurocognitive disorder) (Tabla 1), y que incluía, además de la demencia (HAD), la separación del trastorno cognitivo menor en dos trastornos de tipo más leve (MND, Mild Neurocognitive Disorder y ANI, Asymptomatic Neurocognitive Impairment), basándose ambos

en la existencia de alteración neuropsicológica y diferenciados en función de la afectación de la vida diaria. La **Tabla 1** incluye un resumen de la definición de estos trastornos.

### **4.3. Epidemiología**

Diferentes estudios han mostrado como la HAD es mucho menos frecuente en la actualidad que en la era preTAR, habiéndose incrementado, en cambio, la prevalencia de formas más leves de HAND. A continuación se describen algunos de los estudios más representativos publicados o comunicados en conferencias internacionales.

En la cohorte MACS (Multicenter AIDS Cohort Study) se realizaron evaluaciones neurológicas y neuropsicológicas prospectivas desde 1986 hallando una incidencia de demencia de 7% por año entre los pacientes con sida<sup>5</sup> mientras que estudios más recientes han señalado una incidencia del 1%<sup>6</sup>, probablemente en relación al beneficio del TAR<sup>7</sup>.

Heaton y cols han estudiado la prevalencia de HAND a lo largo del tiempo<sup>8</sup> utilizando los resultados combinados de dos de las principales cohortes en este campo: una de la era preTAR (HNRC, HIV Neurobehavioral Research Center, 1988-1995) y otra de la era TAR (CHARTER, CNS HIV Anti-Retroviral Therapy Effect Research, 2000-2007) que incluyen 857 y 937 pacientes respectivamente. Los autores han mostrado como la tasa de alteración cognitiva ha aumentado según los sucesivos estadios (estadios A, B y C de los CDC) en ambos periodos: 25%, 42% y 52% en periodo preTAR y 36%, 40% y 45% en el periodo TAR. En el grupo de los pacientes asintomáticos (CDC-A) la alteración ha sido significativamente más común en el periodo TAR que en el preTAR, 25% frente a 36%, respectivamente ( $p=0.001$ ). Hay que resaltar, que en la era preTAR las tasas de afectación moderada-severa (HAD) aumentaban según avanzaba la inmunodepresión (4%, 12% y 17%, para los estadios A, B y C de los CDC respectivamente), mientras que en la era TAR no se ha observado este patrón de frecuencia, afectando al 7-8% en todos los subgrupos. Llama la atención que en el estadio CDC-A la tasa de alteración NC más severa fue significativamente superior en la era TAR que en la preTAR (7,1% vs 3,6%,  $p= 0.05$ ). Los patrones de afectación neuropsicológica también se han mostrado diferentes en este estudio, encontrando en el periodo preTAR una mayor afectación en destreza motora, velocidad de procesamiento de información y fluencia verbal, mientras que en el periodo TAR se ha visto más afectación de la memoria, el aprendizaje y la función ejecutiva.

Resultados parecidos se presentaron en la 6ª Conferencia de la IAS (International AIDS Society), donde Balestra y cols comunicaron los datos de un estudio en 1375 pacientes entre los que se encontró una prevalencia de HAND de 41,4%. El periodo de estudio comprendía los años 1996-2010. En ese periodo la prevalencia de HAND bajó lentamente de 46,4% en el periodo 1996-1998 a 44,4% en 1999-2001, 39,4% en 2001-2004 y 38,2% en 2008-2010<sup>9</sup>.

En la cohorte prospectiva ALLRT (ACTG longitudinal Linked Randomized Trials), la cual incluye 1160 pacientes VIH que se incluyeron en ensayos clínicos de TAR, se realizaron pruebas neuropsicológicas tras la aleatorización al ensayo correspondiente. 921 pacientes completaron 48 semanas de seguimiento. La prevalencia de alteración NC basal fue del 39%, y de estos pacientes el 44% mostró progresiva mejoría al año. En cambio, de los pacientes que no presentaron deterioro cognitivo al inicio del seguimiento, un 21% empeoraron<sup>10</sup>.

Simioni y cols<sup>11</sup> comunicaron en 2010 los resultados de un estudio en el que se incluyeron a 200 pacientes que recibían TAR, con CV indetectable durante una mediana de 48 semanas. La prevalencia de quejas neurocognitivas auto-referidas por los pacientes fue del 27%. Dentro de ese subgrupo de pacientes se observó que la prevalencia de HAND era de un 84% (ANI 24%, MND 52% y HAD 8%), mientras que, en cambio, en aquellos que no habían referido queja (73%), la prevalencia de HAND era de un 64% (ANI 60%, MND 4% y HAD 0%;  $p < 0.001$ ).

En el caso de España ha sido recientemente que hemos conocido los primeros datos sobre alteración neuropsicológica por VIH en la era TAR. Muñoz-Moreno y cols han mostrado en muestras reducidas de pacientes con VIH una frecuencia de deterioro cognitivo similar a la observada en otros países, consistente en un 40-50% (Muñoz-Moreno, AIDS Research and Human Retroviruses, 2008; Muñoz-Moreno, Journal of Neurovirology, 2010). Más concretamente, en una muestra más amplia de sujetos (268 pacientes con VIH) compararon estas frecuencias de acuerdo al estadio CDC, y vieron como los resultados de la cohorte en Cataluña eran comparables a las cohortes alemana, americana, australiana e italiana<sup>12</sup>

#### **4.4. Manifestaciones clínicas e implicaciones**

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

Se desconoce por ahora la evolución que tendrán los pacientes con alteraciones cognitivas leves. La mayoría permanecen estables, algunos mejoran, y otros pueden evolucionar a demencia. En cualquier caso, diversos trabajos han observado que el deterioro cognitivo leve en la infección por VIH está asociado a un mayor riesgo de mortalidad<sup>13</sup>, peor adherencia al tratamiento<sup>14</sup>, mayores tasas de fracaso virológico<sup>15</sup>, mayores dificultades en el desarrollo de las actividades de la vida diaria<sup>16</sup>, pérdida del empleo<sup>17</sup>, peor calidad de vida<sup>18</sup>, y peor pronóstico de progresión a demencia<sup>19</sup>.

En resumen, el perfil de la afectación neuropsicológica por VIH ha cambiado en los últimos años, y su aparición puede conducir a peor adherencia al tratamiento, mayores dificultades en las actividades de la vida diaria, pérdida del trabajo, peor calidad de vida, o incluso un mayor riesgo de mortalidad. Es por ello que los trastornos neurocognitivos (HAND) constituyen un problema importante en los pacientes con VIH en la actualidad, incluso a pesar de estar virológicamente suprimidos, y en fases aparentemente asintomáticas de la infección.

#### 4.5. Tablas

**Tabla 1. Categorías clínicas de HAND (HIV-associated neurocognitive disorder)**

<p>Alteración cognitiva asintomática, (ANI : HIV-associated asymptomatic neurocognitive impairment)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración de <math>\geq 2</math> dominios neurocognitivos* con <math>\geq 1</math> SD debajo de la media<sup>§</sup></li> <li>• La alteración cognitiva no interfiere con las actividades de la vida diaria, incluidas en el trabajo, tareas del hogar y actividades sociales evaluadas a través del propio sujeto o de medidas objetivas estandarizadas</li> <li>• El deterioro cognitivo está presente desde hace al menos un mes</li> <li>• No cumple criterios para diagnosticar demencia o delirio asociados al VIH</li> <li>• No se evidencia otra causa preexistente para la alteración, incluida enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas</li> </ul>
<p>Trastorno cognitivo leve (MND : HIV-associated mild neurocognitive disorder)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Similar a ANI, pero con leve-moderada interferencia con las actividades de la vida diaria: incluidas en el trabajo, tareas del hogar y actividades sociales evaluadas a través del propio sujeto o de medidas objetivas estandarizadas</li> <li>• El empeoramiento está presente desde hace al menos un mes</li> <li>• No cumple criterios para diagnosticar demencia o delirio asociados al VIH</li> <li>• No se evidencia otra causa preexistente para la alteración, incluida enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas</li> </ul>
<p>Demencia asociada a VIH (HAD : HIV-1-associated dementia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Existe un marcado empeoramiento adquirido en el funcionamiento cognitivo con alteración en <math>\geq 2</math> dominios neurocognitivos* con <math>\geq 2</math> SD debajo de la media<sup>§</sup>.</li> <li>• Marcada interferencia con las actividades de la vida diaria incluidas en el trabajo, tareas del hogar y actividades sociales evaluadas a través del propio sujeto o de medidas objetivas estandarizadas</li> <li>• El empeoramiento cognitivo está presente desde hace al menos un mes</li> <li>• No cumple criterios para diagnosticar delirio</li> <li>• No existe otra causa que lo justifique</li> </ul>

\*Dominios: atención/memoria de trabajo, velocidad del procesamiento de la información, memoria verbal, aprendizaje, fluencia verbal, funciones ejecutivas y función motora.

§ Puntuaciones estandarizadas y ajustadas por edad, sexo y nivel de educación, de acuerdo a la existencia de datos normativos.



#### 4.6 Referencias bibliográficas

---

- <sup>1</sup> Ellis JR, Calero P and Stockin MD. HIV infection and the central nervous system: a primer. *Neuropsychol Rev* 2009; 19 (2): 144-151.
- <sup>2</sup> Shapshak P, Kamgweane P, Fujimura RK, et al. Editorial NeuroAIDS review. *AIDS* 2011; 25:123-141.
- <sup>3</sup> Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology* 1991; 41: 778 -85.
- <sup>4</sup> Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69:1789–1799
- <sup>5</sup> McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H, et al. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 1993; 43:2245–2252
- <sup>6</sup> Heaton RK, Clifford D, Franklin DR et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 2010 ;75:2087–2096.
- <sup>7</sup> Sacktor N, The epidemiology of human immunodeficiency-virus associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy *J Neurovirol* 2002; 8 (suppl 2): 115-121.
- <sup>8</sup> Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature and predictors. *J Neurovirol.* 2011; 1:3-16
- <sup>9</sup> Balestra P, Tozzi V, Zaccarelli M, Libertone R, Cataldo G, Liuzzi G et al. Prevalence and risk factors for HIV associated neurocognitive disorders (HAND), 1996 to 2010: results from an observational cohort. 6th IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment. Rome 2011; Abstract nº MOAB0103.
- <sup>10</sup> The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, McArthur JC, Collier AC, Evans SR, Ellis RJ. *AIDS.* 2007;21(14):1915-21
- <sup>11</sup> Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010;24:1243-1250.
- <sup>12</sup> Muñoz-Moreno JA, Prats A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Negro E, González-García M, Olmedo L, Pérez-Álvarez N, Garolera M, Clotet B, and the NEU Study Group. Prevalence of HIV-Related Neurocognitive Complications in Catalonia: Results from a Cross-Sectional Multicenter Study. The 10th International Symposium on Neurovirology. 12-16 October 2010, Milan, Italy. Abstract P126.
- <sup>13</sup> Lescure FX, Omland LH, Engsig FN, Roed C, Gerstoft J, Pialoux G, Kronborg G, Larsen CS, Obel N. Incidence and impact on mortality of severe neurocognitive disorders in persons with and without HIV infection: a Danish nationwide cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 52(2): 235-43.
- <sup>14</sup> Waldrop-Valverde D, Jones DL, Gould F, Kumar M, Ownby RL. Neurocognition, health-related reading literacy, and numeracy in medication management for HIV infection. *AIDS Patient Care STDS* 2010; 24(8): 477-84.
- <sup>15</sup> Letendre S, Ellis R, Deutsch R, Clifford D, Marra C, McCutchan A, Morgello S, Simpson D, Heaton R, Grant I, and the CHARTER Group. Correlates of Time-to-Loss-of-Viral-Response in CSF and Plasma in the CHARTER Cohort. 17th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections. 16-19 February 2010, San Francisco, CA, USA. Abstract 430
- <sup>16</sup> Scott JC, Woods SP, Vigil O, Heaton RK, Schweinsburg BC, Ellis RJ, Grant I, Marcotte TD; San Diego HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. A neuropsychological investigation of multitasking in HIV infection: implications for everyday functioning. *Neuropsychology.* 2011;25(4):511-9.
- <sup>17</sup> Rueda S, Raboud J, Mustard C, Bayoumi A, Lavis JN, Rourke SB. Employment status is associated with both physical and mental health quality of life in people living with HIV. *AIDS Care* 2011; 23(4): 435-43.

---

<sup>18</sup> Tozzi V, Balestra P, Murri R, Galgani S, Bellagamba R, Narciso P, Antinori A, Giulianelli M, Tosi G, Fantoni M, Sampaolesi A, Noto P, Ippolito G, Wu AW. Neurocognitive impairment influences quality of life in HIV-infected patients receiving HAART. *Int J STD AIDS*. 2004;15(4):254-9

<sup>19</sup> Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew BJ. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999 Jul 9;13(10):1249-53;

<sup>20</sup> Maschke M, Kastrup O, Esser S, Ross B, Hengge U, Hufnagel A. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:376-80

## 5. PROCESO DIAGNÓSTICO

### 5.1. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los TNC asociados a la infección por el VIH, en cualquiera de sus categorías, presenta dos dificultades: 1 descartar todas aquellas patologías, asociadas o no a la infección por el VIH, que pueden producir deterioro cognitivo en la población general; 2. conocer el grado de contribución de determinadas co-morbilidades asociadas a la infección por el VIH al TNC, antes de atribuir el daño neurológico al propio VIH. Este grupo de co-morbilidades pueden actuar como verdaderos factores de confusión cuando se pretende diagnosticar a un paciente de TNC asociado a la infección por el VIH.

El diagnóstico diferencial entre las diferentes enfermedades que pueden producir demencia es extenso y excede al objetivo de estas recomendaciones<sup>1, 2</sup>. La historia clínica de los pacientes debe ser minuciosa y con frecuencia, debe realizarse con la ayuda de familiares o amigos. Debe investigarse el curso de su enfermedad, la velocidad de aparición de los síntomas, historia de co-morbilidades presentes o pasadas, antecedentes familiares, especialmente familiares con enfermedad de Alzheimer, nivel educativo alcanzado y antecedentes de consumo de tóxicos, drogas o fármacos. La exploración general y sobretodo la neurológica debe ser realizada por expertos para descartar signos clínicos que sugieran otras causas de demencias o enfermedades sistémicas. No existen evidencias que apoyen la realización de pruebas específicas en la evaluación del TNC en pacientes con infección por VIH. La mayoría de expertos recomiendan realizar determinación de concentraciones de vitamina B12, tiamina, ácido fólico, TSH, calcio sérico, glucosa, hemograma completo y test de función hepática. Investigar la presencia de co-infección con los virus de la hepatitis B y C. Serología de lúes y *Borrelia burgdorferi* en sangre. El estudio del LCR debe incluir recuento de células, proteínas, glucosa, serología a lúes, determinación de inmunoglobina G y de bandas oligoclonales. Las exploraciones complementarias básicas consistirían en TC craneal, RM de SNC y EEG<sup>3</sup>. (Tabla 2). Existen patologías poco frecuentes que pueden ser causa de demencia, como p. ej. la enfermedad de Wilson, de Creutzfeld-Jacob, de Whipple, encefalomiелitis paraneoplásica o autoinmune, intoxicación por metales pesados, etc., que obligan a estudios adicionales pero sólo cuando existe elevada sospecha clínica o se han descartado otros procesos.

También hay que descartar la presencia de trastornos psiquiátricos, especialmente la depresión y la ansiedad, así como de tratamientos psico-farmacológicos o sustancias de abuso que esté ingiriendo el paciente. Dado que no siempre se dispone de suficiente tiempo para hacer una entrevista psiquiátrica extensa, se puede recurrir a instrumentos de cribado psicopatológico, como la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS<sup>4,5</sup>) para detectar la presencia de sintomatología depresiva, ansiosa y por consumo de sustancias. En la Tabla 2 se describen las principales causas de TNC diferentes al VIH y su diagnóstico.

El diagnóstico del TNC en los pacientes con infección por VIH exige un esfuerzo adicional. Con frecuencia, estos pacientes presentan co-morbilidades como la depresión, la ansiedad y otras enfermedades psiquiátricas, la enfermedad vascular cerebral, determinadas enfermedades metabólicas o déficits nutricionales, infecciones oportunistas del SNC, procesos sistémicos, consumo de tóxicos, drogas, alcohol o fármacos que actúen sobre el SNC. Estos procesos pueden producir *per se* deterioro neurocognitivo o contribuir a empeorar el TNC asociado a al VIH. Conocer cuál es el impacto real de estas co-morbilidades en el TNC es fundamental para establecer las estrategias de prevención y tratamiento. Cuando la co-morbilidad es la causa directa del TNC, su rápida identificación y tratamiento puede mejorar significativamente la función neurocognitiva de los pacientes.

Las co-morbilidades se clasifican según su contribución al TNC en: incidentales, contribuidoras o confundidoras. Catalogarlas en una categoría u otra exige un juicio clínico riguroso y establecer una relación temporal clara entre la aparición del deterioro neurocognitivo o su empeoramiento con el diagnóstico y evolución de estas co-morbilidades. En el estudio CHARTER, 54,2% de los pacientes con TNC presentaban co-morbilidades incidentales, 30,4% condiciones contribuyentes y 15,4% co-morbilidades confundidoras<sup>6</sup>. En la Tabla 3, se muestran los criterios establecidos por Antinori et al.<sup>7</sup> para categorizar la contribución de las co-morbilidades al TNC en el paciente con infección por VIH.

### Recomendaciones:

1. Cuando el paciente presenta historia previa o actual de co-morbilidades asociadas a TNC, se recomienda utilizar los criterios de Antinori para clasificar el impacto de las comorbilidades. El tratamiento de estas co-morbilidades puede mejorar el TNC en estos pacientes. **(C-III)**.

2. El diagnóstico diferencial de un paciente VIH con TNC debe incluir como mínimo la determinación de concentraciones plasmáticas de vitamina B12, tiamina, ácido fólico, TSH, calcio sérico, glucosa, hemograma completo y pruebas de función hepática. Serología de lúes y, en casos seleccionados de *Borrelia burgdorferi* en sangre y un estudio de LCR que incluya recuento de células, proteínas, glucosa y serología de lúes. Las exploraciones complementarias básicas consistirían en RNM de SNC. Interrogar sobre el consumo actual o pasado de sustancias de abuso, y de fármacos con efectos sobre el SNC. **(C-II)**.

### Tablas

**Tabla 2. Diagnóstico de las enfermedades asociadas a trastorno neurocognitivo en pacientes con infección por VIH y en población general.**

Causas frecuentes de deterioro neurocognitivo	Diagnóstico
<b>Enfermedades psiquiátricas y patología adictiva</b>	
Depresión y Ansiedad	- Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) <sup>4, 5</sup>
Otras enfermedades psiquiátricas como el trastorno esquizofrénico o el trastorno bipolar	- Criterios diagnósticos del DSM o de la CIE para las enfermedades mentales
Abuso de alcohol	- Alcholeemia o alcoholuria
Consumo de sustancias de abuso (ilegales)	- <i>Screening</i> de tóxicos en orina
Consumo de fármacos - Antihistamínicos - Fármacos anticolinérgicos - Medicación psicotrópica e hipnóticos	- Niveles plasmáticos de fármacos
<b>Enfermedad hepática grave:</b> - VHC o VHB - Alcohol - Otras causas	- ARN VHC - ADN VHB - Child-Pugh clase B/C - MELD score

<b>Patología estructural del SNC</b>	
Hematoma subdural (TCE)	- TC de SNC
Hidrocefalia normotensiva	- RM de SNC, test de drenaje LCR (5-10mL/hora), monitorización presión intracraneal, etc.
- Linfoma de SNC - Neoplasias primarias - Metástasis SNC	- TC o RM - Biopsia cerebral - RM por espectroscopía - PET corporal
<b>Demencias y otras enfermedades degenerativas de SNC</b>	
- Enfermedad de Alzheimer - Demencia por cuerpos de Lewy - Demencia frontotemporal - Enfermedad de Parkinson con demencia	- Historia clínica - TC/RM SNC - PET - Tau total (LCR)
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	
- Demencia vascular	- Factores de riesgo cardiovascular - Ecocardiografía - Ultrasonografía carotídea - TC/RM SNC
<b>Infecciones del SNC (excluido VIH)</b>	
- Neurosífilis	Estudio LCR:  - Celularidad y bioquímica (glucosa y proteínas) - Serología luética (sangre y LCR)
- Infecciones oportunistas: TB, toxoplasmosis, LMP, criptococosis, etc..	- Recuento linfocitos CD4+ <200/μL - TC/RM SNC - Estudios microbiológico: cultivos (bacterias, micobacterias, hongos), tinciones específicas para y hongos, antígeno criptocócico - Estudios serológicos: <i>B burgdorferi</i> - Estudios moleculares: PCR HSV, M tuberculosis, virus JC, etc. - Biopsia cerebral
<b>Otras patologías</b>	
Hipotiroidismo	- Determinación de TSH
Déficit vitamina B12	- Determinación de vitamina B12

**Tabla 3. Guías para clasificar los factores de confusión asociados a trastorno neurocognitivo asociado a VIH (Extraído de Antinori et al, 2007)**

	Proceso incidental compatible con TNC por VIH	Proceso que contribuye a TNC relacionado con VIH	Factor de confusión. TNC no atribuible a efecto directo del VIH
<b>Depresión, ansiedad y enfermedades psiquiátricas</b>	Episodio depresivo o ansioso, o trastornos psiquiátrico descompensado.  Posterior DNC al episodio de descompensación psiquiátrica	Enfermedades y tratamientos psiquiátricos prolongados. Posterior deterioro neurológico adicional por VIH	Trastorno psiquiátrico con afectación del funcionamiento de la vida diaria. No claro deterioro cognitivo o neurológico posterior al VIH
<b>Antecedentes de TCE</b>	TCE moderado sin deterioro funcional (recuperación autonomía vida diaria, vida laboral o escolar similar a la previa al TCE). Posterior DNC y neurológico por VIH	TCE grave con secuelas neurológicas leves: TCE leve con evidencia de alguna secuela neurológica. Posterior deterioro neurológico adicional por VIH	TCE moderado-grave sin posibilidad de retorno a su vida laboral o escolar y aumento dependencia para las actividades de su vida diaria. No claro posterior deterioro cognitivo o neurológico por VIH
<b>Consumo de alcohol o de sustancias o fármacos con efecto sobre el SNC</b>	El paciente recupera parcial o totalmente su rendimiento cognitivo y posteriormente presenta un deterioro por VIH.	Consumo abusivo de alcohol o de cocaína o de otras sustancias de abuso (metaanfetamina, heroína, etc.). Posterior DNC por VIH.	Consumo crónico continuado y excesivo de alcohol o de otras sustancias de abuso.
<b>Infecciones oportunistas de SNC</b>	Antecedentes de abscesos cerebrales por patógenos oportunistas, LMP, meningoencefalitis criptocócica o neurosífilis. El paciente recupera su vida normal y posteriormente presenta deterioro neurocognitivo.	Antecedentes de abscesos cerebrales por patógenos oportunistas, LMP, meningoencefalitis criptocócica o neurosífilis. El paciente no recupera función cognitiva, y posteriormente experimenta deterioro neurocognitivo adicional.	Enfermedad aguda de SNC sugestiva de abscesos cerebrales por patógenos oportunistas, LMP, meningoencefalitis criptocócica o neurosífilis
<b>Enfermedad neurológica no asociada a VIH</b>	Antecedentes de ictus, enfermedad cardíaca o cirugía coronaria, sin aparentes secuelas neurológicas o cognitivas. Posterior DNC por VIH	Antecedentes de ictus, enfermedad cardíaca o cirugía coronaria, sin recuperación funcional posterior y sin haber padecido otro ictus. Posterior DNC adicional por VIH	Enfermedad neurológica vascular, neoplasia primaria SNC o metástasis cerebrales, abscesos cerebrales, epilepsia no controlada, esclerosis múltiple progresiva y demencia debidas a causas diferentes al VIH (p.ej. enfermedad de Alzheimer)
<b>Enfermedad crónica</b>	Enfermedad crónica estable que no produce deterioro cognitivo o secuelas neurológicas.	Enfermedad crónica que produce deterioro cognitivo o secuelas neurológicas leves. Posterior DNC adicional	Síndrome constitucional asociado o no al VIH, infecciones oportunistas asociadas a sida,

	Posterior DNC por VIH	asociado al VIH	malnutrición, déficit vit. B12 o tiamina. Hipotiroidismo no controlado con tratamiento
<b>Co-infección por VHC</b>	Antecedentes de infección por VHC curada por tratamiento o aclaramiento espontáneo, y ausencia de enfermedad hepática descompensada. Evidencia de DNC posterior por VIH	Co-infección por VHC (ARN-VHC positivo en plasma) y ausencia de enfermedad hepática descompensada. EL VIH y el VHC son factores de riesgo independientes asociados a DNC .	Co-infección por VHC (ARN-VHC positivo en plasma) con enfermedad hepática descompensada. En esta situación el DNC no puede ser atribuido al VIH y sí a encefalopatía hepática.

## **5.2. Factores de riesgo de HAND**

Se han descrito distintos factores de riesgo para el desarrollo de HAND, los cuales se recogen en la tabla 4, agrupados en dos tipos: los que dependen del paciente y aquellos que dependen del VIH o de las consecuencias de la infección por el VIH.

### **5.2.1 Factores que dependen del paciente:**

#### **Predisposición genética.**

La presencia del alelo ApoE4 de la apolipoproteína E representa un factor de riesgo para desarrollo de HAND, tal y como han demostrado, por un lado, un primer estudio prospectivo de cohortes que comparó individuos VIH (+) ApoE4 positivos y negativos a lo largo de 5 años<sup>8</sup> y, por otro, un análisis prospectivo a lo largo de un año en 201 sujetos chinos<sup>9</sup>. Ha habido cierta controversia acerca de este marcador, ya que otros estudios, que han incluido pacientes más jóvenes, no han demostrado su asociación con el desarrollo de HAND<sup>10</sup>. Estudios recientes parecen sugerir que ApoE4 puede incrementar el riesgo de HAND sólo en combinación con el incremento de la edad, y por tanto esta asociación sólo se objetiva en pacientes de más edad<sup>11</sup>.

También se ha descrito una asociación entre la aparición de HAND y un polimorfismo (2578G) en un gen que codifica la proteína quimiotáctica MCP-1. Curiosamente, en su estado homocigótico, el alelo 2578-MCP-1 reduce el riesgo de adquirir la infección por VIH. Sin embargo, en los sujetos que lo portan y se infectan, se produce una progresión más rápida de la enfermedad y un mayor riesgo de HAND. Esta respuesta dicotómica puede deberse a las propiedades proinflamatorias del alelo, que puede prevenir la infección inicial, pero que provoca efectos deletéreos de inflamación crónica en el SNC<sup>12</sup>.



### **Envejecimiento.**

Como consecuencia de la eficacia del TAR actual, estamos asistiendo a un envejecimiento de la población de personas con infección por VIH. Por tanto, la acumulación en el tiempo de los factores asociados al virus y a las consecuencias de la infección, puede contribuir al riesgo de desarrollar HAND en aquellos sujetos que viven décadas con el VIH.

No obstante, datos epidemiológicos indican que la edad más avanzada se asocia a una mayor prevalencia de HAND, independientemente de la duración de la infección por VIH. De hecho, algunos estudios que caracterizan los cambios cognitivos en subpoblaciones con HAND revelan diferencias entre los pacientes más jóvenes y los de edad más avanzada, sugiriendo que la demencia en la población VIH añosa es una entidad distinta a la que se ve en pacientes más jóvenes.

Por otro lado, dadas las similitudes clínicas y anatomopatológicas entre HAND y las demencias asociadas a la edad, es razonable especular que los factores asociados a demencia en la población general también pueden contribuir a la aparición de HAND en poblaciones con VIH de edad más avanzada. Hay evidencia de que el envejecimiento natural y el VIH tienen efectos aditivos en la aparición de HAND<sup>13</sup>.

Desde el punto de vista patogénico, existe evidencia de la existencia de la proteína fosforilada tau y de otros biomarcadores de demencia asociada a la edad en LCR, con niveles comparables a personas no infectadas por VIH con 15 ó 20 años más de edad<sup>14</sup>. Existen otras similitudes neuropatológicas entre HAND y la enfermedad de Alzheimer, que es la demencia asociada a la edad por antonomasia, las cuales incluyen la pérdida neuronal cortical y el depósito de placas de amiloide beta. De hecho, en LCR se produce un descenso de amiloide beta, como consecuencia de su depósito en placas, y un aumento de la proteína *tau*, hallazgos comunes a la enfermedad de Alzheimer y a HAND.

Todas estas similitudes sugieren que entre la enfermedad de Alzheimer y HAND hay mecanismos comunes de daño crónico que eventualmente producen disfunción cortical caracterizada por los mismos biomarcadores. En estos mecanismos aparece implicada la proteína vírica Tat, la cual se ha demostrado que inhibe la actividad de neprilisina, una metaloendoproteasa responsable de degradar el amiloide beta, favoreciendo el depósito de esta sustancia<sup>15</sup>.

### **Uso de drogas.**

El uso de alcohol, cocaína y metanfetamina se ha asociado a una mayor prevalencia de HAND. Al margen del efecto tóxico directo de estas drogas o del efecto indirecto a través de un estilo de vida que conlleva desnutrición, comorbilidades y aislamiento, se ha comprobado en modelos experimentales de daño neuronal que la metanfetamina y la cocaína, además de alterar la

barrera hematoencefálica, interactúan con la proteína Tat del VIH para causar neurotoxicidad sinérgica<sup>16, 17</sup>, y que el alcohol potencia el daño sobre el SNC de la proteína gp120 del VIH<sup>18</sup>. Más recientemente, se ha sugerido que el mecanismo común a través del cual las drogas causan HAND es el incremento de dopamina que estimularía la replicación del VIH en los macrófagos del SNC<sup>19, 20</sup>.

### **Infección por VHC.**

Varios estudios han demostrado que la población coinfectada por VIH y VHC tiene un mayor deterioro neurocognitivo<sup>21</sup>. La asociación entre HAND y la infección por VHC persiste en las poblaciones tratadas con TAR y parece ser independiente de la disfunción hepática secundaria a la infección crónica por VHC<sup>22,23</sup>. El VHC invade las células gliales del SNC en las que contribuye a estimular y/o exacerbar la respuesta inflamatoria neurotóxica que se cree que forma parte de la patología del HAND<sup>24</sup>.

Por otra parte, siendo la mayoría de pacientes co-infectados con VIH/VHC usuarios o ex-usuarios de drogas por vía parenteral, debe tenerse en cuenta la posibilidad de factores de confusión tales como depresión asociada, uso de otros psicofármacos, etc

### **Alteraciones metabólicas.**

El síndrome metabólico, representado por obesidad central, dislipidemia y resistencia a la insulina, se ha relacionado con el desarrollo de deterioro neurocognitivo, con independencia de las lesiones vasculares en el SNC a las que se asocia. En concreto, la obesidad central fue identificada hace ya años como un factor de riesgo de deterioro neurocognitivo independiente de la diabetes y de las comorbilidades cardiovasculares<sup>25</sup> y en un análisis reciente de la cohorte CHARTER fue el factor metabólico relacionado con deterioro neurocognitivo más importante, e independiente del índice de masa corporal<sup>26</sup>.

Algunos grupos han demostrado relación entre los factores de riesgo de arteriosclerosis y deterioro neurocognitivo en la infección por VIH. En la cohorte HAH (Hawaii Aging with HIV), las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado se relacionaron con deterioro neurocognitivo<sup>27</sup>. Usando potenciales electroencefalográficos, se ha encontrado una relación sinérgica entre los factores relacionados con la obesidad y la disfunción frontal relacionada con el VIH<sup>28</sup>.

### **Enfermedad vascular.**

El estudio D:A:D ha identificado un incremento en el riesgo de morbilidad cardiovascular y cerebrovascular en personas con infección por el VIH<sup>29</sup>. La infección por el VIH se asocia a activación inmune, la cual podría promover la aparición de arteriosclerosis de forma precoz, y

los sujetos con infección crónica muestran disfunción endotelial cuando se comparan con controles de su misma edad<sup>30</sup>.

En el estudio SMART, se incluyeron 292 pacientes en el subestudio neurológico, en el que los pacientes, todos con más de 350 CD4+/ $\mu$ L y el 88% con carga vírica indetectable, realizaron 5 tests neuropsicológicos antes y 6 meses después de iniciar TAR. Aunque sólo el 3% de los participantes tenían evidencia de enfermedad vascular coronaria al inicio, se asociaron a mayor deterioro neurocognitivo la historia de enfermedad vascular coronaria, la hipercolesterolemia y la hipertensión<sup>31</sup>, indicando que las alteraciones neurocognitivas de algunos pacientes están mediadas por enfermedad vascular o tienen factores de riesgo en común con la misma.

Existe una interacción entre los factores de riesgo cerebrovascular y la edad, aunque se ha demostrado que un mal estado cerebrovascular confiere mayor riesgo de deterioro cognitivo a los pacientes VIH (+), siendo este efecto más importante que la edad<sup>32</sup>.

#### **Historia familiar de demencia.**

Uno de los estudios del grupo CHARTER investigó la incidencia de trastorno neurocognitivo entre 190 personas con infección por VIH e historia familiar de demencia y la comparó con la de otro grupo de 916 personas VIH (+) sin historia familiar de demencia<sup>33</sup>. En este estudio, a pesar de que las personas con historia familiar de demencia tenían marcadores típicamente asociados a un mejor rendimiento neurocognitivo (mayor nivel de linfocitos CD4+ y mejor coeficiente intelectual estimado), presentaron peores resultados en los tests neurocognitivos utilizados (Global Deficit Score).

#### **Historia de traumatismo craneoencefálico.**

En otro estudio del grupo CHARTER se analizó la influencia de un traumatismo craneoencefálico (TCE) previo en la aparición de HAND<sup>34</sup>. Los pacientes con TCE previo evidenciaron déficits significativamente mayores en funciones ejecutivas y en memoria de trabajo. Además, se comprobó que estos pacientes presentaban un nivel significativamente menor de N-acetilaspártato, un marcador de integridad neuronal, en la sustancia gris frontal y de ganglios basales. Los autores concluyen que los pacientes con antecedentes de TCE deben ser monitorizados más estrechamente respecto a la aparición de signos o síntomas de HAND.

## **5.2.2 Factores que dependen del VIH o de las consecuencias de la infección por VIH.**

### **A. Factores propios del VIH.**

#### **Subtipo.**

Una de las primeras hipótesis en la patogenia del HAND hace referencia a la especificidad del genotipo del virus residente en el SNC, con mayor o menor capacidad para causar neurotoxicidad, lo que se ha venido en llamar compartimentalización de la infección.

De las características del VIH que pueden impactar de forma distinta su capacidad para producir neurotoxicidad, la primera es el subtipo.

Estudios realizados en Etiopía parecen indicar que el subtipo C tiene mayor capacidad de producir HAND que el resto de subtipos<sup>35</sup>, aunque este punto no ha sido confirmado en otras zonas geográficas donde el subtipo C es predominante, como en India<sup>36</sup>. En modelos animales, no obstante, se confirma la mayor neurotoxicidad del subtipo C<sup>37</sup>.

También el subtipo D se ha asociado a una mayor prevalencia de HAND y a una inmunodepresión más rápida, en estudios realizados en Uganda<sup>38</sup>

#### **Proteína Tat.**

La proteína Tat normalmente sirve para regular la transcripción vírica, pero tiene también la capacidad de atravesar la membrana plasmática de las células no infectadas y llegar a su núcleo donde puede estimular la expresión génica de la célula hospedadora. Numerosos estudios han demostrado la neurotoxicidad de la proteína Tat, tanto in vitro como in vivo. La hipótesis actual más plausible sobre su acción es la que defiende que las distintas variantes de Tat inducirían de manera distinta cambios específicos en la expresión génica de la célula hospedadora, que predispondría a los pacientes infectados por cepas de VIH más neurovirulentas a desarrollar cambios en la expresión génica, que llevarían a la neurodegeneración<sup>39</sup>. La proteína Tat, además, actúa de forma sinérgica con otras agresiones sobre el SNC, como es el uso de sustancias estimulantes, como la cocaína y la metanfetamina.

#### **Envuelta vírica.**

Las evidencias más sólidas de que la heterogeneidad vírica es un factor presente en determinar si un individuo particular desarrollará HAND, provienen de estudios de la envuelta vírica.

La comparación entre virus aislados de cerebros de pacientes con y sin demencia demostró que había variaciones específicas de la secuencia de la envuelta vírica en pacientes con

demencia. Además, los virus recombinantes que expresaban regiones de la envuelta de pacientes con demencia producían in vitro más neurotoxicidad que los virus que expresaban secuencias derivadas de virus de pacientes sin demencia<sup>40</sup>.

Se ha identificado la variante N283 de la gp120 del VIH, en el lugar de unión con el receptor CD4, como una variante que confiere tropismo incrementado para macrófagos cerebrales y por tanto mayor riesgo de demencia<sup>41</sup>.

### **Neuroadaptación.**

Se ha hipotetizado también la posibilidad de que un virus determinado se adapte a vivir y replicarse más eficientemente en el SNC, teniendo de esta manera más facilidad para producir HAND. A este fenómeno se le denomina neuroadaptación. En un estudio comparando las cargas víricas en LCR de 379 pacientes no tratados, las cargas víricas más altas en LCR se asociaron a cargas víricas plasmáticas más altas y recuentos de CD4+ actuales y de nadir más bajos. El 14% de los pacientes que tenían una carga vírica en LCR al menos tan alta como en plasma (un indicador de neuroadaptación), tenían significativamente peores resultados en los tests neurocognitivos<sup>42</sup>.

### **Compartimentalización y resistencias.**

Dentro del concepto de compartimentalización, se han descrito casos en los que el virus presente en LCR, y por tanto en SNC, era distinto al virus detectable sistémicamente. Las diferencias pueden incluir un patrón distinto de resistencias, por lo que el TAR que es eficaz en suprimir la replicación vírica a nivel plasmático, no lo es en el compartimento del SNC, provocando la aparición de HAND y el deterioro neurocognitivo en un paciente por otra parte controlado<sup>43</sup>.

## **B. Factores relacionados con las consecuencias de la infección por VIH.**

### **Nadir de CD4+.**

En un análisis de 1525 pacientes incluidos en la cohorte CHARTER<sup>44</sup>, aquellos con un nadir de CD4+ inferior a 50/ $\mu$ L fueron los que mostraron una mayor prevalencia de deterioro neurocognitivo (222 de 387 pacientes, o sea el 57,4%) y en comparación con este grupo, la probabilidad de alteraciones disminuyó en cada estrato superior de CD4+, siendo el menor aquel que correspondía a los pacientes con más de 350 CD4+/ $\mu$ L (130 de 287 pacientes, 45.3%). Las diferencias se acentuaban en los pacientes que tenían carga vírica plasmática indetectable (60.5% vs 45.6%). Al analizarlo como una variable continua, se objetivaba una reducción gradual en la capacidad neurocognitiva al descender paulatinamente en la cifra de nadir de CD4+. Los autores de este estudio especulan que la relación entre un menor nadir de CD4+ y la aparición posterior de HAND podría estar en relación con un “legado” de una

diseminación temprana y más importante del VIH en el SNC en las primeras semanas de la infección.

### **SIDA.**

También se ha visto una asociación entre la existencia de sida y la aparición de HAND que podría tener la misma causa que la relación entre un menor nadir de CD4+ y HAND discutido en el párrafo anterior.

### **Traslocación microbiana y activación inmune.**

En pacientes con depleción importante del sistema inmune asociado al tracto digestivo (GALT), fundamentalmente en las primeras etapas de la infección, se produce una traslocación al plasma de productos microbianos, sobre todo lipopolisacáridos (LPS), que son responsables de una activación inmune persistente que se cree a su vez causante del estado inflamatorio crónico de la infección por VIH.

Se ha comprobado que en el HAND hay aumento de niveles plasmáticos de LPS bacterianos<sup>45</sup> y de CD14 soluble, que es el receptor solubilizado de LPS<sup>46</sup>, indicando la existencia de una mayor activación inmune en estos pacientes, que conduce a un mayor tránsito de monocitos infectados en el SNC.

Estudios recientes han corroborado la relación entre los mayores niveles de citoquinas y de marcadores de activación de monocitos en LCR y la presencia de HAND<sup>47, 48, 49</sup>.

### **Efecto del TAR.**

Es evidente que el TAR, sobre todo tras la aparición de la triple terapia, ha contribuido a reducir de forma drástica la incidencia y prevalencia de la demencia asociada al sida, aunque sin embargo parecen haber aumentado en su prevalencia los trastornos neurocognitivos más leves<sup>50</sup>.

No obstante, paradójicamente, el TAR también puede contribuir al desarrollo de deterioro neurocognitivo. En primer lugar, el síndrome metabólico secundario al uso de determinados inhibidores de la proteasa, sobre todo los de la primera generación, podría favorecer el desarrollo de HAND a través de la dislipidemia, de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y, sobre todo, de la obesidad central que pueden provocar. En segundo lugar, se ha descrito un efecto tóxico de algunos fármacos, sobre todo AZT e indinavir combinados, sobre las células endoteliales de la barrera hematoencefálica, a través de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial<sup>51</sup>. También ha sido implicado efavirenz como causante de deterioro cognitivo en una cohorte observacional de 146 pacientes asintomáticos estudiados prospectivamente en Italia<sup>52</sup>. Por último, en un estudio reciente, AZT, 3TC, indinavir y abacavir

produjeron, cuando se combinaban entre sí, el incremento de depósito de amiloide beta en células gliales cultivadas en modelos animales, indicando un posible papel del TAR en este fenómeno patológico común a la demencia asociada al VIH y a la enfermedad de Alzheimer<sup>53</sup>.

No obstante, la mayoría de datos publicados muestran que el efecto positivo del TAR sobre el sistema nervioso central es claramente mayor que el posible efecto deletéreo en la inmensa mayoría de los pacientes.

**Recomendaciones:**

1. Ante todo paciente con infección por VIH que muestre signos de deterioro neurocognitivo, se debe realizar una evaluación minuciosa que incluye la valoración de los distintos factores de riesgo y su manejo **(C-III)**.

**Tabla 4. Factores de riesgo para desarrollo de HAND.**

Factores que dependen del paciente	Factores que dependen del VIH o de las consecuencias de la infección por VIH	
	Factores propios del VIH	Factores relacionados con las consecuencias de la infección por VIH
Predisposición genética	Subtipo	Nadir de CD4+
Envejecimiento	Proteína Tat	Sida
Uso de tóxicos	Envuelta vírica	Traslocación microbiana y activación inmune
Infección por VHC	Neuroadaptación	Efecto del TAR
Alteraciones metabólicas	Compartimentalización y resistencias	
Enfermedad vascular		
Historia familiar de demencia		
Historia de traumatismo craneoencefálico		

### 5.3. Evaluación neuropsicológica

#### 5.3.1. ¿Qué dominios cognitivos evaluar y cómo?

Si bien es cierto que el diagnóstico neuropsicológico cuenta con limitaciones derivadas de su coste a la hora de incorporarlo a la atención clínica diaria, la necesidad de realizar un estudio cognitivo de los individuos infectados con el VIH parece cada vez más evidente. En esta línea, el uso de baterías neuropsicológicas es complejo, tanto en la aplicación como en la interpretación, de modo que se hace imprescindible que el diagnóstico cognitivo sea realizado por profesionales especializados en neuropsicología clínica<sup>54</sup>.

Uno de los primeros trabajos publicados sobre la evaluación neuropsicológica en personas con VIH fue el de Butter et al. (1990)<sup>55</sup> donde el objetivo prioritario era recomendar una batería neuropsicológica adecuada para la evaluación del deterioro cognitivo en estas personas. Posteriormente, la *American Academy of Neurology AIDS Task Force*<sup>56</sup> avala la importancia de la evaluación de algunos de esos dominios en personas con VIH y, recientemente, el *HIV Neurobehavioral Research Center* (HNRC) vuelve a considerar fundamentales estos dominios y suma la importancia de controlar otras posibles causas de alteración cognitiva y evaluar la interferencia en la vida diaria<sup>57</sup>. (Tabla 5)

Aludiendo a los distintos dominios cognitivos, y siguiendo las revisiones sistemáticas realizadas<sup>58, 59, 60, 61, 62, 63</sup>.

- a) la **atención y la memoria de trabajo** son dos dominios relacionados y su alteración entre las personas con VIH parece estar vinculadas con la gravedad de la infección. En los primeros estadios de la enfermedad, la atención/memoria de trabajo no parece estar aparentemente afectada. Sin embargo, a medida que la enfermedad va avanzando (CD4<200) puede ir apareciendo un déficit cognitivo de leve a moderado. Los déficits atencionales se han asociado a una peor adherencia al tratamiento<sup>64, 65</sup> un mayor déficit en las actividades de la vida diaria<sup>66</sup>, una mayor dificultad en la conducción<sup>67, 68</sup> y un porcentaje mayor de quejas cognitivas por parte de las personas con VIH<sup>69</sup>.
- b) la **velocidad de procesamiento** de la información ha sido propuesta por Hardy y Hinkin (2002), a través de su metanálisis, como los síntomas cardinales de los trastornos cognitivos asociados al VIH<sup>70</sup>. Además, es considerado como un buen predictor del funcionamiento diario, de la adherencia al tratamiento<sup>71</sup>, la conducción<sup>72</sup> y la calidad de vida en general<sup>73</sup>.
- c) la evaluación de la **memoria/aprendizaje** junto con el enlentecimiento psicomotor y los trastornos en memoria episódicas son los indicadores más sensibles del deterioro cognitivo en personas con VIH. El nivel de alteración es leve-moderado pero puede ir aumentando en las personas con VIH a medida que van avanzando



de estadios. De hecho, son la memoria episódica prospectiva y el aprendizaje de nueva información los dominios que suelen estar más afectados<sup>74</sup>. Estas alteraciones suelen estar asociadas a un mayor porcentaje de depresión, adherencia al tratamiento, fatiga y en definitiva una peor calidad de vida<sup>75, 66, 76, 77, 78</sup>

- d) la prevalencia de las alteraciones de las **funciones ejecutivas** han aumentado en la época post-TAR Junto con el aprendizaje, es la función más frecuentemente alterada y se considera una de las alteraciones centrales en el VIH<sup>79, 80</sup>. El déficit en este dominio está igualmente relacionado con alteraciones en las actividades de la vida diaria y los patrones de comportamientos de riesgos<sup>81</sup>
- e) en un metanálisis, Iudicello y cols (2007) mostraron que la **fluencia verbal** está más frecuentemente alterada que otras áreas verbales como la denominación, comprensión y lectura<sup>82</sup>. Esta alteración se ha relacionado con la alteración ejecutiva y con la bradipsiquia<sup>83</sup>.
- f) en la época pre-TAR las **habilidades motoras**, bradicinesia y bradifrenia, se propusieron como los síntomas cardinales del HAND. Sin embargo, en la actualidad es menos frecuente la alteración de este dominio sobre todo en épocas tempranas. Las alteraciones más frecuentes son las que implican habilidades motoras finas y gruesas<sup>80, 84</sup>.

En resumen, el diagnóstico del HAND se debe hacer mediante la demostración de alteraciones en estas áreas cognitivas a través de la evaluación realizada por parte de un neuropsicólogo clínico. Existen autores que han sugerido que no hay suficiente evidencia para describir un solo modelo prototípico de HAND. En esta línea, Dawes y cols (2008) analizaron los resultados de 553 exploraciones neuropsicológicas de personas seropositivas y los dividieron en diferentes perfiles según sus habilidades cognitivas, así, describieron 6 clústeres o grupos diferentes señalando la heterogeneidad del HAND<sup>80</sup>.

### 5.3.2. Baterías neuropsicológicas

Actualmente, no existe una batería neuropsicológica única y universal específica para la evaluación de personas con VIH. Sin embargo, ha existido en varias ocasiones la intención de realizarla por importantes grupos de investigación como el *National Institute of Mental Health* (NIMH), el *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS)<sup>85</sup> y la *Organización Mundial de la Salud* (OMS)<sup>86, 87</sup>. Cabe resaltar la aportación reciente del *HIV Neurobehavioral Research Center* (HNRC)<sup>57</sup> que además de aconsejar la evaluación de los dominios cognitivos anteriormente mencionados recogen, por un lado, la importancia de incluir test normalizados en la población y, por el otro, la recomendación de la utilización de al menos dos test por área o dominio cognitivo. Según estos autores, hay que considerar que una persona presenta alteración

cognitiva cuando existe afectación en al menos un dominio. Además, se debe controlar otras posibles causas del HAND o la afectación en las actividades de la vida diaria.

En la tabla 6 se resumen los tests neuropsicológicos más utilizados en la valoración cognitiva de personas con VIH.

### 5.3.3. Instrumentos de screening

En el contexto de atención clínica del paciente infectado por el VIH, la prolongada duración que requiere la evaluación de los distintos dominios cognitivos (entre 2 y 4 horas) junto a la necesaria especialización exigible, han comportado que, la exploración neuropsicológica exhaustiva sea sustituida en ocasiones por instrumentos de screening que, a pesar de su utilidad en el cribado inicial de las quejas cognitivas subjetivas, tienen múltiples y serias limitaciones para evaluar el HAND y son insuficientes para realizar un diagnóstico clínico neuropsicológico.

Existen instrumentos breves que han sido desarrollados para valorar la presencia de síndromes específicos de demencias como, por ejemplo, el *Mini-Mental State Examination* (MMSE)<sup>88</sup> y la *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)<sup>89</sup>. Sin embargo, estas herramientas no fueron diseñadas para evaluar a personas con VIH y no son sensibles en la detección de alteraciones cognitivas en estas personas al menos que estén ya muy afectadas<sup>90</sup>. Por ello, se han desarrollado instrumentos de cribado específicos para evaluar el HAND, entre otros el *HIV Dementia Scale* (HDS)<sup>91</sup>, *The International HIV Dementia Scale* (IHDS)<sup>92</sup>, la *Brief Neurocognitive Screen* (BNCS)<sup>93</sup>, la batería de screening de HNRC<sup>94</sup>, la batería computerizada COGSTATE<sup>95</sup> o la Neu Screening<sup>96</sup>.

En nuestro país, recientemente se ha presentado una comparación con muestra española entre tres de los métodos anteriormente mencionados: el HNRC, el BNCS y el NEU Screening. Los resultados muestran cómo, a diferencia de los métodos validados en Norteamérica (HNRC: 47% sensibilidad vs 91% especificidad; BNCS: 66% sensibilidad vs 85% especificidad), el NEU Screening parece ofrecer mejores propiedades en la población española con VIH (74% sensibilidad versus 81% especificidad). Aun así, es necesario seguir realizando estudios con esta herramienta de cribaje con un mayor número de población.

Los screenings cuentan con importantes limitaciones a la hora de evaluar las alteraciones cognitivas, como por ejemplo, su aplicación universal, ausencia de validación en la detección de personas con alteraciones asociadas al VIH, falta de normalización en función de criterios diagnósticos, falta parcial de sensibilización, especificidad y validación externa. Por ello, siempre que las circunstancias lo permitan es importante que un especialista en neuropsicología pueda realizar una exploración en profundidad para realizar una evaluación rigurosa que permita un diagnóstico específico. (Tabla 7)

#### 5.3.4. Otros aspectos esenciales en el diagnóstico neuropsicológico

La evaluación cognitiva debe ser precisa, rigurosa y exhaustiva. Así, una vez realizada, el neuropsicólogo clínico debe relacionar sus resultados con los factores de riesgo de desarrollo del HAND anteriormente mencionados, y vincularla con la valoración funcional y con la información derivada de las exploraciones complementarias como la neuroimagen y/o los biomarcadores.

El diagnóstico neuropsicológico para las personas infectadas por VIH aporta la identificación nosológica del déficit cognitivo a través de la descripción de la morfología del perfil de rendimiento (tipo de patrón neuropsicológico, señalamiento de debilidades y fortalezas cognitivas) y de la categorización de la severidad del deterioro (distinción entre los cambios cognitivos sutiles hasta la demencia). Además, comporta el establecimiento de la relación entre el deterioro cognitivo y su capacitación funcional. Junto a esto, el estudio neuropsicológico permite la evaluación del estado cognitivo de la persona con VIH de forma longitudinal (control evolutivo). Esto, es imprescindible para conducir y monitorizar las estrategias terapéuticas de prevención y/o tratamiento de los trastornos cognitivos asociados al VIH.

A la hora de realizar y programar una evaluación neuropsicológica hay que tener en cuenta el curso evolutivo de las alteraciones cognitivas en las personas con deterioro cognitivo por VIH. Así, Tozzi y cols 2007<sup>97</sup>, en un estudio de cohortes donde excluyeron a aquellas personas con infecciones oportunistas, consumo de sustancias psicoactivas, trastornos neurológicos o psiquiátricos no relacionados con el VIH; estudiaron la persistencia de las alteraciones cognitivas durante un periodo de 63 meses y encontraron que el 63% de las personas evaluadas presentaron déficit cognitivos persistentes y el 37% reversibles. Todos los pacientes con déficit reversibles permanecieron sin alteraciones durante las visitas siguientes. También describen que los tratamientos ARV no son adecuados para tratar los trastornos cognitivos asociados al VIH, ya que, en las 2/3 partes de las personas persistieron los déficits a pesar de estar 5 años con TAR. En relación a este tema, Wood y cols (2009), concluyen que dentro del curso del HAND existe una gran variabilidad entre personas, es decir, una proporción se mantiene de forma aislada dentro la normalidad, otra parte está alterada en forma estática, una parte recupera funciones cognitivas, otra empeora su rendimiento y otros fluctúan.

La última edición de la guía de la *European AIDS Clinical Society* (EACS) recomienda realizar una evaluación de la posible existencia de HAND a todas las personas con VIH que no presenten factores de confusión como consumo de sustancias, comorbilidad psiquiátrica o secuelas de otras enfermedades del SNC. Los pasos son: realizar un screening de tres

preguntas, aplicar un cuestionario para evaluar las actividades de la vida diaria y posteriormente, si el resultado es positivo, realizar una evaluación neuropsicológica en profundidad. En el caso de que los resultados fueran normales se recomienda realizar este proceso cada dos años<sup>98</sup>.

Sea como fuere, a la hora de realizar la evaluación del HAND no hay que pensar dicotómicamente, es decir, o utilizar un instrumento de *screening* o evaluar con una batería neuropsicológica; sino que, se debe tener en cuenta que son herramientas complementarias. Para realizar un diagnóstico neuropsicológico es imprescindible que un especialista realice una evaluación cognitiva completa de los dominios relacionados con la infección VIH, junto al estudio del estado emocional y funcional del paciente. Sin embargo, cuando no es posible utilizar esta herramienta diagnóstica, una opción sería realizar un *screening* a todas las personas infectadas por el VIH para su monitorización (en nuestro entorno el más indicado sería el Neu Screening por estar validado con muestra española) y, posteriormente, realizar una batería neuropsicológica compleja a aquellas personas con *screening* alterados, frecuentes quejas cognitivas o que presentan factores de riesgo (del huésped y/o de la infección) de padecer trastornos cognitivos. Finalmente, y como indica la EACS, una vez realizada la monitorización a nivel cognitivo, es importante el seguimiento periódico cada dos años de los personas con VIH como medida de prevención.

Al realizar la evaluación de HAND el neuropsicólogo debe de tener en cuenta otros factores, además del propio virus, que pueden estar relacionados con las alteraciones cognitivas. Tal como se explica detalladamente en el apartado 5.1, se debe realizar un diagnóstico diferencial para descartar o identificar como comórbidos estos factores, así como, integrar dentro del diagnóstico neuropsicológico una valoración del estado psicopatológico y de la capacidad funcional.

## Recomendaciones

1. Ante la sospecha de síntomas relacionados con TNC debería realizarse un screening neurocognitivo validado en población con VIH (se recomienda el instrumento BNCS, ver ANEXOS). En caso de un resultado positivo, y descartadas otras co-morbilidades, se aconseja realizar una exploración neuropsicológica completa (ALGORITMO 1). En caso de que no sea posible realizar esa exploración se recomienda continuar con la evaluación/manejo del paciente (pasar al ALGORITMO 2). (B-II)
2. La exploración neuropsicológica completa debe ser realizada por un profesional especializado, el cual principalmente llevará a cabo una batería de pruebas neuropsicológicas validadas y estandarizadas con las que podrá determinar la existencia de alteración neurocognitiva. (A-II)
3. Los dominios cognitivos recomendados para ser evaluados en las personas con VIH son los siguientes (7): atención/memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de la información, memoria (aprendizaje/evocación), abstracción/función ejecutiva, lenguaje/verbal y habilidades motoras. Los resultados en estos dominios deben ofrecer siempre puntuaciones estandarizadas, según la disponibilidad de datos normativos, y principalmente de acuerdo a la edad, sexo y nivel educativo. (B-II).
4. Se considerará existencia de alteración cognitiva cuando: (i) exista una puntuación en un test estandarizado de al menos -1 desviación estándar por debajo de la media en al menos 2 dominios cognitivos; (ii) se descarte la ausencia de delirios o de causas previas a la infección del VIH que puedan haber producido la alteración cognitiva; y (iii) se evalúe la interferencia en el funcionamiento de la vida diaria, lo cual sirve para diferenciar entre alteración neurocognitiva subclínica o ANI de los otros 2 trastornos neurocognitivos asociados al VIH, MND y HAD (B-II).
5. Es necesario diferenciar entre la existencia de alteración cognitiva por la propia acción del virus o, en cambio, por la acción de otras condiciones de riesgo (o de ambas situaciones). Esto a veces puede ser difícil dependiendo de la clínica del paciente, aunque como mínimo es fundamental realizar un diagnóstico diferencial donde se valoren otras causas que puedan estar provocando la alteración cognitiva (B-II).

**Tabla 5: Dominios recomendados para evaluar a las personas VIH. \*Dominios que se consideran imprescindibles para su evaluación**

<i>National Institute of Mental Health (NIMH)</i>	<b>American Academy of Neurology AIDS Task Force</b>	<b>HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC)</b>
Inteligencia premórbida	-	Inteligencia premórbida
Atención	Atención	<b>Atención/Memoria trabajo*</b>
Velocidad de procesamiento	Velocidad de procesamiento	<b>Velocidad de procesamiento*</b>
Abstracción	Memoria	<b>Memoria(aprendizaje/evocación) *</b>
Lenguaje	-	<b>Abstracción/ Función Ejecutiva*</b>
Visopercepción	-	<b>Lenguaje/ Verbal*</b>
Habilidades constructivas	-	Funciones Visoespaciales
Habilidades motoras	Habilidades constructivas	Habilidades constructivas
Sintomatología psiquiátrica	Habilidades Motoras	<b>Habilidades motoras*</b>
	Cambios de Personalidad	Sintomatología psiquiátrica
		Actividades Vida Diaria

**Tabla 6: Funciones recomendadas en la evaluación cognitiva en la infección por VIH y ejemplos de pruebas neuropsicológicas más utilizadas<sup>58, 60, 63, 99, 100, 101</sup>, \* Neuronorma: Baremos disponibles a partir de 50 años y pendiente de publicación para población más joven.**

FUNCIÓN COGNITIVA	PRUEBA	REFERENCIAS RECIENTES SOBRE NORMAS DE ADMINISTRACIÓN Y BAREMOS
ATENCIÓN/MEMORIA DE TRABAJO	Dígitos (WAIS-III)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wechsler D. WAIS-III. Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos-III. Manual de aplicación y corrección. Madrid: TEA Ediciones, 1999.</li> </ul>
	Letras y Números (WAIS-III)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wechsler D. Escala de Memoria de Wechsler-III. Manual de aplicación y puntuación. Madrid: TEA Ediciones, 2004.</li> </ul>
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	Trail Making Tests (TMT) Parte A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol. 2004;19(2):203-14.</li> <li>Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Quintana-Aparicio M, <i>et al.</i>; 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(4):321-41*.</li> <li>Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Quintana M, Sánchez-Benavides G, Rognoni T y cols. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra. Neurología 2012; 27(5):523-260</li> </ul>
	Clave numérica (WAIS-III)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wechsler D. WAIS-III. Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos-III. Manual de aplicación y corrección. Madrid: TEA Ediciones, 1999.</li> </ul>
	Stroop (Lectura)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Golden CJ. Stroop. Test de colores y palabras. Manual. Madrid: TEA, 1994.</li> <li>Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, <i>et al.</i> NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. Arch Clin Neuropsychol. 2009;24(4):413-29.*</li> <li>Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Quintana M, Sánchez-Benavides G, Rognoni T y cols. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra. Neurología 2012; 27(5):523-260</li> </ul>
	California Verbal Learning Test (CVLT-II) / Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Delis DC, Kaplan E, Kramer JH, Ober BA. California Verbal Learning Test. Second Edition (CVLT-II). San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 2000.</li> <li>Benedet MJ y Alejandro MA. TAVEC Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense. Madrid: TEA Ediciones, 1998.</li> </ul>
MEMORIA/APRENDIZAJE	Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brandt, J., &amp; Benedict, R. (2001). Hopkins Verbal Learning Test-revised. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.</li> </ul>
	Historietas y reproducción visual (WMS-III)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wechsler D. Escala de Memoria de Wechsler-III. Manual de aplicación y puntuación. Madrid: TEA Ediciones, 2004</li> </ul>
	Figura Compleja de Rey	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rey A. Test de copia de una figura compleja. Manual. Adaptación española. Madrid: TEA Ediciones, 1997.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Peña-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Quiñones-Ubeda S, <i>et al.</i> NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Rey-Osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued selective reminding test. Arch Clin Neuropsychol. 2009; 24(4):371-93.*</li> <li>Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Quintana M, Sánchez-Benavides G, Rognoni T y cols. Estudios normativos españoles en</li> </ul>

		población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra. <i>Neurología</i> 2012; 27(5):523-260
<b>FUNCIONES EJECUTIVAS</b>	Stroop Color and Word Test	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Golden CJ. Stroop. Test de colores y palabras. Manual. Madrid: TEA, 1994.</li> <li>• Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, <i>et al.</i> NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. <i>Arch Clin Neuropsychol.</i> 2009;24(4):413-29. *</li> <li>• Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Quintana M, Sánchez-Benavides G, Rognoni T y cols. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra. <i>Neurología</i> 2012; 27(5):523-260</li> </ul>
	Trail Making Tests (TMT) Parte B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. <i>Arch Clin Neuropsychol.</i> 2004;19(2):203-14.</li> <li>• Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Quintana-Aparicio M, <i>et al.</i>; 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. <i>Arch Clin Neuropsychol.</i> 2009; 24(4):321-41. *</li> <li>• Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Quintana M, Sánchez-Benavides G, Rognoni T y cols. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra. <i>Neurología</i> 2012; 27(5):523-260</li> </ul>
	Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul>
	Fluencia Verbal (fonémica, y semántica)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana-Aparicio M,</li> <li>• Aguilar M, <i>et al.</i>; NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. <i>Arch Clin Neuropsychol.</i> 2009;24(4):395-411.*</li> <li>• Rami L, Serradell M, Bosch B, Villar A, Molinuevo JL. Valores normativos de tests de función cognitiva frontal para la población mayor de 60 años. <i>Rev Neurol</i> 2007; 45 (5): 268-271.</li> <li>• Buriel Y, Gramunt N, Böhm P, Rodes E, Peña-Casanova J. (2004). Fluencia verbal. Estudio normativo piloto en una muestra española de adultos jóvenes (20 a 49 años). <i>Neurología</i>, 19, 153-159.</li> <li>• Benito-Cuadrado MM, Esteba-Castillo S, Böhm P, Cejudo-Bolívar J, Peña-Casanova J. Semantic verbal fluency of animals: a normative and predictive study in a Spanish population. <i>J Clin Exp Neuropsychol.</i> 2002 Dec;24(8):1117-22.</li> <li>• Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Quintana M, Sánchez-Benavides G, Rognoni T y cols. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra. <i>Neurología</i> 2012; 27(5):523-260</li> </ul>
	Test de Denominación de Boston	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test, 2<sup>a</sup>ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001</li> <li>• Kent PS, Luszcz MA. A review of the Boston Naming Test and multiple-occasion normative data for older adults on 15 item versions. <i>Clin Neuropsychologist</i> 2002; 16: 555-74</li> <li>• García JE, Sánchez ML. La evaluación de la afasia y de trastornos relacionados, 2<sup>a</sup>ed. Madrid: Editorial Panamericana, 1996.</li> </ul>
<b>HABILIDADES MOTORAS</b>	Grooved Pegboard Test	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grooved Pegboard Test. User instructions. Lafayette: Lafayette Instrument Company, 2002.</li> <li>• Bornstein, RA. Normative data on intermanual differences on three tests of motor performance. <i>Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology</i> 1986; 8, 12-20.</li> </ul>



**Tabla 7:** Herramientas de screening para evaluar la presencia de alteraciones cognitivas en personas con VIH

<b>TEST</b>	<b>DOMINIOS EVALUADOS</b>	<b>TIEMPO DE PASACIÓN</b>	<b>SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD (Estudios Originales)</b>	<b>VENTAJAS</b>	<b>INCONVENIENTES</b>
<b>HIV Dementia Scale (HDS)</b>	Memoria Atención Velocidad psicomotora Habilidades visoconstructivas	5-10 minutos	80%-91% muestra norteamericana	Validada Buena sensibilidad Fácil aplicación Puntuaciones cuantitativas	Dificultad de evaluación de los movimientos sacádicos por sanitarios no especializados en la exploración neurológica. Requiere escolarización de los sujetos Baja especificidad
<b>The Internacional HIV Dementia Scale (IHDS)</b>	Velocidad Motora Velocidad psicomotora Memoria	5-10 minutos	80%-50% muestra norteamericana	Validada Puntuaciones cuantitativas Fácil aplicación Utilizada extensamente Utilizada interculturalmente	Diseñada específicamente para la demencia Especificidad limitada
<b>Brief Neurocognitive Screen (BNCS)</b>	Atención (TMT-A) Velocidad psicomotora (TMT-A y Claves del WAIS-III) Funciones Ejecutivas (TMT-B)	5-10 minutos	65%-72% muestra norteamericana 66%-85% muestra española	En ensayos clínicos una de las baterías más utilizadas Aplicación breve	Baja sensibilidad Limitada información de los resultados
<b>Batería de screening para la detección de alteraciones cognitivas de HNRC</b>	Memoria (curva de memoria) Velocidad psicomotora (Grooved o Claves del WAIS-III)	10-15 minutos	78%-85% muestra norteamericana 47%-91% muestra española	Detección alteración cognitiva asociada al VIH (no demencia) Alta sensibilidad y especificidad	Limitada información de los resultados Se necesita el Grooved Pegboard Test (material manufacturado que no es de papel y lápiz).
<b>Batería breve computerizada COGSTATE</b>	Velocidad de procesamiento Memoria de Trabajo Aprendizaje visual	10-15 minutos	81.1%-69.9% muestra australiana	Evalúa si hay cambio cognitivo No requiere nivel educacional Prueba no verbal (válida interculturalmente) Evalúa cuatro dominios cognitivos	Coste económico elevado por el coyright del autor Su aplicación requiere el uso de un ordenador
<b>Neu Screening</b>	Velocidad de Procesamiento (TMT-A) Funciones Ejecutivas (TMT-B) Fluidez Verbal (COWA)	5-10 minutos	74%-81% muestra española	Cumple requisito de Antironi Información clínica, interferencia en la vida diaria y test neuropsicológicos Descarte de alteraciones premórbidas Fácil aplicabilidad Adecuada sensibilidad y especificidad Resultado cuantitativo (no sólo es una herramienta de screening)	Limitada información de los resultados Evidencia insuficiente Todavía no se ha publicado

#### **5.4. Biomarcadores en sangre y LCR en el diagnóstico de los trastornos**

##### ***neurocognitivos asociados a la infección por el VIH***

Las definiciones exclusivamente clínicas de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el VIH tienen como limitación principal su escasa capacidad para discriminar las causas subyacentes a la disfunción neuropsicológica. El uso de biomarcadores en sangre o LCR podría ser de utilidad en el diagnóstico de estos trastornos al proporcionar parámetros biológicos objetivos y relacionables con la patología subyacente<sup>102</sup>. La existencia de biomarcadores fiables ayudaría al diagnóstico y permitiría conocer mejor la fisiopatología del deterioro cognitivo en estos pacientes, así como diseñar estrategias terapéuticas dirigidas a tratar estas complicaciones.

##### **5.4.1. Uso de biomarcadores en otros trastornos neurológicos**

Los estudios bioquímicos de sangre y LCR en enfermedades neurológicas que cursan con deterioro cognitivo se han centrado en la detección de proteínas relacionadas con los hallazgos neuropatológicos que se observan a nivel cerebral. Las medidas bioquímicas son en general más precisas en LCR en comparación con el plasma, ya que el primero está en contacto directo con el sistema nervioso y el número y la diversidad de proteínas que contiene son más limitados. El caso más ilustrativo es la enfermedad de Alzheimer (EA), en la que se ha demostrado que los pacientes muestran niveles reducidos de la proteína  $\beta$ -amiloide-42 en LCR en comparación con personas sanas con sensibilidades y especificidades que oscilan entre 80 y 90%<sup>103</sup>. Este hallazgo tiene valor predictivo ya que los pacientes con deterioro cognitivo ligero que progresan hacia demencia tienen niveles más bajos de  $\beta$ -amiloide-42 que los que se mantienen estables. La proteína *tau*, tanto en su forma total como en su fracción fosforilada (p-tau), es otra pieza clave en la fisiopatología de la EA. La proteína tau en LCR es un marcador de daño neuronal y se han observado concentraciones elevadas en LCR en pacientes con EA y con otras enfermedades neurodegenerativas o procesos cerebrales con destrucción neuronal rápida, como el ictus o enfermedades priónicas. La precisión diagnóstica aumenta cuando se combina la determinación de estas tres proteínas llegando a cifras de sensibilidad del 95% con una especificidad del 85% para detectar pacientes con deterioro cognitivo ligero que evolucionan a demencia durante el seguimiento. El uso de marcadores en plasma se ha demostrado mucho menos útil en las enfermedades neurológicas, con la excepción de la medición de los niveles de progranulina en un subgrupo de casos de demencia frontotemporal.

#### 5.4.2. Biomarcadores en sujetos con infección por VIH

##### LCR

No es infrecuente que a lo largo del curso de la infección por VIH aparezcan alteraciones en el estudio básico de LCR como leve hiperproteorraquia y discreta pleocitosis a expensas de un aumento de células mononucleares (habitualmente menos de 50 células/mm<sup>3</sup>)<sup>102,104</sup>. Este aumento de celularidad se ha correlacionado positivamente con la carga viral del VIH en LCR y puede revertirse con un adecuado tratamiento antirretroviral. Estos hallazgos, sin embargo, pueden encontrarse en sujetos neurológicamente asintomáticos, por lo que no son informativos en el diagnóstico de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH (HAND). A pesar de los esfuerzos por encontrar un marcador único suficientemente sensible y específico en el diagnóstico de estos trastornos y de la encefalitis por el VIH, la mayoría de estudios apoyan la idoneidad de combinar varios marcadores que reflejen distintos aspectos de la patogenia de esta entidad. Siguiendo una clasificación fisiopatológica, los marcadores de LCR pueden agruparse en cuatro categorías: marcadores virales, inmunológicos, neuronales y de depósito anormal de proteínas.

a) Marcadores virales: el estudio del VIH-1 en LCR puede hacerse desde un abordaje cuantitativo (midiendo la carga viral de RNA) o cualitativo (caracterización del genotipo y propiedades funcionales). El virus puede estar presente en LCR de sujetos cognitivamente asintomáticos, por lo que su detección, incluso en altas concentraciones, no es diagnóstica de HAND. Sin embargo, una carga viral detectable en LCR en un paciente con TNC y carga viral indetectable en plasma, o más de 1 log mayor en LCR que en plasma, apoya el diagnóstico de TNC asociado al VIH, mientras que una carga viral indetectable en LCR no iría a favor de que el VIH sea el causante del TNC. También es cierto que en un estudio de la cohorte CHARTER, un 40% de los pacientes con cargas virales en LCR < 40 copias/mL, tenían cargas virales entre 2,5 y 40 copias, lo que parece asociarse a cierta inflamación e inmunoactivación y se acompañaba en dicho estudio de un mayor grado de TNC comparado con los pacientes con cargas virales < 2,5 copias/mL<sup>105</sup>.

A nivel cualitativo, se ha observado que diferentes subpoblaciones del VIH tienen tropismo por distintos compartimentos y se ha sugerido que el HAND puede estar asociado a determinados genotipos de predominio neurotrópico o con carácter neuropatogénico<sup>106</sup>.

b) Marcadores inmunológicos: entre los marcadores de activación inmunológica estudiados en este campo se incluyen  $\beta$ 2-microglobulina, neopterina, ácido quinolínico y MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*). La neopterina y MCP-1 en LCR son indicadores de activación de macrófagos y quimiotaxis<sup>107</sup>. Interpretados conjuntamente

con la detección del virus, la elevación de estos marcadores sugiere que además de existir infección en el SNC, hay un estado de activación macrofágica, proceso necesario para el desarrollo de HAND. La elevación de estos marcadores, sin embargo, no ayudaría a distinguir la encefalitis por VIH de otros procesos inflamatorios del SNC, incluyendo infecciones oportunistas.

c) Marcadores neuronales: se incluyen en esta categoría los productos moleculares de neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y microglía, indicadores de daño celular. No son marcadores específicos de encefalitis por VIH sino de cualquier proceso que conlleve una destrucción celular en el SNC. Se ha sugerido que dentro de este grupo, la cadena ligera de la proteína del neurofilamento (NFL) puede ser un marcador útil. Se han descrito niveles elevados en encefalitis por el VIH activa así como en pacientes con supuesto daño relacionado con el VIH en fases subclínicas<sup>108</sup>.

d) Marcadores de depósito anormal de proteínas: El hallazgo de depósitos de proteínas (placas de  $\beta$ -amiloide) en pacientes VIH+ observado en algunos estudios neuropatológicos, ha conducido a estudiar también en estos pacientes algunos marcadores en LCR característicos de enfermedades degenerativas como la EA. Varios estudios han encontrado niveles reducidos de  $\beta$ -amiloide-42 en LCR en sujetos con HAND sin aumentos consistentes en los niveles de tau y p-tau en LCR<sup>109</sup>. Su utilidad diagnóstica se desconoce.

## **PLASMA**

La existencia de biomarcadores en plasma representaría una gran ventaja en la práctica clínica, dado que precisaría de análisis menos invasivos que el estudio del LCR. Sin embargo, en líneas generales estos marcadores se han demostrado menos útiles en la mayoría de enfermedades relacionadas con el SNC, incluyendo HAND. Entre los motivos están que pueden verse influenciados por multitud de factores como el gradiente plasma-SNC, la integridad de la barrera hematoencefálica, la existencia de infecciones oportunistas o el abuso de sustancias<sup>110</sup>.

a) Marcadores virales: La determinación de la carga viral en sangre periférica se ha demostrado menos útil que el LCR como marcador de HAND, probablemente debido a la frecuente disociación de la infección entre ambos compartimentos. Sin embargo, algunas variaciones génicas y características de determinados serotipos del virus pueden modular su neurotoxicidad. En este sentido, variaciones en la región de gp120 (C2-v3 loop) se han asociado a mayor deterioro cognitivo, mientras que la proteína Tat del serotipo C podría ser menos neurotóxica que la del serotipo B. En cambio, otros autores han sugerido que el serotipo C sería más neurotóxico (ver apartado 5.2.2) Por

otro lado, la coinfección por el virus de la hepatitis C aumenta el riesgo de presentar deterioro cognitivo<sup>111</sup>.

**b) Marcadores inmunológicos/inflamatorios:** La mayoría de marcadores inmunológicos e inflamatorios estudiados en LCR son producidos intratecalmente por lo que su estudio en sangre periférica ha sido generalmente poco informativo. Sin embargo, se han descrito variaciones en las concentraciones de algunos marcadores, atribuidos a una activación inmunológica sistémica. En esta línea, algunos estudios de proteómica han apuntado posibles candidatos (proteína C3 del complemento, gelsolina, ceruloplasmina, afamina) que podrían estar diferencialmente expresados en pacientes con HAND respecto los que no presentan problemas cognitivos). Otras proteínas implicadas en la quimiotaxis, como sICAM (relacionada con la extravasación de leucocitos circulantes en áreas de inflamación), se han encontrado elevadas en suero de pacientes VIH con encefalopatía<sup>112</sup>. Por otro lado, algunos estudios han encontrado una asociación negativa (IL-16, IP-10) o positiva (IL-10, IL-18, MCP-1, TNF- $\alpha$  y TRAIL)<sup>113</sup> entre los niveles de determinadas interleuquinas y marcadores inflamatorios y algunas variables neurocognitivas, especialmente en tests de atención.

#### **Recomendaciones:**

1. La PL se debería hacer ante un paciente con sospecha de TNC, primero para descartar otras patologías asociadas (infecciones oportunistas, etc) y segundo para apoyar el diagnóstico de TNC asociados al VIH mediante las características celulares/bioquímicas y carga viral en LCR **(B-I)**
2. A pesar del potencial de los biomarcadores en sangre y LCR y la utilidad demostrada en otras entidades que cursan con deterioro cognitivo, en este momento no puede establecerse una recomendación de uso de biomarcadores en plasma ni en LCR para el diagnóstico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por VIH **(C-II)**.

## **5.5. Neuroimagen**

### **5.5.1. Técnicas de neuroimagen utilizadas en la práctica diaria: Tomografía computarizada y resonancia magnética**

La TC y la RM son técnicas fácilmente accesibles habitualmente utilizadas para evaluar diferentes patologías causantes de trastornos neurocognitivos en pacientes infectados por el VIH (infecciones o tumores oportunistas, enfermedad cardiovascular y otras lesiones inflamatorias o estructurales). Aunque no existen hallazgos radiológicos patognomónicos de HAND, la RM es más sensible para observar lesiones sugestivas de esta patología, mostrando anormalidades (atrofia, alteraciones de señal) en áreas específicas del sistema nervioso central como ganglios basales, sustancia blanca periventricular y del centro semioval, con preservación de regiones subcorticales. Algunos estudios han hallado una correlación entre atrofia y alteraciones cognitivas aunque otros no, así como correlación entre TNC y alteración de sustancia blanca.

Si bien, su ausencia no descarta el diagnóstico de TNC asociados al VIH, la presencia de imágenes sugestivas de encefalopatía por VIH apoya fuertemente el diagnóstico en un paciente sintomático, y es, junto a la exploración física, tests neuropsicológicos y estudio del LCR, parte fundamental de la evaluación de esta patología.

#### **Recomendación:**

Ante un paciente con sospecha de TNC asociados al VIH, la práctica de RM cerebral forma parte del protocolo diagnóstico y es preferible por su mayor sensibilidad, a la TC **(A-II)**

### **5.5.2. Técnicas de neuroimagen en investigación**

Diferentes técnicas de neuroimagen estructurales, funcionales y metabólicas como la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET) han demostrado una elevada sensibilidad en detectar alteraciones en el SNC en pacientes infectados por el VIH, las cuales se relacionan con la presencia y gravedad de deterioro cognitivo. A continuación se detallan las técnicas con potencial utilidad para el diagnóstico de los TNC en pacientes infectados por el VIH

## Técnicas de neuroimagen estructural

### Volumetría cerebral

Dentro de las técnicas de neuroimagen estructural destacan las secuencias ponderadas en T1 de RM que obtienen imágenes de alta resolución y con un excelente contraste entre sustancia gris y blanca. A partir de estas secuencias es posible realizar análisis cuantitativos del volumen cerebral<sup>114</sup>. El análisis de la volumetría cerebral basada en imágenes estructurales de RM se ha utilizado como marcador de atrofia cerebral mayoritariamente en el estudio de diferentes procesos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple<sup>115</sup>. Sin embargo los cambios detectados en el volumen cerebral son pequeños y en ocasiones dentro de la variabilidad de la técnica utilizada para su cuantificación. De esta forma los estudios longitudinales que pretendan valorar cambios temporales de la atrofia cerebral deben analizar este parámetro durante períodos suficientemente largos (al menos dos años). Por otro lado existen algunos fenómenos, como la astrocitosis reactiva, y las fluctuaciones en la concentración de agua tisular como consecuencia del uso de tratamientos antiedema o antiinflamatorios que modifican la cuantificación del volumen cerebral, infra o supervalorando la existencia de atrofia.

### Volumetría cerebral por RM en la infección por el VIH

La atrofia cerebral es un hallazgo frecuente en los estudios neurorradiológicos en sujetos infectados por el VIH. Esta atrofia afecta tanto la sustancia gris como la blanca y su grado se ha relacionado con la concentración regional del VIH y con el deterioro cognitivo<sup>116</sup>. Uno de los hallazgos más constantes en estos pacientes es la atrofia del núcleo caudado aun en las fases iniciales de la infección, que se relaciona con un patrón de deterioro cognitivo subcortical que incluye disminución en la velocidad de procesamiento de la información, disfunción ejecutiva y pobre eficiencia de aprendizaje. Thompson et al.<sup>117</sup> analizaron el efecto de la infección por el VIH en el córtex cerebral en pacientes con sida, a través de la medición automática de su grosor en imágenes 3D de RM, observando una disminución del grosor del córtex sensitivo primario, motor y premotor, así como una correlación entre el grosor del córtex prefrontal y

parietal con déficits cognitivos. Recientemente Kuper et al<sup>118</sup> demostraron una disminución en el volumen cortical en el cíngulo anterior y en el córtex temporal en pacientes infectados por el VIH, que fue mas evidente en pacientes con mayor deterioro cognitivo.

En conclusión, la medida de volumetría cerebral regional o selectivas realizadas con técnicas automáticas probablemente es la forma mas robusta y factible de analizar el grado y localización de atrofia cortical o subcortical en sujetos infectados por el VIH.

### **Difusión por RM**

La difusión por RM es una técnica de imagen sensible al movimiento microscópico aleatorio o browniano de las moléculas de agua en el tejido cerebral que causa una disminución en la intensidad de señal de RM. Esta intensidad va a depender, entre otros factores, del coeficiente de difusión, que es menor en aquellas zonas donde el movimiento está restringido. A partir de esta variación en la señal de resonancia se puede calcular el coeficiente de difusión aparente (ADC) o porcentaje neto de traslación de las moléculas de agua por segundo, y la fracción anisotrópica (FA), variables que además de definir las características físicas de los tejidos y medir la eficacia del movimiento browniano, son capaces de determinar el número, tamaño y grado de mielinización de las fibras, y ofrecer información sobre su direccionalidad por lo que esta técnica se ha considerado un marcador de la integridad y organización de las fibras axonales<sup>119</sup>

La difusión por RM es una técnica con amplias posibilidades de aplicación clínica en diferentes campos de las neurociencias como son la isquemia cerebral, la esclerosis múltiple, la epilepsia, y las enfermedades neurodegenerativas<sup>120</sup>. En los procesos neurodegenerativos la RM difusión es capaz de detectar cambios microestructurales en amplias áreas cerebrales no visibles con técnicas convencionales de RM. Esta técnica se ha venido utilizando en los últimos años con un especial interés en la valoración del daño estructural asociado al deterioro cognitivo, demostrando su capacidad en detectar alteraciones estructurales que afectan los tractos de sustancia blanca, incluso en fases subclínicas.



## **RM difusión en pacientes infectados por el VIH**

Dada la predilección del VIH para afectar la sustancia blanca y sus consecuencias patológicas con desmielinización y simplificación dentrítica, numerosos estudios han utilizado la difusión por RM para analizar “in vivo” el grado de daño tisular de la sustancia blanca asociada a esta infección<sup>121, 122</sup>. Dichos estudios aportan evidencias que indican la capacidad de detectar mediante difusión por RM alteraciones microestructurales en tractos específicos de sustancia blanca en sujetos infectados por el VIH, y que éstas tienen relevancia clínica ya que se relacionan con la presencia de deterioro cognitivo. Sin embargo, aun no existen estudios longitudinales que evalúen la sensibilidad de esta técnica frente a cambios temporales, al efecto de terapias antiretrovirales, o que evalúen la utilidad clínica de la misma.

## **Transferencia de magnetización**

La transferencia de magnetización (TM) es una técnica de RM que genera una forma de contraste diferente a las clásicas basadas en los tiempos de relajación longitudinal (T1) y transversal (T2), y cuyo mecanismo básico se fundamenta en el intercambio de magnetización entre los núcleos de <sup>1</sup>H que forma parte del agua libre, y los que forman parte del agua ligada a macromoléculas o de los propios grupos hidroxilo de ellas<sup>123</sup>. Este fenómeno de TM induce una disminución de señal de RM, que será mayor cuanto mayor sea la concentración de moléculas de agua ligada. El grado de esta disminución de señal depende de la densidad de macromoléculas en la zona de interés, y se puede cuantificar a partir de los valores de relación de TM (MTR). Una disminución de estos valores de MTR en el tejido cerebral indica una disminución de macromoléculas capaces de intercambiar magnetización con las moléculas de agua vecinas, y por tanto reflejan daño mielínico, destrucción celular o cambios en la concentración de agua tisular.

## **Transferencia de magnetización en la infección por HIV del SNC**

Existen escasos estudios que hayan analizado el daño tisular cerebral en pacientes infectados por el HIV mediante TM y su relación con el deterioro cognitivo.

Utilizando histogramas que analizan de forma global el tejido cerebral se ha evidenciado en pacientes infectados por el VIH una disminución de MTR que se correlaciona con la gravedad del

deterioro cognitivo y con alteraciones psicomotoras<sup>124, 125</sup>. Wu et al. analizaron cambios en la MTR en áreas específicas del SNC, encontrando reducciones en los ganglios basales, cuerpo calloso, centros ovoides y sustancia blanca subcortical frontal.<sup>126</sup> Las correlaciones con deterioros cognitivos específicos fueron más evidentes en áreas de sustancia blanca. Así las reducciones de MTR en el cuerpo calloso se relacionaron con déficits en la velocidad motora (esplenio), en la memoria visual (esplenio) y en la construcción visual (rodilla). Estos hallazgos junto a la disminución observada del grosor del cuerpo calloso indica la especial vulnerabilidad de esta comisura de sustancia blanca a la infección por el VIH. También se ha observado una correlación entre los valores de MTR obtenidos en los núcleos grises centrales (predominantemente putamen y tálamo) y la gravedad del deterioro cognitivo.

En conclusión, la TM puede utilizarse, a partir de los valores de MTR analizados en forma de histograma, como una medida cuantitativa del grado de desmielinización en pacientes infectados por el VIH. La TM es una técnica sujeta a variabilidad en sus resultados que dificulta el utilizarla en estudios longitudinales o multicéntricos. No puede por tanto recomendarse esta técnica en la práctica clínica y su uso debe quedar limitado a estudios de investigación.

## **Técnicas de neuroimagen funcional y metabólica**

### **Espectroscopia de protón por RM**

La espectroscopia por RM es una técnica que permite cuantificar "in vivo" la concentración de diferentes metabolitos en regiones determinadas de un tejido<sup>127</sup> y que puede obtenerse a partir de la detección de diferentes núcleos, entre los que destacan el hidrógeno o espectroscopia de protón (<sup>1</sup>H ERM) y el fósforo o espectroscopia de fósforo (<sup>31</sup>P ERM). Actualmente en la práctica clínica y para el estudio del SNC, se utiliza casi de forma exclusiva la <sup>1</sup>H ERM. En el tejido cerebral normal la <sup>1</sup>H ERM muestra resonancias atribuidas principalmente a metabolitos que contienen grupos N-acetil (tNA), creatina y fosfocreatina (Cr/PCr), compuestos que contienen colina (Cho) como la glycerofosocolina y la fosfocolina, *myo*-inositol (mIns), y el complejo glutamina y glutamato (Glx). Los cambios en la concentración de estos metabolitos así como la aparición de otros, que en condiciones normales no son identificables (lípidos, lactato, etc...),

son un reflejo de los cambios patológicos que se producen en una zona determinada del parénquima cerebral.

La señal del tNA es el pico dominante en  $^1\text{H}$  ERM de un cerebro sano de adulto. Su componente principal, el NAA es un aminoácido que en el tejido cerebral adulto tiene una localización casi exclusiva en neuronas y axones, y cuya importancia fundamental es que puede ser utilizado como marcador de la densidad neuroaxonal. La señal identificada como Cr es la segunda en dominancia (tras el tNA) en un cerebro sano y está constituida por creatina y fosfocreatina (Cr + PCr). La Cr, que se localiza en las neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, aunque con una concentración mayor en las células gliales que en las neuronales, se ha propuesto como un marcador de daño axonal y oligodendrogial (disminución), y de proliferación glial (aumento). La señal de la Cho se relaciona con la síntesis y degradación de las membranas celulares (recambio celular) y es el tercer pico dominante del espectro de un cerebro normal adulto. Su incremento se ha relacionado con el grado de malignidad de los tumores y con la degradación de la mielina. El Lac es el producto de la oxidación de la glucosa vía anaeróbica (glucólisis anaeróbica) y se detecta en espectros de pacientes con tumores cerebrales malignos, en situaciones de hipoxia-anoxia, en las encefalopatías mitocondriales y en procesos en los que existe infiltración de células macrofágicas. El mIns se encuentra exclusivamente en las células astrocitarias donde es considerado el osmolito más importante, y es por ello que se ha propuesto como un marcador glial. El Glx incluye una serie de resonancias sopladas entre sí, originadas por la presencia de los aminoácidos Gln y Glu. Se ha sugerido que el aumento de la Gln puede ser la consecuencia de la transformación del Glu a Gln cuando el primero es sintetizado en exceso. Existe una gran coincidencia en las posibilidades de la  $^1\text{H}$  ERM en la caracterización de lesiones focales (tumores, abscesos) del SNC, pero también en detectar alteraciones metabólicas en áreas de tejido aparentemente normales en los estudios de imagen como puede ser la disminución del tNA (indicando daño o disfunción axonal) en diferentes procesos neurodegenerativos.

## Espectroscopia de protón en la infección por el VIH

Existen varios estudios que han analizado la capacidad de la  $^1\text{H}$  ERM en la detección de daño neuroaxonal en pacientes infectados por el VIH. Los hallazgos más comunes son el incremento de la Cho y del mIns que indica la existencia de proliferación glial, junto a una disminución de NAA atribuible a una pérdida o disfunción neuroaxonal. Estos hallazgos son de la  $^1\text{H}$  ERM son concordantes con la neuropatogénesis de la infección por el VIH en el SNC en la que se produce una replicación viral predominantemente en los macrófagos y en la microglia induciendo una activación macrofágica y microglial, y quizás una alteración en la función neuroprotectora de los astrocitos. También se ha observado en la  $^1\text{H}$  ERM una disminución de NAA atribuible a una pérdida o disfunción neuroaxonal que probablemente refleja los hallazgos de estudios neuropatológicos que describen una disminución de la densidad neuronal en diferentes regiones corticales, incluso en pacientes neurológicamente asintomáticos, así como una reversibilidad del incremento de la Cho y del mIns tras iniciar terapia antiretroviral<sup>128, 129</sup>.

Roc et al. utilizando un equipo de RM de 3T, describieron dos compuestos que podrían ser útiles como marcadores de la demencia asociada al VIH como son los Lip y el Lac<sup>130</sup>. Ambos compuestos estaban aumentados en el núcleo lenticular en pacientes con demencia y bajo terapia antiretroviral. El Lac se considera un marcador de inflamación y glicolisis anaerobia, mientras que los Lip podrían reflejar un recambio de membrana como consecuencia de estrés oxidativo. Recientemente Mohamed et al. identificaron en pacientes con trastornos cognitivos asociados a la infección por VIH, utilizando asimismo con un equipo de 3T una disminución del Glx en la sustancia blanca frontal que se relacionaba con alteraciones cognitivas en determinados dominios como función ejecutiva, memoria de trabajo y atención<sup>131</sup>. Esta disminución del Glx, que es probablemente debida mayoritariamente a una disminución del Glu, se explicaría por una menor absorción de este aminoácido por los astrocitos (reducción en la expresión de las proteínas transportadoras del glutamato). El significado patogénico y el valor clínico de la determinación del Glx no está suficientemente establecido, si bien podría especularse que es un marcador de la existencia de daño por excitotoxicidad.

En conclusión, determinados metabolitos detectables con  $^1\text{H}$  ERM podrían ser considerados como marcadores de algunas de las alteraciones neuropatológicas inducidas por la infección del VIH en el SNC. Estas alteraciones que se correlacionan con la gravedad del deterioro cognitivo y la carga viral, pueden normalizarse tras terapia antirretroviral. La complejidad técnica de los estudios de  $^1\text{H}$  ERM, su limitada reproducibilidad y el coste en tiempo dificultan su uso como técnica de uso clínico en pacientes infectados por el VIH.

### **RM funcional (BOLD)**

La RM funcional (RMf) es una técnica de RM no invasiva que permite visualizar áreas cerebrales que se activan en relación a una tarea o estímulo específico. El contraste que se obtiene en las imágenes de RMf se fundamenta en los cambios que se producen en el lecho capilar en la concentración relativa de oxihemoglobina y desoxihemoglobina, inducidos por un incremento de la actividad cerebral. La RMf se define, por tanto, de forma más adecuada como RM BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) definiéndose el efecto "BOLD" como el que se produce como consecuencia de la activación de un área cortical, que induce un incremento de la actividad sináptica local que provoca a su vez un aumento del flujo sanguíneo local y del consumo de glucosa. Este aumento en el flujo sanguíneo no se acompaña sin embargo de un incremento del consumo de oxígeno lo que provoca un aumento en la concentración relativa de oxihemoglobina con relación a la de desoxihemoglobina en las vénulas postcapilares. Como consecuencia de ello se produce una reducción del efecto paramagnético (inducido por la desoxihemoglobina) con el consiguiente aumento de la señal de resonancia (aproximadamente del 5%) en las áreas corticales activadas. Con esta técnica es relativamente sencillo obtener mapas "in vivo" de las diferentes áreas cerebrales que se activan con relación a funciones motoras o estímulos sensitivos, pero también frente a tareas cognitivas o estímulos emocionales.

El uso clínico más habitual de esta técnica es la identificación prequirúrgica de zonas funcionalmente críticas (motoras, sensitivas, lenguaje) en relación con lesiones quirúrgicamente tratables (tumores cerebrales, malformaciones cerebrales, epilepsia del lóbulo temporal), con el objeto de facilitar la práctica de una cirugía lo más funcional y menos lesiva

posible. Pero, además del campo neuroquirúrgico la RMf se está utilizando en la actualidad para analizar y comprender los cambios y mecanismos de adaptación y reorganización (neuroplasticidad) inducidos por diferentes enfermedades, entre las que destacan las neurodegenerativas.

### **RM funcional en la infección por el VIH**

Diferentes estudios han analizado el patrón de activación cortical en pacientes seropositivos al VIH mediante RMf. Chang et al. mostraron un incremento de la activación cortical ante un estímulo de memoria de trabajo y atención en pacientes seropositivos al VIH y demencia leve, siendo este incremento mayor en función del grado de complejidad de los estímulos cognitivos, con hiperactividad limitada a los lóbulos parietales ante tareas más simples, y extensión de la misma a los lóbulos frontales ante otras más complejas<sup>132</sup>. Posteriormente Ernst et al. demostraron asimismo este incremento de la activación en pacientes sin deterioro cognitivo en el córtex prefrontal lateral ante diferentes estímulos cognitivos<sup>133</sup>. Melrose et al. observaron en pacientes seropositivos una disminución de la actividad cerebral en el núcleo caudado, en el córtex prefrontal dorsolateral y en el córtex prefrontal ventral que se asociaba a una reducción de la conectividad funcional entre estructuras corticales frontales y los ganglios estriados<sup>134</sup>. Por el contrario existía una hiperactividad en el córtex postcentral y supramarginal (lóbulo parietal) y una mayor conectividad funcional entre estas áreas y los ganglios basales. Estas alteraciones que preceden al desarrollo de disfunción cognitiva indican la existencia de una disrupción de los circuitos fronto-estriados que se ha asociado a déficits de la función ejecutiva. ,

En conclusión, la RMf es capaz de detectar alteraciones en el patrón de activación de diferentes áreas corticales y de los núcleos grises así como en la conectividad funcional entre ellas, indicando por un lado la existencia de un daño neuronal con disrupción de determinados circuitos (hipoactividad), y por otro el desarrollo de fenómenos de plasticidad con hiperactividad de otras áreas y circuitos neuronales, que probablemente minimizan los efectos clínicos del daño tisular inducido por el VIH. La ventaja la RMf es su sensibilidad en detectar precozmente el daño neuroaxonal inducido por el VIH. Sin embargo las desventajas incluyen que es una

técnica algo compleja tanto en su adquisición como en su análisis, especialmente cuando se utilizan estímulos cognitivos, y que permite detectar variaciones en los patrones de activación únicamente dentro de estudios grupales.

### **Tomografía por emisión de positrones (PET)**

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica que permite obtener información sobre el flujo sanguíneo cerebral, el consumo de oxígeno, el metabolismo de la glucosa y la concentración de los neurotransmisores. Para la obtención de imágenes de PET se precisa la inyección de un compuesto radiactivo (radiofármaco) que se incorpora al tejido diana. Posteriormente, una cámara con un sistema tomográfico de detectores sensibles a la energía emitida por este radiotrazador permite obtener imágenes del cerebro en las que se valorará la mayor o menor actividad biológica de las diferentes zonas cerebrales.

La PET, utilizando diferentes radiotrazadores se está utilizando para estudiar la funcionalidad y metabolismo cerebral en múltiples procesos y enfermedades neurológicas que incluyen la isquemia cerebral, las enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, las drogodependencias y el cáncer.

### **PET en la infección por VIH**

La PET utilizando como radiotrazador la fluorodeoxyglucosa [ $^{18}\text{F}$ ] ha mostrado cambios temporales en los ganglios basales en el metabolismo de la glucosa, con un hipermetabolismo identificado en las fases iniciales de la infección. Estudios más recientes que han utilizado marcadores de células gliales activadas han demostrado una disminución significativa en los receptores periféricos de benzodiazepinas en sujetos infectados por el VIH en relación a un grupo control y una tendencia en un subgrupo de sujetos con demencia asociada al VIH en relación con otro de sujetos cognitivamente normales<sup>135, 136</sup>. Recientemente Chang et al. demostraron una reducción en el transportador de la dopamina en el putamen en sujetos infectados por el VIH, que se asociaba a deterioro cognitivo, lo que sugiere que la reducción de la función dopaminérgica podría contribuir al mismo.<sup>137</sup>

En conclusión, la PET es una técnica con grandes posibilidades en el estudio de las alteraciones metabólicas asociadas a la infección por el VIH. Su limitada disponibilidad y elevado coste dificulta su utilización en estudios clínicos experimentales u observacionales, por lo que no existen trabajos que analicen capacidad de esta técnica en la detección de cambios metabólicos temporales en el SNC de sujetos infectados por el VIH.

En la Tabla 8 se detallan las ventajas y limitaciones de las diferentes técnicas comentadas

### **Conclusión**

Los estudios neurorradiológicos en pacientes infectados por el VIH se realizan principalmente para excluir infecciones oportunistas o lesiones tumorales. Sin embargo diferentes técnicas de RM y de PET son capaces de identificar alteraciones estructurales, metabólicas y funcionales en estos sujetos que se relacionan con la presencia y gravedad de deterioro cognitivo.

De todos modos, aún son necesarios estudios longitudinales que demuestren la sensibilidad de todas estas técnicas frente a cambios temporales, y su capacidad en predecir el desarrollo de deterioro cognitivo y en detectar modificaciones inducidas por tratamientos farmacológicos, antes de poder considerarlas como marcadores de la extensión del daño tisular en estudios clínicos.

#### ***Recomendación:***

No hay datos aún para recomendar la realización de estas técnicas radiológica en el manejo de los pacientes VIH+ con sospecha de TNC en la práctica diaria **(CIII)**



**Tabla 8: Técnicas de neuroimagen en investigación del deterioro cognitivo en la infección por el VIH**

		<b>Fundamentos</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Limitaciones</b>	<b>Aplicación</b>
<b>Técnicas estructurales</b>	Volumetría cerebral por RM	Secuencias volumétricas ponderadas en T1 de alta resolución y elevado contraste tisular	Capacidad de analizar cuantitativamente el volumen cerebral global y selectivo, medidas consideradas como marcadores de atrofia cerebral.	Cambios temporales pequeños. Medidas influenciadas por cambios en la concentración de aguda en el tejido cerebral	Medida más robusta para analizar el desarrollo de atrofia cerebral asociada a la infección por el VIH y su relación con el grado de deterioro cognitivo
	Difusión por RM	Técnica sensible al movimiento microscópico aleatorio de las moléculas de agua en el tejido cerebral	Sensible frente a cambios microestructurales en amplias áreas cerebrales no visibles con técnicas convencionales de RM	Análisis complejo. No ha demostrado sensibilidad frente a cambios temporales	Análisis de la estructura e integridad de las fibras de sustancia blanca asociada a la infección por el VIH
	Trasferencia de magnetización	Medida del intercambio de magnetización entre núcleos de hidrógeno que se ha relacionado con la densidad de macromoléculas en el tejido cerebral	Medida indirecta del grado de mielinización del tejido cerebral	Variabilidad de las medidas obtenidas. Difícil de implementar en estudios longitudinales o multicéntricos	Medida cuantitativa del grado de desmielinización en pacientes infectados por el VIH.

		<b>Fundamentos</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Limitaciones</b>	<b>Aplicación</b>
<b>Técnicas funcionales o metabólicas</b>	Espectroscopia por RM	Técnica que mide la concentración absoluta o relativa de determinados metabolitos en el tejido cerebral	Cuantificación de metabolitos específicos en áreas de tejido aparentemente normales.	Complejidad en su obtención y análisis. Variabilidad en la cuantificación. Tiempos de adquisición largos	Marcador del daño o disfunción neuroaxonal o astrocitaria
	RM funcional (BOLD)	Sensible a los cambios en la concentración de deoxihemoglobina asociados a la actividad cerebral	Capacidad de detectar áreas de activación cerebral frente a determinados estímulos motores, sensitivos o cognitivos	Reproducibilidad escasa. Complejidad en su obtención y análisis.	Análisis de la neuroplasticidad cerebral asociada al daño inducido por la infección por el VIH
	Tomografía por emisión de positrones (PET)	Técnicas tomográfica que a partir de la administración de radiotrazadores obtiene imágenes que analizan la actividad biológica de diferentes áreas cerebrales	Obtiene información sobre el flujo sanguíneo cerebral, el consumo de oxígeno, el metabolismo de la glucosa y la concentración de determinados neurotransmisores	Elevado coste y limitada disponibilidad. Escasez de estudios longitudinales	Capacidad de detectar alteraciones metabólicas específicas asociadas a la infección por el VIH

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- <sup>1</sup> Mayeaux R. Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 2194-201
- <sup>2</sup> Geschwind MD, Haman A and Miller BL. Rapidly Progressive Dementia. *Neurol Clin* 2007; 25: 783-807.
- <sup>3</sup> Hort J, Brien JTO, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's Disease. *European Journal of Neurology* 2010; 17: 1236–1248.
- <sup>4</sup> Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70.
- <sup>5</sup> Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003 Jul-Aug;25(4):277-83
- <sup>6</sup> Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, 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.
- <sup>7</sup> 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.
- <sup>8</sup> Corder EH, Robertson K, Lannfelt L, et al. HIV-infected subjects with the E4 allele for ApoE have excess dementia and peripheral neuropathy. *Nat Med* 1998; 4: 1182-1184.
- <sup>9</sup> Spector SA, Singh KK, Gupta S, et al. APOE epsilon4 and MBL-2 O/O genotypes are associated with neurocognitive impairment in HIV-infected plasma donors. *AIDS* 2010; 24(10): 1471-9.
- <sup>10</sup> Joska JA, Combrinck M, Valcour VG, et al. Association between apolipoprotein E4 genotype and human immunodeficiency virus-associated dementia in younger adults starting antiretroviral therapy in South Africa. *J Neurovirol* 2010; 16(5): 377-83.
- <sup>11</sup> Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, et al. Age, apolipoprotein E4, and the risk of HIV dementia: the Hawaii aging with HIV cohort. *J Neuroimmunol* 2004; 157: 197-202.
- <sup>12</sup> Gonzalez E, Rovin BH, Sen L, et al. HIV-1 infection and AIDS dementia are influenced by a mutant MCP-1 allele linked to increased monocyte infiltration of tissues and MCP-1 levels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13795-13800.
- <sup>13</sup> Iudicello JE, Woods SP, Deutsch R, et al. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012; 34(5): 476-88.
- <sup>14</sup> Letendre S, Rosario D, Ellis R, et al. Higher levels of phosphorylated tau in CSF are associated with HIV infection, older age, antiretroviral use and worse prospective memory. 18<sup>th</sup> Conference on retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). February 27 – March 2, 2011; Boston, MA. Abstract 406.
- <sup>15</sup> Daily A, Nath A, Hersh LB. Tat peptides inhibit neprilysin. *J Neurovirol* 2006; 12: 153-16
- <sup>16</sup> Langford D, Grigorian A, Hurford R, et al. The role of mitochondrial alterations in the combined toxic effects of human immunodeficiency virus tat protein and metamphetamine on calbindin positive-neurons. *J Neurovirol* 2004; 10: 327-337.
- <sup>17</sup> Gandhi N, Saiyed ZM, Napuri J, et al. Interactive role of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) clade-specific Tat protein and covaine in blood-brain barrier dysfunction: implications for HIV-1-associated neurocognitive disorder. *J Neurovirol* 2010; 16(4): 294-305.
- <sup>18</sup> Chen W, Tang Z, Fortina P, et al. Ethanol potentiates HIV-1 gp120-induced apoptosis in human neurons via both the death receptor and nmda receptor pathways. *Virology* 2005; 334: 59-73
- <sup>19</sup> Gaskill PJ, Calderon TM, Luers AJ, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) infection of human macrophages is increased by dopamine: a bridge between HIV-associated neurologic disorders and drug abuse. *Am J Pathol* 2009; 175(3): 1148-59.
- <sup>20</sup> Purohit V, Rapaka R, Shurtleff D. Drugs of abuse, dopamine, and HIV-associated neurocognitive disorders/HIV-associated dementia. *Mol Neurobiol* 2011; 44(1): 102-10.
- <sup>21</sup> Cherner M, Letendre S, Heaton RK, et al. Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. *Neurology* 2005; 64: 1343-1347.

- 
- <sup>22</sup> Aronow HA, Weston AJ, Pezeshki BB, et al. Effects of coinfection with HIV and hepatitis C virus on the nervous system. *AIDS Read* 2008; 18: 43-48.
- <sup>23</sup> Morgello S, Estanislao L, Ryan E, et al. Effects of hepatic function and hepatitis C virus on the nervous system assessment of advanced-stage HIV-infected individuals. *AIDS* 2005; 19(Suppl 3): S116-S122.
- <sup>24</sup> Laskus T, Radkowski M, Adair DM, et al. Emerging evidence of hepatitis C virus neuroinvasion. *AIDS* 2005; 19(Suppl3): S140-S144.
- <sup>25</sup> Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, et al. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology* 2008; 71: 1057-1064.
- <sup>26</sup> McCutchan JA, Marquie-Beck JA, Fitzsimons CA, et al. Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive disorder. *Neurology* 2012; 78(7): 485-92.
- <sup>27</sup> Valcour V, Sacktor NC, Paul RH, et al. Insulin resistance is associated with cognition among HIV-1-infected patients: the Hawaii Aging with HIV Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43(4): 405-10.
- <sup>28</sup> Bauer LO. Interactive effects of HIV/AIDS, body mass, and substance abuse on the frontal brain: A P300 study. *Psychiatry Res* 2010.
- <sup>29</sup> d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004; 18(13): 1811-7.
- <sup>30</sup> Blanco JJ, García IS, Cerezo JG, et al. Endothelial function in HIV-infected patients with low or mild cardiovascular risk. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(1): 133-9.
- <sup>31</sup> Wright EJ, Grund B, Robertson K, et al. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology* 2010; 75(10): 864-73.
- <sup>32</sup> Foley J, Ettenhofer M, Wright MJ, et al. Neurocognitive functioning in HIV-1 infection: effects of cerebrovascular risk factors and age. *Clin Neuropsychol* 2010; 24(2): 265-85.
- <sup>33</sup> Moore DJ, Arce M, Moseley S, et al. Family history of dementia predicts worse neuropsychological functioning among HIV-infected persons. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; 23(3): 316-23.
- <sup>34</sup> Lin K, Taylor MJ, Heaton R, et al. Effects of traumatic brain injury on cognitive functioning and cerebral metabolites in HIV-infected individuals. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011; 33(3): 326-34.
- <sup>35</sup> Clifford DB, Mitike MT, Mekonnen Y, et al. Neurological evaluation of untreated human immunodeficiency virus infected adults in Ethiopia. *J Neurovirol* 2007; 13: 67-72.
- <sup>36</sup> Gupta JD, Satishchandra P, Gopukumar K, et al. Neuropsychological deficits in human immunodeficiency virus type 1 clade c-seropositive adults from south India. *J Neurovirol* 2007; 13: 195-202.
- <sup>37</sup> Rao VR, Sas AR, Eugenin EA, et al. HIV-1 clade-specific differences in the induction of neuropathogenesis. *J Neurosci* 2008; 28: 10010-10016.
- <sup>38</sup> Sacktor N, Nakasujja N, Rezapour M, et al. HIV subtype D is associated with a greater risk for dementia than subtype A in sub-Saharan Africa. 15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 3-6, 2008. Boston, MA.
- <sup>39</sup> Jadayev S, Garden GA. Host and viral factors influencing the pathogenesis of HIV-associated neurocognitive disorders. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009; 4(2): 175-189.
- <sup>40</sup> Power C, McArthur JC, Nath A, et al. Neuronal death induced by brain-derived human immunodeficiency virus type 1 envelope genes differs between demented and nondemented AIDS patients. *J Virol* 1998; 72: 9045-9053.
- <sup>41</sup> Dunfee RL, Thomas ER, Gorry PR, et al. The HIV env variant n283 enhances macrophage tropism and is associated with brain infection and dementia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 15160-15165.
- <sup>42</sup> Letendre S, Fitzsimons C, Ellis R, et al. Correlates of CSF viral loads in 1221 volunteers of the CHARTER cohort. 17<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 16-19, 2010. San Francisco, CA.
- <sup>43</sup> Whitney JB, Lim SY, Wainberg MA. Evolutionary mechanisms of retroviral persistence. *AIDS Rev* 2011; 13(4): 234-9.
- <sup>44</sup> Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2011; 25(14): 1747-51.

- 
- <sup>45</sup> Ancuta P, kamat A, Kuntsman KJ, et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PLoS ONE* 2008; 3:e2516.
- <sup>46</sup> Lyons JL, Uno H, Ancuta P, et al. Plasma sCD14 is a biomarker associated with impaired neurocognitive test performance in attention and learning domains in HIV infection. *J Acquir Immune defic Syndr* 2011; 57(5): 371-9.
- <sup>47</sup> Nolting T, Lindecke A, Hartung HP, et al. Cytokine levels in CSF and neuropsychological performance in HIV patients. *J Neurovirol* 2012; Apr 12 (Epub ahead of print).
- <sup>48</sup> Airoldi M, Bandera A, Trabattoni D, et al. Neurocognitive impairment in HIV-infected naïve patients with advanced disease: the role of virus and intrathecal immune activation. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:467154. Epub 2012 Mar 27.
- <sup>49</sup> Kamat A, Lyons JL, Misra V, et al. Monocyte activation markers in cerebrospinal fluid associated with impaired neurocognitive testing in advanced HIV infection. *J Acquir Immune Def Syndr* 2012 May 7 (Epub ahead of print)
- <sup>50</sup> Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER study. *Neurology* 2010; 75(23): 2087-96.
- <sup>51</sup> Manda KR, Banerjee A, Banks WA, et al. Highly active antiretroviral therapy drug combination induces oxidative stress and mitochondrial dysfunction in immortalized human blood-brain barrier endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 2011; 50(7): 801-10.
- <sup>52</sup> Ciccarelli N, Fabbiani M, Di Giambenedetto S, et al. Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients. *Neurology* 2011; 76(16): 1403-9.
- <sup>53</sup> Giunta B, Ehrhart J, Obregon DF, et al. Antiretroviral medications disrupt microglial phagocytosis of  $\beta$ -amyloid and increase its production by neurons: implications for HIV-associated neurocognitive disorders. *Mol Brain* 2011; 4(1): 23.
- <sup>54</sup> Garolera M., Cerulla N., Chico G (2010) Perfil Neuropsicológico de la Enfermedad de Alzheimer: Utilidad de las pruebas Neuropsicológicas en Enfermedad de Alzheimer . En: *Neurología caso a caso* (Rey-Perez A, Ed). Ed. Médica Panamericana.
- <sup>55</sup> Butters N, Grant I, Haxby J, Judd LL, Martin A, McClelland J, Pequegnat W, Schacter D, Stover E. Assessment of AIDS-related cognitive changes: recommendations of the NIMH Workshop on Neuropsychological Assessment Approaches. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1990 Dec;12(6):963-78.
- <sup>56</sup> Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force (1991). Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology*;41:778-785
- <sup>57</sup> Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, Clifford DB, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, Gisslen M, Grant I, Heaton RK, Joseph J, Marder K, Marra CM, McArthur JC, Nunn M, Price RW, Pulliam L, Robertson KR, Sacktor N, Valcour V, Wojna VE. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789-99
- <sup>58</sup> Woods SP, Moore DJ, Weber E y Grant I. Cognitive Neuropsychology of HIV-Associated Neurocognitive Disorders. *Neuropsychol Rev* (2009); 19:152-168
- <sup>59</sup> Reger, M., Welsh, R., Razani, J., Martin, D. J., & Boone, K. B. (2002). A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 8(3), 410–424
- <sup>60</sup> Dawes S, Grant I.(2007).Neurocognitive assessment of persons with HIV disease. *Handb Clin Neurol.*;85:93-121.
- <sup>61</sup> Schouten J, Cinque P, Gisslen M, Reiss P, Portegies P.(2011). HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS*. 13;25(5):561-75.
- <sup>62</sup> Lovejoy TI y Suhr JA. The relationship between neuropsychological functioning and HAART adherence in HIV-positive adults: a systematic review. *J Behav Med* (2009); 32: 389-405.
- <sup>63</sup> Grant I Neurocognitive disturbances in HIV. *International Review of Psychiatry* (2008); 20 (1):37-47.

- 
- <sup>64</sup> Levine, A., Hinkin, C., Castellon, S., Mason, K., Lam, M., Perkins, A., et al. (2005). Variations in patterns of highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence. *AIDS & Behavior*, 9, 355–362.
- <sup>65</sup> Levine, A. J., Hardy, D. J., Barclay, T. R., Reinhard, M. J., Cole, M. M., & Hinkin, C. H. (2008). Elements of attention in HIV-infected adults: evaluation of an existing model. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30, 53–62.
- <sup>66</sup> Heaton, R. K., Marcotte, T. D., Mindt, M. R., Sadek, J., Moore, D. J., Bentley, H., et al. (2004). The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10, 317–331.
- <sup>67</sup> Marcotte, T. D., Wolfson, T., Rosenthal, T. J., Heaton, R. K., Gonzalez, R., Ellis, R. J., et al. (2004). A multimodal assessment of driving performance in HIV infection. *Neurology*, 63, 1417–1422.
- <sup>68</sup> Marcotte, T. D., Lazzaretto, D., Scott, J. C., Roberts, E., Woods, S. P., & Letendre, S. (2006). Visual attention deficits are associated with driving accidents in cognitively-impaired HIV-infected individuals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28, 13–28.
- <sup>69</sup> Bassel, C., Rourke, S. B., Halman, M. H., & Smith, M. L. (2002). Working memory performance predicts subjective cognitive complaints in HIV infection. *Neuropsychology*, 16, 400–410.
- <sup>70</sup> Hardy DJ y Hinkin CH. (2002). Reaction time slowing in adults with HIV: results of a meta-analysis using brinley plots. *Brain and Cognition*, 50:25-34.
- <sup>71</sup> Waldrop-Valverde, D., Ownby, R. L., Wilkie, F. L., Mack, A., Kumar, M., & Metsch, L. (2006). Neurocognitive aspects of medication adherence in HIV-positive injecting drug users. *AIDS and Behavior*, 10, 287–297.
- <sup>72</sup> Marcotte, T. D., Heaton, R. K., Wolfson, T., Taylor, M. J., Alhassoon, O., Arfaa, K., et al. (1999). The impact of HIV-related neuropsychological dysfunction on driving behavior. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 579–592
- <sup>73</sup> Parsons, T. D., Braaten, A. J., Hall, C. D., & Robertson, K. R. (2006). Better quality of life with neuropsychological improvement on HAART. *Health and Quality of Life Outcomes*, 4, 11. doi:10.1186/1477-7525-4-11
- <sup>74</sup> Carey CL, Woods SP, Rippeth JD, Heaton RK, Grant I. Prospective memory in HIV-1 infection. (2006;). *J Clin Exp Neuropsychol* 28:536–548.
- <sup>75</sup> Al-Khindi T, Zakzanis KK and Van Gorp WG. Does Antiretroviral Therapy Improve HIV-Associated Cognitive Impairment? A Quantitative Review of the Literature. *Journal of the International Neuropsychology Society* (2011), 17, 956-969
- <sup>76</sup> Woods SP, Dawson MS, Weber E, Gibson S, Grant I, Atkinson JH; HIV Neurobehavioral Research Center Group.(2009). Timing is everything: antiretroviral nonadherence is associated with impairment in time-based prospective memory. *J Int Neuropsychol Soc.* 15(1):42-52.
- <sup>77</sup> Woods, S. P., Moran, L. M., Carey, C. L., Dawson, M. S., Iudicello, J. E., Gibson, S., et al. (2008). Prospective memory in HIV infection: is “remembering to remember” a unique predictor of self-reported medication management? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23, 257–270.
- <sup>78</sup> Woods SP, Iudicello JE, Moran LM, Carey CL, Dawson MS, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Center Group. (2008). HIV-associated prospective memory impairment increases risk of dependence in everyday functioning. *Neuropsychology*. 22(1):110-7
- <sup>79</sup> Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, Woods SP, Ake C, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Rivera-Mindt M, Vigil OR, Taylor MJ, Collier AC, Marra CM, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I; CHARTER Group. (2010). HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 75(23):2087-96
- <sup>80</sup> Dawes S, Suarez P, Casey CY, Cherner M, Marcotte TD, Letendre S, et al. (2008). Variable patterns of neuropsychological performance in HIV-1 infection. *J Clin Exp Neuropsychol*; 30:613–626.

- 
- <sup>81</sup> Martin, E. M., Pitrak, D. L., Weddington, W., Rains, N. A., Nunnally, G., Nixon, H., et al. (2004). Cognitive impulsivity and HIV serostatus in substance dependent males. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10, 931–938
- <sup>82</sup> Iudicello, J. E., Woods, S. P., Weber, E., Dawson, M. S., Scott, J. C., Carey, C. L., et al. (2008). Cognitive mechanisms of switching in HIV-associated category fluency deficits. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30, 797–804
- <sup>83</sup> Troyer, A. K. (2000). Normative data for clustering and switching on verbal fluency tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 370–378
- <sup>84</sup> Robertson KR, Parsons TD, Sidtis JJ, Hanlon Inman T, Robertson WT, Hall CD, Price RW. Timed Gait test: normative data for the assessment of the AIDS dementia complex. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006; 28:1053–1064.
- <sup>85</sup> Selnes OA y Miller EN (1994). Development of a screening battery for HIV-related cognitive impairment: the MACS experience. En Grant I y Martin A (Eds), *Neuropsychology of HIV infection*. Oxford University Press, New York.
- <sup>86</sup> Maj M, Starace F y Sartorius N (1991). Neuropsychiatric aspects of HIV-1 infection: data collection instrument for a who cross-cultural study. *Bulletin of the World Health Organization*, 69:243-245.
- <sup>87</sup> Maj M, D'Elia L, Satz P, Janssen R, Zaudig M, Uchiyama C, Starace F, Galderisi S, Chervinsky A; World Health Organization, Division of Mental Health/Global Programme on AIDS. (1993). Evaluation of two new neuropsychological tests designed to minimize cultural bias in the assessment of HIV-1 seropositive persons: a WHO study. *Arch Clin Neuropsychol*. Mar;8(2):123-35
- <sup>88</sup> Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189–198.
- <sup>89</sup> Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H.(2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 53(4):695-9
- <sup>90</sup> Skinner S, Adewale AJ, DeBlock L, Gill MJ, Power C. (2009). Neurocognitive screening tools in HIV/AIDS: comparative performance among patients exposed to antiretroviral therapy. *HIV Med*. 10(4):246-52
- <sup>91</sup> Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV dementia scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995;8:273-278.
- <sup>92</sup> Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, Robertson K, McArthur JC, Ronald A, Katabira E. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*. 2005 Sep 2;19(13):1367-74
- <sup>93</sup> Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 2007; 21:1915-21
- <sup>94</sup> Carey CL, Woods SP, Rippeth JD et al. Initial validation of a screening battery for the detection of HIV-associated cognitive impairment. *The Clinical Neuropsychologist* 2004; 18:234-48
- <sup>95</sup> 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 computerised cognitive test battery. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21(2):185-94.
- <sup>96</sup> Muñoz--Moreno JA, Prats A, Pérez--Álvarez N, Fumaz CR, Ferrer MJ, Negredo E. y cols. A brief and Useful Method to detect neurocognitive impairment in HIV Infection: The Neu Screening. 11<sup>th</sup> International Symposium on NeuroVirology, New York, May 2012.
- <sup>97</sup> Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, Corpolongo A, Salvatori MF, Visco-Comandini U, Vlassi C, Giulianelli M, Galgani S, Antinori A, Narciso P (2007) 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* 45:174–182.

- 
- <sup>98</sup> Guidelines of European AIDS Clinical Society (EACS). Version 6, October 2011. Available: [http://www.europeanaidscinicalsociety.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=59&Itemid](http://www.europeanaidscinicalsociety.org/index.php?option=com_content&view=article&id=59&Itemid)
- <sup>99</sup> Muñoz-Moreno, J. A., Fumaz, C. R., Ferrer, M. J., Prats, A., Negredo, E., Garolera, M., Pérez-Álvarez, N., et al. (2008). Nadir CD4 Cell Count Predicts Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 24(10), 1301–1307.
- <sup>100</sup> Muñoz-Moreno, J. A., Fumaz, C. R., Prats, A., Maria J. Ferrer, Negredo, E., Pérez-Álvarez, N., Moltó, J., et al. (2010). Interruptions of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infection: are they detrimental to neurocognitive functioning? *Journal of Neurovirology*, 16(3), 208–218
- <sup>101</sup> Muñoz-Moreno J, Prats M, Fumaz CR, Ferrer MJ, Negredo E, González-García et al. Prevalencia of HIV- Related Neurocognitive Complications in Catalonia: Results from Cross-Sectional Multicenter Study.. 10th International Symposium on Neurology, Milan, 2010
- <sup>102</sup> Price, R.W. et al. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. *Neurology* 2007; 69(18):1781-1788
- <sup>103</sup> Blennow, K. et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology* 2010; 6(3), pp.131-144
- <sup>104</sup> Spudich, S.S. et al. Cerebrospinal fluid HIV infection and pleocytosis: relation to systemic infection and antiretroviral treatment. *BMC infectious diseases* 2005; 5: 98
- <sup>105</sup> Letendre S, , McClernon D, Benjamin R, Clifford D, Collier A, Gelman B, et al. Presence of HIV RNA in Cerebrospinal Fluid that Is Undetectable with the Ultrasensitive Assay, CROI 2007 (abstract 369).
- <sup>106</sup> Strain, M.C. et al. Genetic composition of human immunodeficiency virus type 1 in cerebrospinal fluid and blood without treatment and during failing antiretroviral therapy. *Journal of virology* 2005; 79(3), pp.1772-1788.
- <sup>107</sup> Hagberg, L. et al. Cerebrospinal fluid neopterin: an informative biomarker of central nervous system immune activation in HIV-1 infection. *AIDS Research and Therapy* 2010; 7(1):15.
- <sup>108</sup> Gisslén, M. et al. Amyloid and tau cerebrospinal fluid biomarkers in HIV infection. *BMC Neurology* 2009; 9: 63
- <sup>109</sup> Clifford, DB. et al. CSF biomarkers of Alzheimer disease in HIV-associated neurologic disease. *Neurology* 2009;73:1982–1987
- <sup>110</sup> Ciborowski P. Biomarkers of HIV-1-associated neurocognitive disorders: challenges of proteomic approaches. *Biomark Med.* 2009 D;3(6):771-785
- <sup>111</sup> Vivithanaporn, P. et al. Hepatitis C virus co-infection increases neurocognitive impairment severity and risk of death in treated HIV/AIDS. *J Neurol Sci.* 2012;312(1-2):45-5.
- <sup>112</sup> Heidenreich F, et al. Serum and cerebrospinal fluid levels of soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) in patients with HIV-1 associated neurological diseases. *J Neuroimmunol.* 1994;52(2):117-126
- <sup>113</sup> Cohen RA, et al. Plasma cytokine concentrations associated with HIV/hepatitis C coinfection are related to attention, executive and psychomotor functioning. *J Neuroimmunol.* 2011;233(1-2):204-210
- <sup>114</sup> Bermel RA, Bakshi R The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2006;5:158-70.
- <sup>115</sup> Fox NC, Schott JM. Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. *Lancet.* 2004;363:392-4.
- <sup>116</sup> Patel SH, Kolson DL, Glosser G, Matozzo I, Ge Y, Babb JS, et al. Correlation between percentage of brain parenchymal volume and neurocognitive performance in HIV-infected patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:543-9
- <sup>117</sup> Thompson PM, Dutton RA, Hayashi KM, Toga AW, Lopez OL, Aizenstein HJ, et al. Thinning of the cerebral cortex visualized in HIV/AIDS reflects CD4+ T lymphocyte decline. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:15647-52.



- 
- 118 Küper M, Rabe K, Esser S, Gizewski ER, Husstedt IW, Maschke M, Obermann M. Structural gray and white matter changes in patients with HIV. *J Neurol*. 2011;258:1066-75.
- 119 Rovaris M, Agosta F, Pagani E, Filippi M. Diffusion tensor MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2009; 19:37-43
- 120 Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, Clark C, Thompson A. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol*. 2008;7:715-27
- 121 Pfefferbaum A, Rosenbloom MJ, Adalsteinsson E, Sullivan EV. Diffusion tensor imaging with quantitative fibre tracking in HIV infection and alcoholism comorbidity: synergistic white matter damage. *Brain*. 2007;130:48-64
- 122 Pomara N, Crandall DT, Choi SJ, Johnson G, Lim KO. White matter abnormalities in HIV-1 infection: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res*. 2001;106:15-24.
- 123 Filippi M, Rocca MA. Magnetization transfer magnetic resonance imaging of the brain, spinal cord, and optic nerve. *Neurotherapeutics*. 2007;4:401-13.
- 124 Ge Y, Kolson DL, Babb JS, et al. Whole brain imaging of HIV-infected patients: quantitative analysis of magnetization transfer ratio histogram and fractional brain volume. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:82–87.
- 125 Ragin AB, Storey P, Cohen BA, et al. Disease burden in HIV-associated cognitive impairment: a study of whole-brain imaging measures. *Neurology* 2004;63:2293–97.
- 126 Wu Y, Storey P, Carrillo A, Saglamer C, Cohen BA, Epstein LG, et al. Whole brain and localized magnetization transfer measurements are associated with cognitive impairment in patients infected with human immunodeficiency virus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:140-5.
- 127 Alger JR. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy and spectroscopic imaging of the brain: a didactic review. *Top Magn Reson Imaging*. 2010; 21:115-28.
- 128 Barker PB, Lee RR, McArthur JC. AIDS dementia complex: evaluation with proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1995; 195:58–64.
- 129 Chang L, Ernst T, Leonido-Yee M, Witt M, Speck O, Walot I, Miller EN. Highly active antiretroviral therapy reverses brain metabolite abnormalities in mild HIV dementia. *Neurology* 1999; 53:782–789.
- 130 Roc AC, Ances BM, Chawla S, et al. Detection of human immunodeficiency virus–induced inflammation and oxidative stress in lenticular nuclei with magnetic resonance spectroscopy despite antiretroviral therapy. *Arch Neurol*. 2007;64:1249-57,
- 131 Brain metabolism and cognitive impairment in HIV infection: a 3-T magnetic resonance spectroscopy study. Mohamed MA, Barker PB, Skolasky RL, Selnes OA, Moxley RT, Pomper MG, et al. *Magn Reson Imaging*. 2010; 28: 1251-7.
- 132 Chang L, Speck O, Miller EN, Braun J, Jovicich J, Koch C, Itti L, Ernst T. Neural correlates of attention and working memory deficits in HIV patients. *Neurology*. 2001;57:1001-7.
- 133 Ernst T, Chang L, Jovicich J, Ames N, Arnold S. Abnormal brain activation on functional MRI in cognitively asymptomatic HIV patients. *Neurology*. 2002;59:1343-9.
- 134 Melrose RJ, Tinaz S, Castelo JM, Courtney MG, Stern CE. Compromised fronto-striatal functioning in HIV: an fMRI investigation of semantic event sequencing. *Behav Brain Res*. 2008;188:337-47.
- 135 Hammoud DA, Endres CJ, Chander AR, Guilarte TR, Wong DF, Sacktor NC, et al. Imaging glial cell activation with [11C]-R-PK11195 in patients with AIDS. *J Neurovirol*. 2005;11:346-55.
- 136 Wiley CA, Lopresti BJ, Becker JT, Boada F, Lopez OL, Mellors J, et al. Positron emission tomography imaging of peripheral benzodiazepine receptor binding in human immunodeficiency virus-infected subjects with and without cognitive impairment. *J Neurovirol*. 2006;12:262-71.
- 137 Chang L, Wang GJ, Volkow ND, Ernst T, Telang F, Logan J, et al. Decreased brain dopamine transporters are related to cognitive deficits in HIV patients with or without cocaine abuse. *Neuroimage*. 2008;42:869-78.

---

## 6. INTERVENCIONES

### 6.1. *Tratamiento antiretroviral: penetrabilidad, prevención y tratamiento de los TNC*

El TAR combinado se ha asociado a una notable reducción en la incidencia de demencia establecida en pacientes infectados por el VIH, sugiriendo un papel directo o indirecto en la prevención de esta grave complicación de la enfermedad<sup>1, 2</sup>.

Sin embargo, a pesar de ello, diversos estudios han mostrado en los últimos años, la persistencia de formas asintomáticas o leves/moderadas de trastornos neurocognitivos (TNC)<sup>3, 4, 5</sup>, dando a entender que diferencias de penetración y por lo tanto de actividad antiviral a nivel de sistema nervioso central podrían jugar un papel en la evolución de los TNC<sup>6, 7</sup>.

Efectivamente, existe una correlación entre la demencia asociada al sida y la replicación del VIH a nivel de SNC<sup>8, 9</sup>. También es cierto que en pacientes en TAR con carga viral plasmática indetectable, ésta también lo es en LCR en la gran mayoría de casos. Por lo tanto, la supresión viral en plasma parece en general suficiente para impedir la replicación viral en SNC. Sin embargo alrededor de un 10% de pacientes con triple terapia presentan carga viral detectable en LCR a pesar de estar indetectable en plasma<sup>10</sup>. Además, en pacientes en tratamiento con pautas con fármacos con poca penetración en LCR –por ej., monoterapia con atazanavir- se observa replicación viral en una proporción importante de casos<sup>11</sup>. Por lo tanto, la penetrabilidad de los fármacos ARV parece importante para controlar la replicación viral en SNC, lo que ayudaría a reducir mecanismos de inflamación implicados en el daño neuronal.

#### **Factores que influyen en la penetrabilidad de ARV en LCR**

El paso de fármacos a través de la barrera hematoencefálica está ampliamente limitado, y depende de múltiples factores. La barrera hematoencefálica está compuesta por un complejo sistema de células endoteliales, proteínas que forman uniones estrechas, proteínas transportadoras, membrana basal y capilares fenestrados. La unión de todos estos componentes determina un filtro dinámico que no sólo impide el paso de fármacos y sustancias al sistema

nervioso sino que también posee la capacidad de expulsarlos cuando estos son sustratos de alguno de los diferentes mecanismos de bomba (el más importante el de la Glicoproteína P). En relación a los fármacos antirretrovirales, los niveles alcanzados en LCR dependen de varios factores como el peso molecular, liposolubilidad, ionización y unión a proteínas plasmáticas<sup>12, 13, 14</sup>.

En general, los ARV tienen un peso molecular relativamente bajo, especialmente los análogos de nucleósido (AN) seguidos de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) y en último lugar los inhibidores de la proteasa (IP).

Los fármacos con una mayor afinidad por las proteínas tienen menos posibilidades de penetrar en el SNC. Los AN son en general la familia de fármacos con menor unión a proteínas plasmáticas, es variable en los INNTI -menor con nevirapina que con efavirenz o etravirina-, mientras que los IP presentan una gran afinidad y están unidos a ellas en una elevada proporción (>90% en algunos casos). Esta característica se ve contrarrestada al menos parcialmente por el hecho de que muchos de estos fármacos presentan una relativa elevada liposolubilidad lo que facilita el paso a través de la barrera. Los tres factores citados favorecerían fundamentalmente la difusión pasiva de los fármacos en favor de los gradientes de concentración y sin consumo de energía.

Otro importante factor comentado previamente es el ser o no sustrato de mecanismos de expulsión (P-glicoproteína u otros), como es el caso de los IP o de nuevos fármacos como raltegravir<sup>15</sup> y maraviroc<sup>16</sup>. De hecho, existe un delicado y complejo equilibrio en este proceso ya que algunos fármacos ARV también pueden inducir o inhibir estos sistemas.

Por otra parte, los factores inherentes al huésped tienen una importancia crucial ya que los mecanismos previamente citados pueden verse alterados en caso de inflamación (meningitis) o alteraciones estructurales de la barrera (secuelas, cirugías) lo que aumenta de manera drástica la permeabilidad de la barrera permitiendo el paso de fármacos de forma menos selectiva<sup>17</sup>.

En realidad existen dos barreras: una barrera hematoencefálica y otra mejor conocida como interfase entre LCR y el parénquima cerebral (Figura 1). Ambas constituyen barreras al libre paso de sustancias, pero la segunda posee una permeabilidad algo mayor ya que existen espacios

entre las uniones de las células endoteliales conocidas como "uniones con hueco o gap junctions". Y aunque podría haber cierta variabilidad en las concentraciones entre LCR y parénquima cerebral, se asume que las concentraciones de fármacos entre ambos compartimentos serían comparables y, dado que por cuestiones técnicas no es posible medir los niveles en el propio tejido cerebral, se asume que el LCR es un buen marcador sustitutivo<sup>18</sup>.

### **Penetrabilidad y concentraciones de ARV en LCR**

Cada vez hay más datos sobre la concentración de fármacos en LCR, aunque en general se trata de estudios con un número pequeño de casos teniendo en cuenta las dificultades a la hora de obtener una muestra en pacientes asintomáticos y por lo tanto libres de alteración en la permeabilidad de la membrana hematoencefálica.

La forma más habitual de evaluar la capacidad de penetración de un fármaco al sistema nervioso es comparar la relación entre la concentración obtenida en LCR y la concentración plasmática del mismo. Dado que la parte activa de un fármaco es la que está no unida a proteínas, lo más ajustado sería medir esa fracción. Sin embargo ello no se hace en la práctica rutinaria y teniendo en cuenta que el LCR normal tiene muy pocas proteínas, y que la fracción de fármaco que atraviesa la barrera es la fracción libre, se asume que la cantidad de fármaco hallado es libre y por lo tanto activo. Pero para conocer la actividad antiviral en LCR probablemente es más importante aún saber si las concentraciones adquiridas en LCR están por encima de las concentraciones inhibitorias del 50-90% (IC50 o IC90) de cepas salvajes del VIH (Tabla 9). Cabe comentar que probablemente la IC50 en LCR será más baja que la de plasma dado que es un medio con pocas proteínas, aunque en la práctica al menos una parte de los estudios se refieren a concentraciones de fármaco por encima de la IC50 del plasma.

La técnica más utilizada es la cromatografía líquida con espectrometría de masa (Liquid chromatographic-tandem mass spectrometry) que permite detectar pequeñas concentraciones en LCR, habitualmente inferiores a las halladas en plasma u otros líquidos corporales.

En cuanto a los datos disponibles actualmente, los AN penetran bien en general, siendo zidovudina<sup>19</sup>, abacavir<sup>20</sup> y emtricitabina<sup>21</sup> los compuestos con una mayor penetración (alrededor

del 30% de la concentración plasmática e incluso mayores en el primero)<sup>22</sup>. La excepción es el análogo de nucleótido tenofovir, que a pesar de presentar una escasa unión a proteínas, es una molécula altamente polar con relativa baja liposolubilidad, lo que interfiere en su penetrabilidad a LCR, alcanzando concentraciones inferiores al 5% de las plasmáticas, y menores a la IC50 en un 23% de pacientes<sup>23</sup>. En cuanto a los INNTI, nevirapina presenta una elevada penetración de alrededor de 20-45%. En cambio, efavirenz, una molécula con una unión a proteínas del 99.9% presenta una concentración en LCR de tan sólo un 0.5%, aunque mayor a la IC50 en la mayoría de pacientes<sup>24, 25</sup>. De los nuevos compuestos de esta familia, etravirina, a pesar de tener una elevada unión a proteínas del 99.9%, tiene una elevada liposolubilidad, lo que facilita una penetración del 1% y sus concentraciones se hallan varias veces por encima de la IC50<sup>26</sup>. No hay aún datos con rilpivirina.

Los IP presentan en general un tamaño molecular mayor y una elevada unión a proteínas, y por ello su penetración en LCR es limitada. A pesar de ello, algunos IP parecen tener una adecuada actividad antiviral en LCR. Lopinavir presenta una unión a proteínas plasmáticas de 98%, y una penetración del 1-2%, pero superando la IC50 para virus salvaje<sup>27</sup>. No sucede lo mismo en el caso de atazanavir, ya que presenta una concentración 100 veces inferior a la plasmática y en una proporción de casos no supera la IC50<sup>28</sup>. Darunavir y fosamprenavir presentan concentraciones cercanas al 1% de la concentración en sangre y al igual que LPV suelen estar por encima de la IC50<sup>29,30</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las concentraciones en LCR pueden variar según la posología utilizada. En el caso de DRV, en un estudio recientemente publicado, la concentración valle del fármaco fue significativamente menor cuando se administraba una vez al día (DRV/r 800/100 QD (una vez al día)) en comparación con la administración dos veces al día (DRV/r 600/100 BID (dos veces al día))<sup>31</sup>. Hay que tener en cuenta que con algunos fármacos las concentraciones se han determinado con dosis de dos veces al día pero en la práctica se utilizan una vez al día, por lo que podría haber concentraciones algo diferentes a las esperadas.

En cuanto a fármacos de nuevas familias, el inhibidor del correceptor CCR5, Maraviroc, es un fármaco con una baja afinidad por las proteínas plasmáticas (76%), lo que facilitaría su paso por la barrera hematoencefálica, pero sus concentraciones en este reservorio se ven algo afectadas por

mecanismos de eflujo como la glicoproteína-p de la cual maraviroc es sustrato. Penetra un 2-3%, y en dos estudios publicados, las concentraciones se encuentran por encima de la mediana de la IC90<sup>32,33, 34</sup>. Raltegravir, el primer inhibidor de la integrasa comercializado, tiene una penetración de alrededor del 3-5% y suele estar por encima de la IC50<sup>35</sup>. En un estudio se halló que en algunos casos las concentraciones estaban por debajo de la IC95, pero su significado no está claro<sup>36</sup>.

El inhibidor de la fusión enfuvirtide es una molécula compleja, con un elevado peso molecular y muy escasa penetración en LCR.

En base a los datos obtenidos de la cohorte CHARTER (1800 pacientes), a las características físico-químicas de los diferentes antirretrovirales y a la información disponible sobre su concentración en LCR, en 2008 se propuso la utilización de un método de categorización de la penetración y efectividad de los diferentes fármacos antirretrovirales en SNC<sup>37</sup>. Posteriormente, en 2010, fue modificado clasificando los antirretrovirales en función de sus características de 1 a 4<sup>38</sup>. (Tabla 10). Una mayor puntuación indicaría una mayor penetrabilidad del fármaco en SNC. El estudio fue validado mediante la evaluación de la CV en LCR en 615 pacientes, donde en aquellos que recibían una combinación antirretroviral con un mayor índice de penetración (la suma de la penetración de cada uno de los componentes utilizados), se observaba una menor replicación viral<sup>39</sup>. Cuando se utilizaron técnicas ultrasensibles para detectar hasta 2 copias/ml aquellos pacientes que recibían un tratamiento antirretroviral con un score mayor de 7 presentaban un mejor control virológico que aquellos con un score inferior<sup>40</sup>.

El score CHARTER no sería aplicable a pacientes con pauta de mono o biterapia. De hecho, existe una controversia en cuanto al papel del tratamiento con IP/r en monoterapia en la replicación del VIH en SNC. Por un lado, se han observado concentraciones de lopinavir/r o darunavir/r en LCR –los dos IP recomendados en monoterapia en simplificación por las Guías EACS y GeSIDA/PNS por encima de la IC50 en la gran mayoría de casos, cargas virales indetectables en LCR y datos de ausencia de deterioro neurocognitivo al menos a corto plazo. Por otro lado, algunos estudios han sugerido que podría haber una proporción de pacientes con cargas virales detectables en LCR, o incluso un número pequeño de pacientes con síntomas

neurológicos. Aunque la discusión persiste, tras varios años de monoterapia con IP/r no parece que estos tratamientos den lugar a un aumento en la presencia de TNC.

### **Implicación clínica de la penetrabilidad de ARV en LCR**

El objetivo del tratamiento antirretroviral es alcanzar la supresión de la carga viral del VIH a nivel plasmático. En aquellos pacientes en los que es evidente el deterioro neurocognitivo, es esencial asegurar una buena penetración de los fármacos antirretrovirales a SNC. En este último caso, la elección de una combinación con una mejor puntuación sería recomendable. Por el momento sólo contamos con información de estudios observacionales que relacionan el score de un tratamiento antirretroviral y la carga viral en LCR o el rendimiento neurocognitivo. Sin embargo, existe cierta controversia en cuanto a la correlación entre la penetración de los ARV y la evolución clínica. Dos estudios con 185 y 2636 pacientes respectivamente, evidenciaron un mejor rendimiento neurocognitivo en aquellos pacientes que recibían un tratamiento con un mayor score<sup>41, 42</sup>, un tercer estudio con 37 pacientes evidenciaba resultados similares asociado además a un mejor control de la replicación en LCR<sup>43</sup>. Sin embargo otro estudio que incluía 26 pacientes no demostró mejoría neurocognitiva a pesar de un mejor control virológico con un mayor CPE<sup>44</sup>. Se ha sugerido que algunos fármacos ARV podrían causar cierta neurotoxicidad, lo que explicaría la no mejoría o incluso empeoramiento de tests neurocognitivos en pacientes con pauta con mayor score de penetración o que continúan TAR frente a los que lo suspenden<sup>45</sup>.

En conclusión, teniendo en cuenta que los TNC continúan siendo frecuentes en la infección crónica por el VIH y que la replicación viral juega un papel en dichas alteraciones, a pesar de ciertos datos contradictorios, parece aconsejable utilizar pautas de TAR con buena penetrabilidad en LCR, al menos en pacientes sintomáticos o con tests neuropsicológicos alterados. (ver algoritmo 2)

**Utilidad Clínica del TAR en la prevención de los TNC.** Influencia de los TNC y del papel del TAR en la decisión de inicio del tratamiento.

Con respecto al momento del inicio del tratamiento, se ha observado una estrecha relación entre un recuento de CD4 nadir más bajo y mayores tasas de alteraciones cognitivas<sup>46, 47, 48</sup>. Este

vínculo es comparable al observado entre peores estados de inmunosupresión en el pasado y otras comorbilidades asociadas al VIH (por ejemplo, daño renal, alteraciones óseas, lipodistrofia, etc), y en el caso del SNC, por tanto, esto también ha sido observado. En este sentido, a pesar de que no existen ensayos clínicos randomizados que hayan valorado esta cuestión, sí que existen recomendaciones que defienden el inicio más temprano de la terapia antirretroviral como medida de prevención para la aparición de problemas del SNC<sup>49, 50, 51</sup>. Otro escenario en el que han aparecido recomendaciones parecidas ha sido el manejo de las interrupciones del tratamiento. Es bien sabido en la actualidad que el uso de las interrupciones de la terapia antirretroviral está asociado con un peor estado clínico de los pacientes, y en el caso del SNC, a pesar que de nuevo no existen ensayos randomizados, resultados preliminares nos alertan de la posible relación entre la interrupción de la terapia y un peor funcionamiento neurocognitivo<sup>52</sup>.

De esta forma, al margen de la penetrabilidad, disponemos de datos que nos informan sobre ciertas recomendaciones en relación al uso de la terapia antirretroviral, y que se refieren a un posible inicio más temprano de la terapia antiviral, y a la promoción de un seguimiento correcto de la terapia, una vez más.

### **Recomendaciones:**

- 1.No existen datos para priorizar el grado de penetrabilidad en LCR a la hora de escoger una pauta de inicio de TAR, excepto en pacientes en los que se sospeche una encefalopatía por VIH o presente síntomas o signos sugestivos de TNC y posiblemente también en presencia de tests neuropsicológicos alterados **(B-II)**.
- 2 En pacientes que toman TAR y que durante su evolución se diagnostique un cuadro de TNC asociados a la infección por el VIH (ver apartado correspondiente), si existe replicación viral en plasma, se debe adecuar el TAR para conseguir la supresión virológica. **(B-II)**.
3. Si los TNC aparecen en pacientes en tratamiento y supresión virológica en plasma, en caso de carga viral detectable en LCR, se debería intentar cambiar la pauta de TAR a una con un mayor score de penetrabilidad **(B-II)**. **(ver algoritmo 2)**
4. El inicio temprano de la terapia antirretroviral (>350 células) puede estar asociado a una mayor protección del SNC, aunque se desconoce cuál sería el intervalo inmunológico ideal para esta intervención) **(A-II)**.
5. La interrupción del tratamiento antirretroviral está desaconsejado también a nivel de protección del SNC y, por tanto, se debería promover una correcta adherencia a la terapia antiviral, así como una óptima adaptación al tratamiento y sus posibles implicaciones **(B-III)**.



Tabla 9. Características de los fármacos antirretrovirales.

Fármaco	% unión a proteínas	LCR:plasma ratio	Mediana de Niveles LCR (ng/ml)	IC50 Plasma (ng/ml)
AZT <sup>1,2</sup>	34-38	0,3-1,35	38(18-66)	2,67-130
3TC <sup>1,4,5</sup>	<16-36	0,23	46(36-87)	0,68-20,61
FTC <sup>6</sup>	<4	0,26	68-109(2,5-386)	70
TDF <sup>6,7</sup>	0,7-7,2	0,057	5,5-6(2,7-11,1)	11,5
ABC <sup>1,8</sup>	49	0,36	128(37-384)	70
NVP <sup>1,2,3</sup>	60	0,28-0,45	932(219-1837)	6,11-16,75
EFV <sup>9</sup>	99,5-99,7	0,005	13,9(4,1-21,2)	0,51
ETR <sup>10</sup>	99,9	0,01	7,24(3,59-17,9)	0,3-2,4
RPV <sup>11</sup>	99,7	ND	ND	0,27
RGV <sup>12,13</sup>	83	0,058	14,5-18,4(<2-126)	3,2
MVC <sup>14,15</sup>	76	0,022	2,58-3(1,5-7,2)	0,26
DRV/r QD <sup>16</sup>	76	0,0032	10,7(6,7-23)	2,75
DRV/r BID <sup>16,17</sup>	95	0,009	38,2(30,2-52,3)	2,75
LPV/r BID <sup>18</sup>	99	0,0023	17(12,1-22,7)	1,9
ATZ/r <sup>19</sup>	0,86	0,009	10,3(<5-21,1)	1,01-11

\*En los casos en que ha habido más de dos estudios, se han seleccionado aquellos con mayor número de muestras, siendo los rangos el menor valor de ambos estudios y el mayor valor de ambos estudios.

\*\*En algunos estudios no estaba reflejado si la IC50 en plasma estaba ajustada o no a proteínas.

1-van Praag RM, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46:896-9. 2-Letendre S et al. 8th CROI 2001; Abstract 614. 3- Clifford D. Top HIV Med. 2008;16:94-8. 4-Enting et al. AIDS 1998; 12: 1941-55. 5-Antinori A et al. Clin Infect Dis. 2005;41:1787-93. 6-Calzagno A et al. AIDS. 2011;25:1437-9. 7-Best B et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012;59:376-81. 8-Capparelli E et al. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:2504-6. 9-Best B et al. J Antimicrob Chemother. 2011;66:354-7. 10-Tiraboschi et al. J Antimicrob Chemother. 2011;66:354-7. 11- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002312/WC500118802.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002312/WC500118802.pdf)

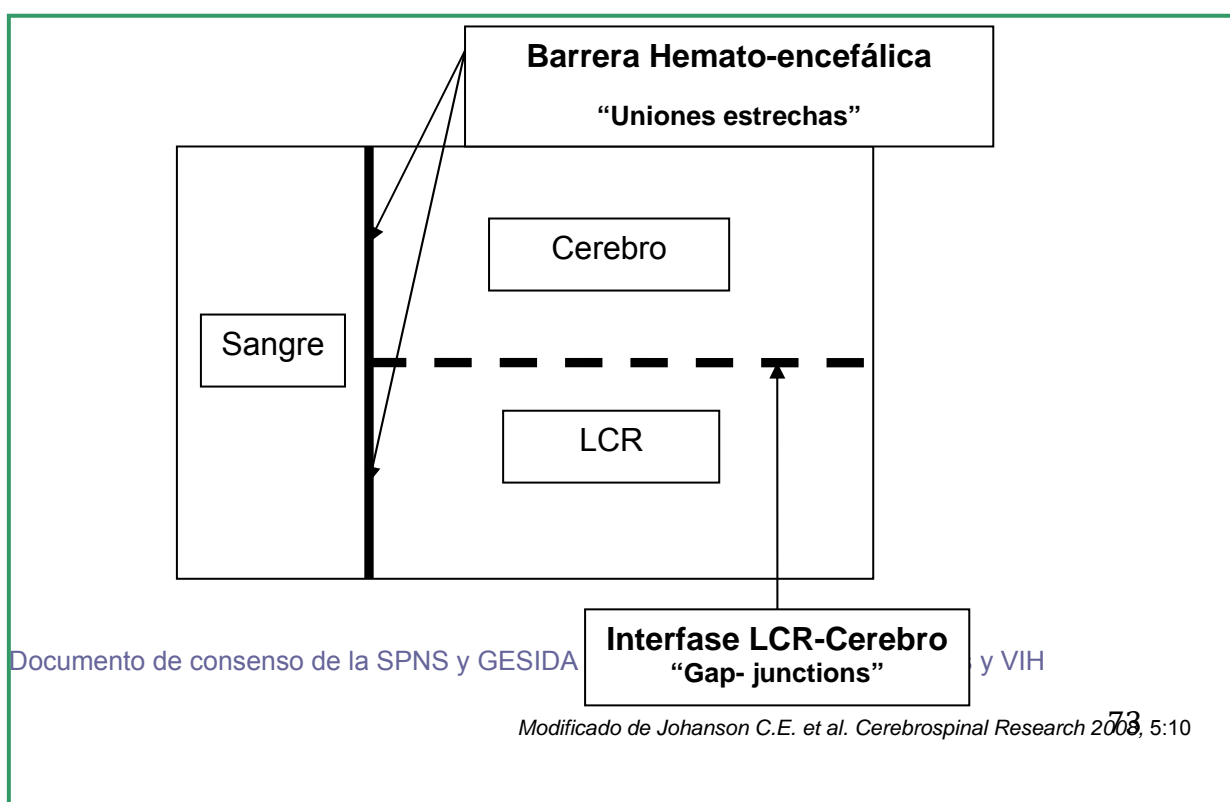
12-Yilmaz A et al. PLoS One. 2009 Sep 1;4(9):e6877. 13-Croteau D et al. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:5156-60. 14-Tiraboschi et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;55:606-9. 15-Croteau D et al. AIDS. 2012;26:890-3. 16-Cacagno A et al. AIDS. 2012. [Epub ahead of print]. 17-Yilmaz A et al. AIDS Res Hum Retroviruses.2009;25:457-61. 18-Capparelli E et al. AIDS. 2005;19:949-52. 19-Best B et al. AIDS. 2009 Jan 2;23(1):83-7.

**Tabla 10. Clasificación de los antirretrovirales en base a su penetración en SNC**

Clase de Fármaco	4	3	2	1
AN	AZT	ABC FTC	ddl 3TC d4T	TDF ddC
INNTI	NVP	DLV EFV	ETV	
IP	IDV/r	DRV/r FPV/r IDV LPV/r	ATV ATV/r FPV	NFV RTV SQV/r TPV/r
Inhibidores Entrada/I Fusión		MRV		T20
Inhibidores de Integrasa		RAL		

Modificado de Letendre S. et al. CROI 2010

**Figura 1. Barrera hematoencefálica e interfase LCR-cerebro**



Modificado de Johanson C.E. et al. Cerebrospinal Research 2008, 5:10

## 6.2. Tratamientos coadyuvantes

El tratamiento actual de TNC asociados al VIH se basa en el empleo de un TAR con buena penetración y eficacia a nivel del sistema nervioso central. La ineficacia del TAR para prevenir el desarrollo o la evolución del deterioro cognitivo asociado al VIH en algunos individuos ha favorecido el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas adyuvantes al TAR. Muchas y diversas son las moléculas, con propiedades neuroprotectoras in vitro, que se han evaluado como posibles tratamientos adyuvantes, y que se comentan a continuación.

**Minociclina.** La minociclina, una tetraciclina de segunda generación, suprime la activación de la c-Jun-N-terminal Kinasa (JNK), reduce los niveles cerebrales de óxido nítrico, inhibe la activación Kinasa 1 reguladora de la apoptosis (ASK1) y suprime la activación de la Kinasa del mitógeno-activado p38<sup>53</sup>. Todas estas características neuroprotectoras, junto con su buena penetración a través de la barrera hemato-encefálica han favorecido que la minociclina se haya postulado como posible tratamiento adyuvante al TAR de los TNC asociados al VIH. Un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, que incluyó a 107 individuos infectados por VIH, diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y la eficacia de añadir minociclina al TAR durante 24 semanas, a pesar de ser bien tolerada y segura, no consiguió demostrar un beneficio sobre la función cognitiva con el uso de minociclina<sup>54</sup>. Este estudio incluyó marcadores subrogados de inmunoactivación y daño neuronal en LCR y un subestudio de neuroimagen con espectroscopia, cuyos resultados están pendientes de ser publicados.

**Memantina.** La memantina, un antagonista de los receptores del N-metil-D-aspartato, aprobado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, ha demostrado neuroprotección en modelos animales frente a la excitotoxicidad producida por la glicoproteína 120 (gp120). Dos ensayos clínicos han sido diseñados para evaluar la eficacia de la memantina como tratamiento adyuvante. El primero<sup>55</sup> fue un ensayo clínico doble ciego en el que 140 individuos con demencia por VIH fueron aleatorizados a recibir memantina durante 20 semanas o placebo. En este estudio la memantina fue segura y bien tolerada, pero no consiguió demostrar ningún beneficio sobre la evolución de la función cognitiva. Este estudio incluyó un subestudio de neuroimagen con espectroscopia, en el que se demostró la mejoría de los parámetros de daño neuronal con el uso de memantina. En el segundo ensayo clínico, el ACTG 301<sup>56</sup>, que incluyó a 64 sujetos aleatorizados a recibir memantina o placebo durante 48 semanas, se observó una mejoría de la función cognitiva a las 12 semanas de tratamiento que no se confirmó al final del periodo de seguimiento.

**Selegilina.** La selegilina, un inhibidor de la mono-amino-oxidasa tipo B, capaz de reducir la oxidación de radicales libres también se ha postulado como un posible tratamiento adyuvante. Por problemas de seguridad y tolerabilidad por vía oral, la vía de administración elegida ha sido la transdérmica. La selegilina mostró un posible beneficio cognitivo en un ensayo clínico piloto diseñado para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la vía de administración transdérmica<sup>57</sup>.

En un primer estudio clínico piloto, la selegilina transdérmica demostró ser un fármaco seguro y bien tolerado, con un potencial beneficio cognitivo. Un segundo ensayo clínico doble ciego, diseñado para evaluar el efecto cognitivo de la selegilina tras 24 semanas de seguimiento, el ACTG 5090<sup>58</sup>, no confirmó el efecto neuroprotector observado en el ensayo clínico piloto. Este estudio se continuó en fase abierta durante otras 24 semanas con idénticos resultados<sup>59</sup>. El ACTG 5090 incluyó un subestudio de imagen con espectroscopia en el que la selegilina a dosis de 3mg y 6mg al día no demostró mejorar los parámetros de daño neuronal o de estrés oxidativo cerebral<sup>60</sup>.

**Litio.** El litio es un potente inhibidor de la cascada de la glicógeno-sintetasa-kinasa 3 (GSK-3) que induce la muerte celular<sup>61</sup>. El litio ha sido propuesto como un tratamiento efectivo contra la excitotoxicidad producida por la gp120, si bien este efecto protector solo ha sido observado in vitro cuando el litio es administrado previamente a la exposición a la gp120<sup>62</sup>. En un ensayo clínico piloto abierto el litio demostró mejoría cognitiva en sujetos infectados por VIH que iniciaban tratamiento antirretroviral, si bien, la mejoría cognitiva puede ser debida en exclusiva al inicio del TAR<sup>63</sup>. En otro estudio abierto que incluyó a 15 sujetos con VIH y deterioro cognitivo, 300 mg de litio dos veces al día no demostró mejoría cognitiva en los sujetos que recibieron litio<sup>64</sup>. Este estudio incluyó un subestudio de imagen con espectroscopia en el que se observó una disminución de los niveles de glutamato y glutamina en la sustancia gris frontal, lo que sugiere una reducción del daño cerebral.

**Ácido valproico.** En modelos animales en ratones, el ácido valproico, se ha asociado con una menor pérdida neuronal y con la preservación de las estructuras dendríticas en presencia de VIH. Para evaluar el impacto de este potencial efecto neuroprotector se diseñó un ensayo clínico doble ciego piloto<sup>65</sup> en el que 22 sujetos infectados por VIH (6 sin deterioro y 16 con deterioro cognitivo) se randomizaron a recibir 250mg de ácido valproico dos veces al día o placebo durante 10 semanas. El ácido valproico fue seguro y bien tolerado, no demostrando una mejoría cognitiva. El estudio incluyó un subestudio de imagen con espectroscopia en el que el ácido valproico se asoció con un aumento de los niveles de N-acetil-aspartato, un marcador de integridad neuronal, en la sustancia blanca del lóbulo frontal. En un estudio de cohortes, el uso crónico de ácido valproico como tratamiento de neuropatía o epilepsia se asoció con deterioro cognitivo en 8 sujetos.

**Eritropoyetina.** La eritropoyetina es un factor de crecimiento hematopoyético que ha demostrado un efecto neuroprotector in vitro, de forma aislada o en asociación con el factor de crecimiento insulina-"like" 1 (IGF-1), protegiendo las neuronas de la excitotoxicidad producida por las proteínas de la envuelta del VIH<sup>66</sup>. No se disponen de datos clínicos de la eficacia de la eritropoyetina en el tratamiento adyuvante del deterioro cognitivo asociado al VIH.

**CEP-1347.** El CEP-1347 es un nuevo inhibidor de diversas líneas de kinasas, capaz de inducir

neuroprotección por su habilidad de regular a la baja la p38 y la fosforilación de la JNK. En modelos animales en ratones de encefalopatía por VIH, el CEP-1347 ha demostrado una reducción de la microgliosis, dosis dependiente, mantenimiento de la integridad dendrítica y prevención de la muerte neuronal<sup>67</sup>. No se disponen de datos clínicos sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad del CEP-1347 en el tratamiento adyuvante del deterioro cognitivo asociado al VIH.

**2-PMPA.** La enzima glutamato carboxipeptidasa II (GCP II) se ha relacionado con los mecanismos patogénicos de la gp120. La inhibición de esta encima por el ácido 2-fosfo-metil-pentanedioico (2-PMPA) se ha asociado con reducción de la apoptosis producida por gp120 en las neuronas del hipocampo<sup>68</sup>. No se disponen de datos clínicos sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad del 2-PMPA en el tratamiento adyuvante del deterioro cognitivo asociado al VIH.

**Lexipafant.** El factor activador de las plaquetas (PAF) es un marcador de inflamación asociado con el desarrollo de daño neuronal. El Lexipafant es un inhibidor de PAF que se evaluado como tratamiento adyuvante al TAR en un ensayo clínico doble ciego en el que 13 individuos infectados por VIH fueron randomizados a recibir Lexipafant 500mg al día o placebo. Los hallazgos sugirieron un posible efecto beneficioso del uso de Lexipafant sobre la evolución cognitiva, si bien el estudio no contaba con la potencia necesaria como para demostrar este efecto. Nuevos estudios son necesarios para esclarecer el papel del Lexipafant en el tratamiento del deterioro neurocognitivo asociado al VIH.

**CPI-1189.** El CPI-1189 es un nuevo antioxidante neuroprotector in vitro, capaz de bloquear al TNF- $\alpha$ . Un ensayo clínico evaluó el beneficio de utilizar 50 o 100 mg al día de CPI-1189 durante 10 semanas frente a placebo en 64 individuos infectados por VIH con deterioro neurocognitivo<sup>69</sup>. En este estudio, CPI-1189, no demostró ningún beneficio sobre la funcionalidad neurocognitiva.

**Nimodipino.** El efecto del nimodipino, un antagonista voltaje-dependiente de los canales del calcio, ha sido evaluado como tratamiento adyuvante en un estudio clínico piloto que aleatorizó a 41 individuos infectados por VIH con deterioro cognitivo moderado-severo a recibir nimodipino 60mg 5 veces al día, nimodipino 30mg 3 veces al día o placebo durante 16 semanas. Este estudio no demostró beneficio con el uso de nimodipino, en la evolución del funcionamiento cognitivo ni en la mejora de los niveles de inmunoactivación<sup>70</sup>.

**Estatinas.** Las estatinas han demostrado in vitro que interfieren con la replicación del VIH. En un estudio de cohortes que incluyó a 658 individuos infectados por VIH, el uso de estatinas se relacionó mediante un análisis univariante con niveles de VIH-RNA disminuidos en el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo este resultado perdió su significación cuando se analizó en un modelo multivariante. Del mismo modo, no se demostró relación entre el uso de estatinas y la función cognitiva de los sujetos analizados<sup>71</sup>.

***Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs).*** Los ISRSs se han asociado in vitro con inhibición de la replicación del VIH. En un estudio de cohortes que incluyó a 658 individuos infectados por VIH, se analizó la relación entre la función cognitiva y el uso de ISRSs. Este estudio demostró que los sujetos tratados con ISRSs presentaban menores niveles de carga viral en líquido cefalorraquídeo y un mejor funcionamiento cognitivo que los sujetos que no recibía dicho tratamiento.

***Péptido T.*** El péptido T (D-ala-péptido T-amida) es un octapéptido que forma parte del core de la envuelta del VIH, necesario para que el virus pueda unirse al receptor CD4. Este péptido ha demostrado in vitro que inhibe la unión de la gp120 al tejido cerebral y que protege frente a la neurotoxicidad de gp120. Estudios fase I realizados para evaluar el efecto antiviral del péptido T mostraron mejoría en la función cognitiva de algunos individuos infectados por VIH que había recibido el fármaco<sup>72</sup>. En un estudio fase III doble ciego se administró 2mg de péptido T intranasal 3 veces al día o placebo durante 6 meses a 143 individuos infectados por VIH. No se demostraron diferencias en términos generales entre los sujetos que recibieron el péptido T, si bien si que se demostró un beneficio en los subgrupos de pacientes con mayor grado de deterioro cognitivo basal y en aquellos con una mejor situación inmunológica basal<sup>73</sup>.

***Psicoestimulantes.*** Varios estudios han evaluado el uso de metilfenidato y dextroanfetamina como tratamiento adyuvante<sup>74</sup>. Todos ellos incluyeron un reducido número de individuos y no encontraron un efecto beneficioso sobre la función cognitiva.

#### ***Recomendaciones:***

1. No existen datos que justifiquen el uso de ningún tratamiento adyuvante al TAR para el tratamiento de los desordenes neurocognitivos asociados con la infección por VIH en la práctica clínica habitual **(B-I)**.
2. Algunos fármacos que como la memantina o el litio han demostrado mejorar marcadores de daño neuronal y de inflamación a nivel del sistema nervioso central, podrían recomendarse de forma experimental (uso compasivo) a aquellos pacientes con deterioro cognitivo asociado al VIH y marcadores de inflamación cerebral elevados en sangre y/o líquido cefalorraquídeo que presenten progresión del deterioro cognitivo a pesar del uso de una pauta de TAR efectiva a nivel del sistema nervioso central **(C-II)**.

### **6.3. Intervenciones no farmacológicas**

Los estudios indican que nuestro cerebro y funciones cognitivas pueden ser influidos por factores modificables a través de mecanismos de neuroplasticidad, y por tanto podemos intervenir sobre ellos aún existiendo la presencia de trastornos cognitivos<sup>75</sup>. En este capítulo revisaremos las diferentes intervenciones no farmacológicas (INF) que pueden ser de utilidad en personas con VIH para prevenir los trastornos cognitivos o ayudar a evitar un rápido declive:

- A. Actuaciones preventivas sobre comorbilidades.**
- B. Actuaciones sobre factores asociados al estilo de vida.**
- C. Rehabilitación cognitiva.**

Hay que resaltar que existe escasa información específica en población VIH (PVIH), y que esta comparte muchos factores comunes con la población general (PG), por lo que se expone la información y evidencias en ambos ámbitos.

#### **A. Actuaciones preventivas sobre comorbilidades:**

En la PG existen comorbilidades de las que se ha establecido que aumentan las posibilidades de sufrir TNC<sup>76,77</sup>. En PVIH, conocer estos factores y actuar sobre ellos podría también ser de utilidad.

- **Hipertensión (HTA):** Diferentes trabajos sugieren que la HTA, a través de varios mecanismos (arteriosclerosis, hipoperfusión, leucoaraiosis, infarto cerebral...), puede producir TNC: En PG se ha establecido la asociación entre HTA no tratada y desarrollo de TNC, así como el beneficio de tratar la HTA, y que el uso de hipotensores confiere menor probabilidad de desarrollar demencia que en los hipertensos sin tratamiento<sup>78, 79</sup>. Igualmente dicha asociación se ha confirmado en PVIH<sup>80</sup>. En cuanto a intervención en PG, hay estudios que avalan que tratar la HTA reduciría la incidencia de TNC y demencia (solo la vascular)<sup>81, 82</sup> aún así, un metaanálisis Cochrane no confirmó este beneficio en las personas sin enfermedad cerebrovascular previa<sup>83</sup>.
- **Diabetes:** en PG se ha señalado el potencial efecto deletéreo de la hiperglucemia sobre las habilidades cognitivas<sup>84</sup> en el caso de la PVIH existen dos artículos<sup>85, 86</sup> y una comunicación al CROI<sup>87</sup> que confirman esta asociación. No obstante, una revisión Cochrane no encontró evidencia de reducción del riesgo de TNC y demencia mediante el control glucémico en PG<sup>88</sup>.
- **Hiperlipidemia:** estudios longitudinales en PG muestran que el aumento de colesterol en edades medias aumenta el riesgo de sufrir TNC<sup>89</sup>, confirmándose esta asociación en la población VIH<sup>6</sup>. Sin embargo, los metaanálisis no han podido establecer en PG que el tratamiento hipolipemiente tenga beneficio en la prevención de la demencia<sup>90</sup>.

- **Hepatitis C:** En la última década se han publicado diversos estudios que establecen la asociación entre infección por VHC – sin cirrosis/encefalopatía hepática- y TNC<sup>91</sup>. Recientemente se ha demostrado que tras la erradicación del VHC en monoinfectados mejoran aspectos selectivos de la cognición y del metabolismo cerebral (reducción de marcadores de inflamación)<sup>92</sup>.

- **Depresión:** Las personas HIV+ presentan unas mayores tasas de depresión que la población general. Un meta-análisis encontró que son diagnosticadas dos veces más de depresión mayor que los seronegativos<sup>93</sup>. Aunque la depresión se ha asociado con mayores trastornos cognitivos en muchas patologías<sup>94, 95</sup> en el VIH no está clara esta relación, habiéndose observado resultados contradictorios<sup>96, 97</sup>.

- Existen otras comorbilidades en las que se ha señalado una posible asociación con TNC<sup>76, 77</sup>; dadas su menor prevalencia o el menor grado de evidencia solo las reseñamos: insuficiencia renal crónica, déficit de Vit B12; déficit de Vit D, deficiencia de testosterona, disfunción tiroidea subclínica, estrógenos, hipotiroidismo subclínico, síndrome metabólico, obesidad.

## **B. Intervenciones sobre factores asociados al estilo de vida:**

Existe creciente evidencia de que nuestro estilo de vida contribuye a la capacidad del cerebro para afrontar las enfermedades y reaccionar a los desafíos<sup>98, 99</sup>.

- **Dieta:** La llamada dieta mediterránea podría ejercer un efecto protector en los TNC en PG. Dos estudios de cohorte prospectivos sugieren un efecto protector “dosis-dependiente”<sup>100</sup>. Se ha encontrado una reducción de riesgo de TNC leve del 28% a los 4,5 años en las personas con alta proporción de dieta mediterránea<sup>101</sup>. Una revisión Cochrane de 2006 sobre el valor de los ácidos grasos omega-3 en la prevención de la demencia no halló pruebas suficientes (falta de ensayos aleatorizados)<sup>102</sup>. No existen datos específicos en PVIH.

- **Actividad física:** En PG existen varios estudios de cohortes que asocian el ejercicio físico regular con reducción del riesgo de desarrollar TNC leves<sup>103</sup>. Estudios de tratamiento han confirmado este efecto<sup>104</sup>. En PVIH se conoce que realizan menos actividad física que la PG<sup>105</sup> y que el ejercicio aeróbico puede llevar a reducciones significativas en los síntomas depresivos y a mejorías del estado cardiopulmonar<sup>106</sup>, pero no hay estudios que evalúen el efecto del ejercicio sobre el funcionamiento cognitivo.

- **Actividades de ocio:** Participar en actividades de ocio (leer, dibujar, jugar al ajedrez o a las cartas, visitar un museo, tocar música, jardinería, cocinar o realizar actividades sociales, etc...) a lo largo de la vida y especialmente durante la mediana edad y la vejez podría ser beneficioso en PG para prevenir el Alzheimer y otras demencias<sup>107</sup>.



Sin embargo, la evidencia actual no es lo suficientemente fuerte para establecer una relación causal directa y hacen falta más estudios<sup>108</sup>. No existen datos en PVIH.

- **Reducción del estrés:** El estrés causa una serie de adaptaciones neuronales y endocrinas complejas que puede comprometer la supervivencia neuronal y disminuir la capacidad plástica del cerebro<sup>109</sup>. Se ha asociado la infección VIH con mayor estrés psicológico, menor calidad de vida y mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos<sup>110, 111</sup>. Existen numerosos programas de reducción del estrés en personas seropositivas que se han asociado a cambios en el estrés percibido, ansiedad, depresión, funcionamiento psicológico, apoyo social y calidad de vida<sup>112, 113</sup>. Sin embargo, no hemos encontrado ningún estudio que analice la repercusión sobre los trastornos cognitivos.

- **Adherencia:** La adherencia a la medicación se ha convertido en un tema central en el manejo del VIH debido a que ésta es necesaria para un tratamiento exitoso. Una mala adherencia puede derivar en el desarrollo de resistencia al tratamiento farmacológico e incrementar la morbilidad y la mortalidad, así como aumentar las probabilidades de sufrir trastornos cognitivos, especialmente en personas de edad avanzada<sup>114, 115, 116</sup>.

- **Tabaquismo:** en PG se sugirió una asociación inversa entre tabaco y demencia, llegándose a postular el efecto protector en un metaanálisis<sup>117</sup>. Estudios posteriores han establecido que el tabaco aumenta el riesgo de demencia vascular y de Alzheimer; un metaanálisis encuentra que el tabaco confiere un riesgo de 1,27 para cualquier demencia<sup>118</sup>. Un único estudio con pocos pacientes VIH (36 mujeres) asocia el tabaco con mejores resultados en los dominios frontales y ejecutivos<sup>119</sup>. En cuanto a actuaciones, ningún estudio longitudinal ha valorado los efectos del abandono tabáquico sobre la cognición.

- **Consumo de alcohol:** La mayoría de estudios ha encontrado una relación dosis-dependiente entre alcohol y TNC: un consumo bajo/moderado (<12g de alcohol) tiene efecto protector sobre el rendimiento cognitivo, y un consumo alto tendría efectos negativos, pero los datos disponibles no permiten realizar afirmaciones concluyentes<sup>120</sup>. En el campo del VIH varios estudios han encontrado mayores tasas de alteración cognitiva en sujetos con un trastorno comórbido de dependencia de alcohol<sup>121</sup>.

- **Uso de sustancias:** En PVIH algunas investigaciones han confirmado los efectos nocivos del uso de sustancias tóxicas en el funcionamiento neurocognitivo y la progresión del HAND<sup>121, 122</sup>. Sin embargo no está claro que la historia de abuso de sustancias se correlacione con mayores tasas de alteración cognitiva en el presente<sup>123</sup>.

### **C. Rehabilitación cognitiva:**

Los programas de intervención neuropsicológica han mostrado ser útiles en varias patologías que cursan con TNC como el daño cerebral adquirido<sup>124, 125</sup> o la esquizofrenia<sup>126, 127, 128</sup>. Igualmente estas técnicas han sido aplicadas con resultados menos claros, aunque alentadores, en Alzheimer y otras demencias<sup>129</sup> y más recientemente en gente mayor sana y con deterioro cognitivo leve<sup>130, 131, 132, 133, 134</sup>.

En el campo del VIH se han publicado muy pocos estudios que evalúen la eficacia de diferentes técnicas de intervención cognitiva<sup>135, 136, 137, 138</sup>. Todos los trabajos aplican técnicas de entrenamiento cognitivo y muestran efectos positivos, aunque varía mucho la metodología y la muestra (ver tabla 11). Cabe señalar que aunque los primeros estudios muestren que podría ser una herramienta útil en personas VIH+, se necesitan más trabajos para confirmar su eficacia en esta población y conocer qué programas serían los más adecuados.

No obstante, aceptados estos hechos, en Alzheimer los grupos de expertos<sup>139, 140</sup> aconsejan considerar intervenciones no farmacológicas (INF) en los siguientes ámbitos de actuación y desarrollar estudios que las validen. En el campo del VIH algunas guías – Departamento de Salud de Nueva York<sup>141</sup>, AETC<sup>142</sup> – plantean enfoques en parte similares:

- Intervenciones sobre la cognición.
- Intervenciones dirigidas al afecto.
- Intervenciones sobre el entorno.
- Intervenciones sobre los familiares-cuidadores.

En la figura 2 se resumen las enfermedades y hábitos saludables que pueden tener un efecto sobre la cognición. Se ha añadido además la rehabilitación cognitiva como técnica de intervención no farmacológica útil en diferentes patologías que cursan con trastornos cognitivos.

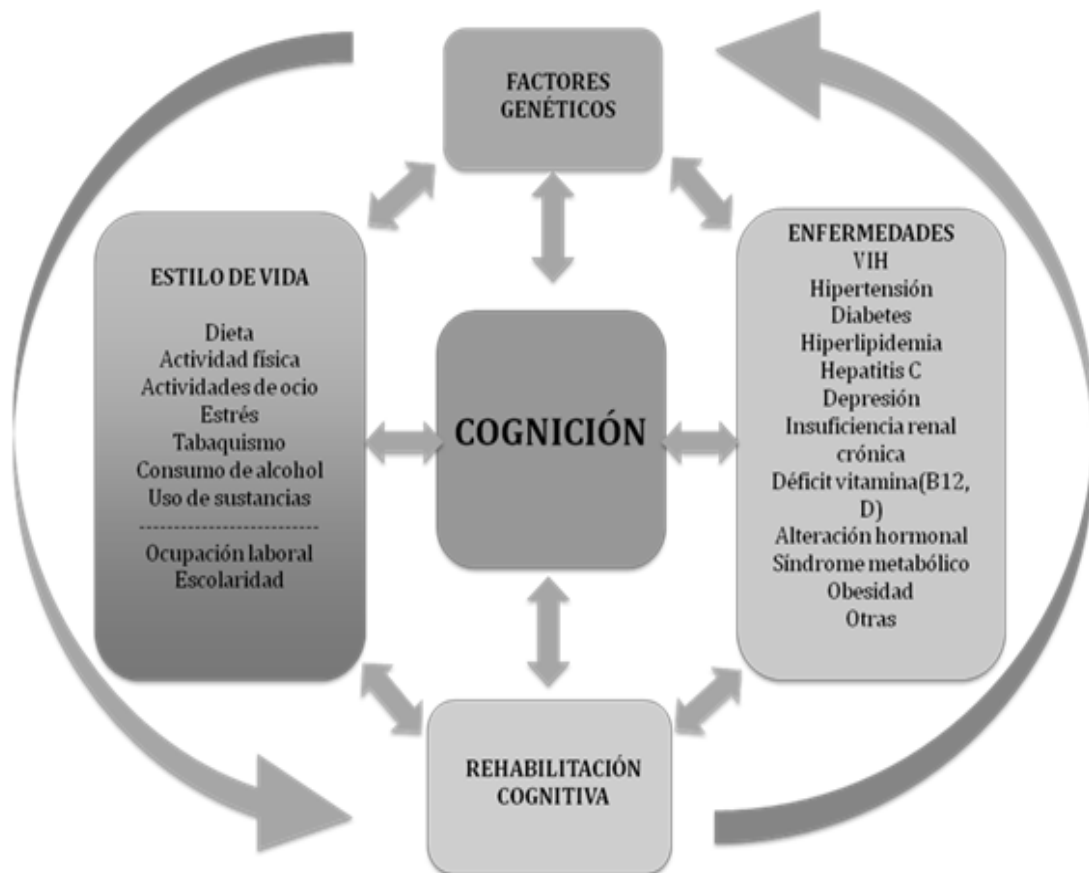
### Recomendaciones:

1. En la prevención de los TNC deben valorarse los factores comórbidos que pueden afectar a la cognición: hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia, coinfecciones por VHC/VHB, depresión así como insuficiencia renal crónica, déficit de Vit B12, déficit de Vit D, deficiencia de testosterona, disfunción tiroidea subclínica, estrógenos, hipotiroidismo subclínico, síndrome metabólico y obesidad; y por ello, intentar corregir o tratar estos factores con el objetivo de minimizar o evitar la aparición de TNC. **(A-II)**
2. Los hábitos saludables: ejercicio, dieta mediterránea, actividades de ocio, reducción de estrés, abandono de tabaco, alcohol y tóxicos; pueden tener un efecto beneficioso en la prevención de TNC en personas VIH+. **(B-III)**
3. Existen técnicas de rehabilitación cognitiva que podrían ser útiles en las personas VIH+ con trastornos cognitivos. **(B-III)**
4. Las intervenciones no farmacológicas para las personas VIH+ con TNC deberían integrarse en un plan de tratamiento integral que incluya objetivos definidos y valore tratamiento de las comorbilidades, técnicas que ayuden al paciente a realizar hábitos saludables, intervenciones sobre la cognición, manejo de los síntomas conductuales y las alteraciones del humor así como actuaciones sobre el entorno y los familiares. **(B-III)**.

Tabla 11. Resumen de estudios de intervención cognitiva en pacientes VIH

	<i>Tipo de pacientes</i>	<i>Tipo de programa</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Número de sujetos</i>	<i>Alteraciones cognitivas al inicio</i>
<i>Boivin et al.</i>	Niños	Informatizado	Aleatorizado	60 sujetos: 28 VIH+ control 32 VIH+ experimental	No clasificación.
<i>Becker et al.</i>	Adultos	Informatizado	Aleatorizado	60 sujetos 30VIH+ 30VIH-	Sin demencia
<i>Muñoz-Moreno et al.</i>	Adultos	Ejercicios de papel y lápiz	Observacional. No grupo control	27 VIH+. No grupo control.	Sin demencia
<i>Rourke et al.</i>	Adultos	Informatizado	Estudio de 1 caso	1 sujeto VIH+	Sujeto diagnosticado de Complejo Cognitivo-Motor asociado al VIH moderado

**Figura 2.** Enfermedades y hábitos saludables que tienen un efecto sobre la cognición. Se ha añadido la rehabilitación cognitiva como técnica de intervención no farmacológica que ha demostrado utilidad en otras patologías con trastornos cognitivos.



## 7. MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO

Es fundamental conocer cómo realizar el seguimiento de los pacientes VIH desde el punto de vista de los TNC.

Hasta ahora, no existen estudios sistemáticos bien realizados que respondan de forma adecuada a la pregunta sobre cuando y cómo monitorizar a los pacientes VIH con TNC, o incluso, sobre la historia natural de la afectación neurocognitiva en pacientes con infección por VIH. Por ello, todas las recomendaciones son inferidas y formuladas de estudios longitudinales sobre deterioro o progresión de la afectación, muchos de ellos realizados en los tiempos previos al uso del TAR, o incluyendo pacientes con distintas situaciones clínicas, en fracaso virológico o sin tratamiento.

De forma global, parece evidente pensar que la frecuencia de monitorización de los pacientes puede variar dependiendo de las características de los pacientes o del diagnóstico inicial. Por ello, entre los distintos factores que debemos considerar en el seguimiento hay que mencionar :

- Presencia y persistencia de factores de riesgo para progresión (especialmente CD4+ nadir, diagnóstico de sida previo, alta carga viral) y otros factores asociados a deterioro neurocognitivo (comorbilidades)
- Diagnóstico previo de TNC y su severidad (trastorno leve o demencia)
- Inicio de TAR, considerando especialmente el momento de inicio, si se ha adaptado como tratamiento frente al deterioro previo o no, y en este caso, si existe supresión virológica mantenida o fracaso virológico.
- Metodología utilizada, ya que muchos estudios se han realizado con escaso número de pacientes, a distintos intervalos, y con diferentes baterías de test neuropsicológicos, independientemente de los métodos estadísticos. De especial importancia es el “efecto de la práctica o repetición” y la fiabilidad test-retest en los resultados durante el seguimiento.

En resumen, la comparación de la evolución a lo largo del tiempo requeriría el uso de una definición y una metodología consistente, en una muestra homogénea y representativa para el estudio (por ejemplo, pacientes VIH con TNC documentado en comparación a un grupo control de referencia), considerando su vulnerabilidad a la enfermedad (por ej. aquellos con CD4+ nadir o actual bajo, de más fácil desarrollo de enfermedad), y controlando por factores que puedan alterar la incidencia, tales como distintas comorbilidades.

### ***¿Qué valorar y cómo valorar los cambios?***

El seguimiento de los pacientes debería hacerse con los mismos métodos que se han utilizado para el diagnóstico, al menos, teniendo en cuenta el efecto de la práctica y la fiabilidad test-retest. La EACS sólo recoge tres preguntas, dando importancia a la opinión del paciente, aunque este hecho no identifica los pacientes con deterioro asintomático. Existe mucha controversia sobre si los cambios aparecen antes en determinadas funciones neuropsicológicas. En el estudio de Tozzi et al<sup>143</sup>, el deterioro de la concentración y velocidad de procesamiento mental disminuyó de 65.4 a 21.7% (P<0.01), y el de memoria de 50 a 8.7% (P<0.01). También hubo mejoría significativa en las funciones motoras finas, y la habilidad espaciovisual y de construcción. Otros estudios han demostrado un beneficio en velocidad psicomotora, un aspecto central del TNC que se correlaciona con el deterioro cognitivo<sup>144</sup> por lo que se ha sugerido como potencial medida de screening. Sin embargo, esta estrategia de screening puede seleccionar un subtipo de pacientes, ya que distintos estudios sugieren que el aprendizaje y la memoria alcanzan un nivel y se estabiliza<sup>145</sup>, lo que sugiere déficits irreversibles en dichos dominios.

Dado que el diagnóstico de TNC se realizó mediante una batería completa de tests neuropsicológicos, idealmente se debería monitorizar la evolución del paciente con el mismo método. En caso de no ser posible, se recomienda utilizar los tests empleados en el screening (algoritmo 1)

### ***¿Cuándo repetir los tests? (ver algoritmo 2)***

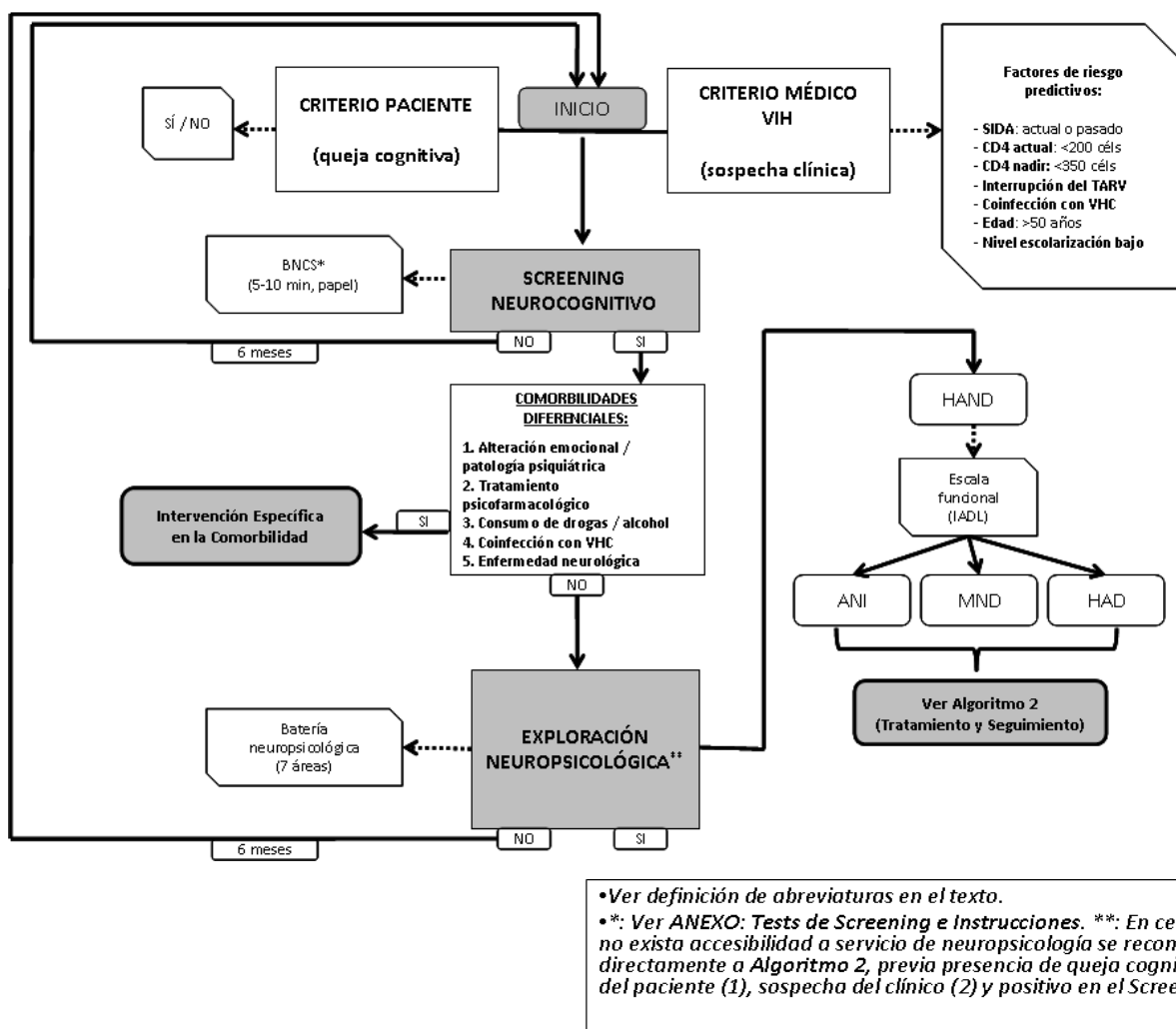
- En pacientes con TNC que inician TAR: a los 3-6 meses, con vistas a demostrar mejoría, especialmente en caso de TNC severo (MND o HAD)
- En pacientes con TNC en TAR y CV detectable en plasma: a los 3-6 meses, tras optimizar TAR
- En pacientes con TNC y CV plasmática suprimida pero detectable en LCR: a los 3-6 meses, tras modificar el TAR de acuerdo al CPE score.
- En pacientes con TNC leve/moderado estable tras optimización del TAR (CV indetectable en plasma y LCR): 6-12 meses

### ***Recomendaciones***

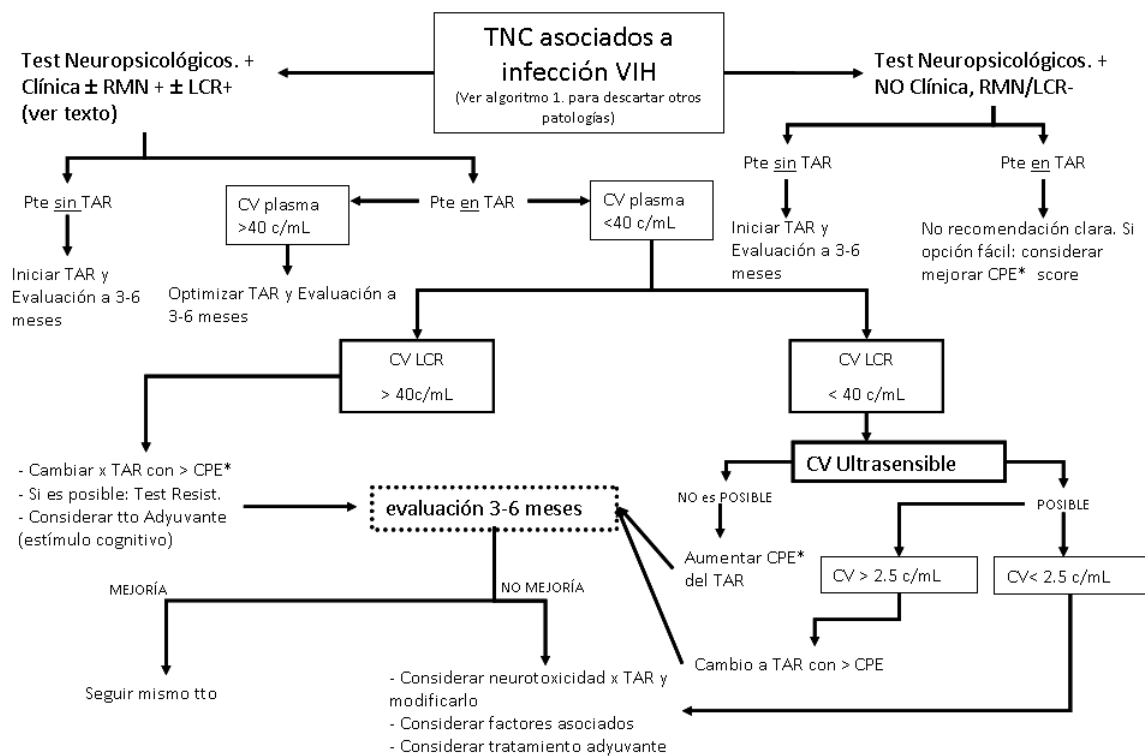
1. En el seguimiento de un HAND, se recomienda hacer una evaluación del paciente con una batería completa de pruebas. Si no fuera posible, utilizar método de screening **(B-II)**
2. Se recomienda realizar seguimiento con la siguiente periodicidad: cada 3-6 o 6-12 meses, dependiendo de la situación del paciente **(B-III)**

## 8. ALGORITMOS

### 8.1. ALGORITMO 1. Algoritmo de detección y evaluación de trastornos neurocognitivos en pacientes VIH.



**8.2. ALGORITMO 2. Algoritmo de tratamiento y seguimiento de los trastornos neurocognitivos en pacientes infectados por el VIH.**



\* CPE score: score de penetrabilidad de fármacos ARV en LCR (Letendre 2010)



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- <sup>1</sup> Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS*. 1997;11:1731-8.
- <sup>2</sup> Sacktor N, McDermott MP, Marder K, Schifitto G, Selnes OA, McArthur JC, et al. HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. *J Neurovirol*. 2002;8:136-42.
- <sup>3</sup> 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.
- <sup>4</sup> Clifford DB. HIV-associated neurocognitive disease continues in the antiretroviral era. *Top HIV Med*. 2008;16:94-8.
- <sup>5</sup> Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, 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.
- <sup>6</sup> Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med*. 2011;19:137-42.
- <sup>7</sup> Review. 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
- <sup>8</sup> Eggers C, Hertogs K, Stürenburg HJ, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Delayed central nervous system virus suppression during highly active antiretroviral therapy is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor central nervous system drug penetration. *AIDS*. 2003;17:1897-906.
- <sup>9</sup> Seignyn JJ, Albert SM, McDermott MP, McArthur JC, Sacktor N, Conant K, et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. *Neurology*. 2004;63:2084-90.
- <sup>10</sup> 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
- <sup>11</sup> Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, Decosterd L, Fierz W, Klimkait T, et al. The role of compartment penetration in PI-monotherapy: the Atazanavir-Ritonavir Monomaintenance (ATARITMO) Trial. *AIDS*. 2007;21:1309-15
- <sup>12</sup> Hammarlund-Udenaes M, Fridén M, Syvänen S, Gupta A. On the rate and extent of drug delivery to the brain. *Pharm Res*. 2008;25:1737-50.
- <sup>13</sup> Alan Winston , Lucy Garvey Clinical implications of antiretroviral pharmacokinetics and pharmacodynamics in the CNS HIV Therapy. 2009,3:361-367.
- <sup>14</sup> Strazielle N, Ghersi-Egea JF. Factors affecting delivery of antiviral drugs to the brain. *Rev Med Virol*. 2005;15:105-33.
- <sup>15</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000860/WC500037405.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000860/WC500037405.pdf)
- <sup>16</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000811/WC500022190.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000811/WC500022190.pdf)
- <sup>17</sup> Varatharajan L, Thomas SA. The transport of anti-HIV drugs across blood-CNS interfaces: summary of current knowledge and recommendations for further research. *Antiviral Res*. 2009; 82:A99-109.
- <sup>18</sup> Johanson CE, Duncan JA 3rd, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2008; 5:10.

- 
- <sup>19</sup> van Praag RM, van Weert EC, van Heeswijk RP, Zhou XJ, Sommadossi JP, Jurriaans S, et al. Stable concentrations of zidovudine, stavudine, lamivudine, abacavir, and nevirapine in serum and cerebrospinal fluid during 2 years of therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46:896-9.
- <sup>20</sup> Capparelli EV, Letendre SL, Ellis RJ, Patel P, Holland D, McCutchan JA. Population pharmacokinetics of abacavir in plasma and cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2504-6.
- <sup>21</sup> Calcagno A, Bonora S, Simiele M, Rostagno R, Tettoni MC, Bonasso M, et al. Tenofovir and emtricitabine cerebrospinal fluid-to-plasma ratios correlate to the extent of blood-brainbarrier damage. *AIDS.* 2011 Jul 17;25(11):1437-9.
- <sup>22</sup> Foudraine NA, Hoetelmans RM, Lange JM, de Wolf F, van Benthem BH, Maas JJ, et al. Cerebrospinal-fluid HIV-1 RNA and drug concentrations after treatment with lamivudine plus zidovudine or stavudine. *Lancet.* 1998;351:1547-51
- <sup>23</sup> Best BM, Letendre SL, Koopmans P, Rossi SS, Clifford DB, Collier AC, et al. Low cerebrospinal fluid concentrations of the nucleotide HIV reverse transcriptase inhibitor, tenofovir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59:376-81.
- <sup>24</sup> Best BM, Koopmans PP, Letendre SL, Capparelli EV, Rossi SS, Clifford DB, et al. Efavirenz concentrations in CSF exceed IC50 for wild-type HIV. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:354-7.
- <sup>25</sup> Tashima KT, Caliendo AM, Ahmad M, Gormley JM, Fiske WD, Brennan JM et al. Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) suppression and efavirenz drug concentrations in HIV-1-infected patients receiving combination therapy. *J Infect Dis.* 1999 ;180:862-4.
- <sup>26</sup> Tiraboschi JM, Niubo J, Vila A, Perez-Pujol S, Podzamczar D. Etravirine concentrations in CSF in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Feb 22. [Epub ahead of print]
- <sup>27</sup> Capparelli EV, Holland D, Okamoto C, Gragg B, Durelle J, Marquie-Beck J, et al. Lopinavir concentrations in cerebrospinal fluid exceed the 50% inhibitory concentration for HIV. *AIDS.* 2005;19:949-52
- <sup>28</sup> Best BM, Letendre SL, Brigid E, Clifford DB, Collier AC, Gelman BB, et al. Low atazanavir concentrations in cerebrospinal fluid. *AIDS.* 2009;23:83-7.
- <sup>29</sup> Yilmaz A, Izadkhashti A, Price RW, Mallon PW, De Meulder M, Timmerman P, et al. Darunavir concentrations in cerebrospinal fluid and blood in HIV-1-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009;25:457-61.
- <sup>30</sup> Croteau D, Letendre S, Best BM, Rossi SS, Ellis RJ, Clifford DB, et al. Therapeutic amprenavir concentrations in cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(4):1985-9
- <sup>31</sup> Calcagno A, Yilmaz A, Cusato J, Simiele M, Bertucci R, Siccardi M, et al. Determinants of darunavir cerebrospinal fluid concentrations: impact of once-daily dosing and pharmacogenetics. *AIDS.* 2012 May 3. [Epub ahead of print]
- <sup>32</sup> Yilmaz A, Watson V, Else L, Gisslèn M. Cerebrospinal fluid maraviroc concentrations in HIV-1 infected patients. *AIDS.* 2009;23:2537-40.
- <sup>33</sup> Tiraboschi JM, Niubo J, Curto J, Podzamczar D. Maraviroc concentrations in cerebrospinal fluid in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:606-9.
- <sup>34</sup> Croteau D, Best BM, Letendre S, Rossi SS, Ellis RJ, Clifford DB, et al. Lower than expected maraviroc concentrations in cerebrospinal fluid exceed the wild-type CC chemokine receptor 5-tropic HIV-1 50% inhibitory concentration. *AIDS.* 2012;26:890-893
- <sup>35</sup> Croteau D, Letendre S, Best BM, Ellis RJ, Breidinger S, Clifford D, et al. Total raltegravir concentrations in cerebrospinal fluid exceed the 50-percent inhibitory concentration for wild-type HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:5156-60.
- <sup>36</sup> Yilmaz A, Gisslèn M, Spudich S, Lee E, Jayewardene A, Aweeka F, et al. Raltegravir cerebrospinal fluid concentrations in HIV-1 infection. *PLoS One.* 2009;4:e6877.
- <sup>37</sup> 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.

- 
- <sup>38</sup> Letendre SL, Ellis RJ, Ances BM, McCutchan JA. Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med.* 2010;18:45-55
- <sup>39</sup> Letendre S, FitzSimons C, Ellis R, Clifford D, Collier A, Gelman B, et al. Correlates of CSF Viral Loads in 1,221 Volunteers of the CHARTER Cohort. (Abstract 172). 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) February 16-19, 2010 San Francisco, CA
- <sup>40</sup> Letendre S, McClemon D, Ellis R, Muñoz-Moreno J, Way L, et al. Persistent HIV in the Central Nervous System during Treatment is Associated with Worse ART Penetration and Cognitive Impairment. (Abstract 484b) 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). February 8-11, 2009; Montreal, Canada
- <sup>41</sup> Tozzi V, Balestra P, Salvatori MF, Vlassi C, et al. Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52:56-63.
- <sup>42</sup> Smurzynski M, Wu K, Letendre S, Robertson K, Bosch RJ, et al. Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. *AIDS.* 2011;25:357-65.
- <sup>43</sup> Cysique LA, Vaida F, Letendre S, Gibson S, Cherner M, Woods SP, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology.* 2009;73:342-8.
- <sup>44</sup> Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, Letendre S, Evans S, Henry K, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS.* 2009;23:1359-66.
- <sup>45</sup> Robertson KR, Su Z, Margolis DM, Krambrink A, Havlir DV, Evans S, et al. Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology.* 2010;74:1260-6.
- <sup>46</sup> Valcour V, Yee P, Williams AE, Shiramizu B, Watters M, Selnes O, Paul R, Shikuma C, Sacktor N. Lowest ever CD4 lymphocyte count (CD4 nadir) as a predictor of current cognitive and neurological status in human immunodeficiency virus type 1 infection--The Hawaii Aging with HIV Cohort. *J Neurovirol.* 2006 Oct;12(5):387-91.
- <sup>47</sup> Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Prats A, Negredo E, Garolera M, Pérez-Álvarez N, Moltó J, Gómez G, Clotet B. Nadir CD4 Cell Count Predicts Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24(10): 1301-1307.
- <sup>48</sup> Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D, Collier AC, Gelman B, McArthur J, Morgello S, McCutchan JA, Grant I; CHARTER Group. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2011 Sep 10; 25(14): 1747-51.
- <sup>49</sup> Marcotte TD, Deutsch R, McCutchan JA, Moore DJ, Letendre S, Ellis RJ, Wallace MR, Heaton RK, Grant I; San Diego HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. Prediction of incident neurocognitive impairment by plasma HIV RNA and CD4 levels early after HIV seroconversion. *Arch Neurol.* 2003 Oct;60(10):1406-12.
- <sup>50</sup> McCrossan M, Marsden M, Carnie FW, et al. An immune control model for viral replication in the CNS during presymptomatic HIV infection. *Brain* 2006; 129: 503-16.
- <sup>51</sup> Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents (DHHS), March 2012: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- <sup>52</sup> Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Prats A, Ferrer MJ, Negredo E, Pérez-Álvarez N, Moltó J, Gómez G, Garolera M, Clotet B. Interruptions of antiretroviral therapy in HIV infection: are they detrimental to neurocognitive functioning? *J Neurovirol* 2010; 16(3): 208-18.
- <sup>53</sup> Follstaedt SC, Barber SA, Zink MC. Mechanisms of minocycline-induced suppression of simian immunodeficiency virus encephalitis: inhibition of apoptosis signal-regulating kinase 1. *J Neurovirol* 2008;14:376-388.
- <sup>54</sup> Sacktor N, Miyahara S, Deng L, et al. Minocycline treatment for HIV-associated cognitive impairment: results from a randomized trial. 18<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2011. Abstrat 421.

- 
- <sup>55</sup> Schifitto G, Navia BA, Yiannoutsos CT, et al. Memantine and HIV-associated cognitive impairment: a neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS* 2007;21:1877-86.
- <sup>56</sup> Zhao Y, Navia BA, Marra CM, et al. Memantine for AIDS dementia complex: open-label report of ACTG 301. *HIV Clin Trials*. 2010;11:59-67
- <sup>57</sup> Sacktor N, Schifitto G, McDermott MP, et al. Transdermal selegiline in HIV-associated cognitive impairment: pilot, placebo-controlled study. *Neurology*. 2000;54:233-5.
- <sup>58</sup> Schifitto G, Zhang J, Evans SR, Sacktor et al. A multicenter trial of selegiline transdermal system for HIV-associated cognitive impairment. *Neurology* 2007;69:1314–1321
- <sup>59</sup> Evans SR, Yeh TM, Sacktor N, et al. Selegiline transdermal system (STS) for HIV-associated cognitive impairment: open-label report of ACTG 5090. *HIV Clin Trials* 2007;8:437-46.
- <sup>60</sup> Schifitto G, Yiannoutsos CT, Ernst T, et al. Selegiline and oxidative stress in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology*. 2009;73:1975-81
- <sup>61</sup> Manji, HK, Moore GJ, and Chen G. Lithium at 50: Have the neuroprotective effects of this unique cation been overlooked? *Biol. Psychiatry* 1999;46: 929–940.
- <sup>62</sup> Everall IP, Bell C, Mallory M, et al. Lithium ameliorates HIV-gp120-mediated neurotoxicity. *Mol Cell Neurosci*. 2002;21:493-501.
- <sup>63</sup> Letendre SL, Woods SP, Ellis RJ, et al. Lithium improves HIV-associated neurocognitive impairment. *AIDS* 2006;20(14):1885-8.
- <sup>64</sup> Schifitto G, Zhong J, Gill D, et al. Lithium therapy for human immunodeficiency virus type 1-associated neurocognitive impairment. *J Neurovirol*. 2009;15:176-86.
- <sup>65</sup> Schifitto G, Peterson DR, Zhong J, et al. impairment: A first report Valproic acid adjunctive therapy for HIV-associated cognitive. *Neurology* 2006;66:919-921.
- <sup>66</sup> Digicaylioglu M, Kaul M, Fletcher L, Downen R, Lipton SA. Erythropoietin protects cerebrocortical neurons from HIV-1/gp120-induced damage. *Neuroreport*. 2004;15:761-3
- <sup>67</sup> Eggert D, Dash PK, Gorantla S, et al. Neuroprotective Activities of CEP-1347 in Models of NeuroAIDS. *J Immunol* 2010; 184: 746–756.
- <sup>68</sup> Thomas AG, Bodner A, Ghadge G, Roos RP, Slusher BS. GCP II inhibition rescues neurons from gp120IIIB-induced neurotoxicity. *J Neurovirol*. 2009;15:449-57.
- <sup>69</sup> Clifford DB, McArthur JC, Schifitto G, et al. A randomized clinical trial of CPI-1189 for HIV-associated cognitive-motor impairment. *Neurology* 2002;59:1568-73.
- <sup>70</sup> Navia BA, Dafni U, Simpson D, et al. A phase I/II trial of nimodipine for HIV-related neurologic complications. *Neurology* 1998;51:221-8.
- <sup>71</sup> Letendre S, Marquie-Beck J, et al. Clinical evidence of antiviral activity of serotonin reuptake inhibitors and HMG-CoA reductase inhibitors in the central nervous system. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2007. Abstract 384.
- <sup>72</sup> Bridge TP, Heseltine PN, Parker ES, et al. Results of extended peptide T administration in AIDS and ARC patients. *Psychopharmacol Bull* 1991;27(3):237-245.
- <sup>73</sup> Heseltine PN, Goodkin K, Atkinson JH, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of peptide T for HIV-associated cognitive impairment. *Arch Neurol*. 1998;55(1):41-51.
- <sup>74</sup> Van Dyck CH, McMahon TJ, Rosen MI, et al. Sustained-release methylphenidate for cognitive impairment in HIV-1-infected drug abusers: a pilot study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9(1):29-36.
- <sup>75</sup> Klein JA, Jones TA. Principles of Experience-Dependent Neural Plasticity: Implications for Rehabilitation After Brain Damage. *J Speech Lang Hear Res* 2008; 51: S225–S239.
- <sup>76</sup> Etgen T, Sander D, Bickel H, Forstl H: Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(44): 743–50.
- <sup>77</sup> Plassman BL, Williams JW Jr, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med*. 2010 Aug 3;153(3):182-93.

- 
- <sup>78</sup> Launer LJ, Masaki K, Petrovich H et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: the Honolulu- Asia Aging Study. *JAMA* 1995;274:1846-1851.
- <sup>79</sup> Haag MDM, Hofman A, Koustaal PJ, Breteler MMB, Stricker BHC. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology* 2009; 72: 1727- 34.
- <sup>80</sup> Wright EJ, Grund B, Robertson K et al. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology* 2010; 75: 864-873.
- <sup>81</sup> Bosch J, Yusuf S, Pogue et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002; 324: 699-702.
- <sup>82</sup> Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. The PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069- 1075.
- <sup>83</sup> McGuinness B, Todd S, Passmor B, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD004034.
- <sup>84</sup> Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder- Frederick LA et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28: 71-77.
- <sup>85</sup> Valcour VG, Sacktor NC, Paul RH, et al. Insulin Resistance Is Associated With Cognition Among HIV-1-Infected Patients: The Hawaii Aging With HIV Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(4):405-410
- <sup>86</sup> Valcour VG, Maki P, Bacchetti P et al. Insulin Resistance and Cognition Among HIV-Infected and HIV-Uninfected Adult Women: The Women's Interagency HIV Study. ahead of print. doi:10.1089/aid.2011.0159).
- <sup>87</sup> Allen McCutchan, J Marquie-Beck, S Letendre et al. Contributions of Metabolic Syndrome to Neurocognitive Impairment. *CROI* 2009, Abstract 458.
- <sup>88</sup> Areosa Sastre A, Grimley Evans J. Efecto del tratamiento de la diabetes mellitus tipo II en el desarrollo de la deficiencia cognitiva y la demencia. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- <sup>89</sup> Kivipelto M, Helkala EI, Laakso MP et al. Apolipoprotein E4 allele. Elevated midlife total cholesterol level and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2002; 137: 149-155.
- <sup>90</sup> Mc Guinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. . *Estatinas para la prevención de la demencia (Revision Cochrane traducida)*. En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- <sup>91</sup> Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;35:440-446.
- <sup>92</sup> Valerie Byrnes, Anne Miller, Damien Lowry et al. Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition. *Journal of Hepatology* 2012; 56; 549-556.
- <sup>93</sup> Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry*. 2001;158:725-30.
- <sup>94</sup> Burt DB, Zembar MJ, Niederehe G. Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychological Bulletin*, 1995; 117: 285-305.
- <sup>95</sup> Cassens G, Wolfe L, Zola M. The neuropsychology of depressions. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1990; 2: 202-213.
- <sup>96</sup> Cysique LA, Deutsch R, Atkinson JH, Young C, Marcotte TD, Dawson L, et al. Incident major depression does not affect neuropsychological functioning in HIV-infected men. *Journal of International Neuropsychological Society*, 2007;13(1), 1-11.
- <sup>97</sup> Bragança M, Palha A. Depression and neurocognitive performance in Portuguese patients infected with HIV. *AIDS Behav*. 2011 Nov;15(8):1879-87.
- <sup>98</sup> Vance DE, Eagerton G, Harnish B, McKie P, Fazeli PL. Cognitive prescriptions. *J Gerontol Nurs*. 2011 Apr;37(4):22-9.

- 
- <sup>99</sup> Lee Y, Back JH, Kim J, Kim SH, Na DL, Cheong HK, Hong CH, Kim YG. Systematic review of health behavioral risks and cognitive health in older adults. *Int Psychogeriatr*. 2010 Mar;22(2):174-87. Epub 2009 Nov 3.
- <sup>100</sup> Fearnt C, Samieri C, Barberger-Gateau P: Mediterranean diet and cognitive function in older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 14–8.
- <sup>101</sup> Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, et al.: Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009; 66: 216–25.
- <sup>102</sup> Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD Ácidos grasos omega 3 para la prevención de la demencia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
- <sup>103</sup> Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al.: Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2010; 269: 107–17.
- <sup>104</sup> Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, Browndyke JN, Sherwood A. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med*. 2010 Apr;72(3):239-52.
- <sup>105</sup> Stein L, Hechler D, Jessen AB, Neumann K, Jessen H, Beneke R. Sports behaviour among HIV-infected versus non-infected individuals in a Berlin cohort. *Int J STD AIDS*. 2012 Jan;23(1):25-9.
- <sup>106</sup> Nixon S, O'Brien K, Glazier RH, Tynan AM. Intervenciones con ejercicios aeróbicos para adultos con VIH/SIDA (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- <sup>107</sup> Kåreholt I, Lennartsson C, Gatz M, Parker MG. Baseline leisure time activity and cognition more than two decades later. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Jan;26(1):65-74.
- <sup>108</sup> Stern C, Munn Z. Cognitive leisure activities and their role in preventing dementia: a systematic review. *Int J Evid Based Healthc*. 2010 Mar;8(1):2-17.
- <sup>109</sup> Sapolsky RM. Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: relevance to aging. *Exp. Gerontol*. 1999; 34 (6), 721–732.
- <sup>110</sup> Griffin KW, Rabkin JG. Psychological distress in people with HIV/AIDS: prevalence rates and methodological issues. *AIDS Behav* 1997;12:9–42.
- <sup>111</sup> Catz S, Gore-Felton C, McClure JB. Psychological distress among minority and low-income women living with HIV. *Behav Med* 2002;28:53–60.
- <sup>112</sup> Brown JL, Venable PA. Cognitive-behavioral stress management interventions for persons living with HIV: a review and critique of the literature. *Ann Behav Med*. 2008 Feb;35(1):26-40.
- <sup>113</sup> Duncan LG, Moskowitz JT, Neilands TB et al. Mindfulness-based stress reduction for HIV treatment side effects: a randomized, wait-list controlled trial. *J Pain Symptom Manag* 2012; 43: 161-171.
- <sup>114</sup> Albert SM, Weber CM, Todak G, Polanco C, Clouse R, McElhiney M, et al. An observed performance test of medication management ability in HIV: relation to neuropsychological status and medication adherence outcomes. *AIDS and Behavior* 1999;3(2):121–128.
- <sup>115</sup> Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, Castellon SA, Durvasula RS, Lam MN, et al. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS* 2004;18(Suppl 1):S19–25.
- <sup>116</sup> Ettenhofer ML, Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula R, Ullman J, Lam M, et al. Aging, neurocognition, and medication adherence in HIV infection. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2009.
- <sup>117</sup> Graves AB, Van Duijn CM, Chandra T et al. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case- control studies. *Int J Epidemiol* 1991; 20(Suppl 2): S48-S57.
- <sup>118</sup> Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearny R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta- analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 367-378.
- <sup>119</sup> Wojna V, Robles L, Skolasky RL. Associations of cigarette smoking with viral immune and cognitive function in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Neuroviro* 2007;13:561-8.
- <sup>120</sup> Kim JW, Lee DY, Lee BC, Jung MH, Kim H, Choi YS, Choi IG. Alcohol and cognition in the elderly: a review. *Psychiatry Investig*. 2012 Mar;9(1):8-16.

- 
- <sup>121</sup> Martin-Thormeyer EM, Paul RH. Drug abuse and hepatitis C infection as comorbid features of HIV associated neurocognitive disorder: neurocognitive and neuroimaging features. *Neuropsychol Rev.* 2009 Jun;19(2):215-31.
- <sup>122</sup> Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorder: pathophysiology in relation to drug addiction. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Feb;1187:122-8. Review.
- <sup>123</sup> Byrd DA, Fellows RP, Morgello S, Franklin D, Heaton RK, Deutsch R, Atkinson JH, Clifford DB, Collier AC, Marra CM, Gelman B, McCutchan JA, Duarte NA, Simpson DM, McArthur J, Grant I; CHARTER Group. Neurocognitive impact of substance use in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Oct 1;58(2):154-62.
- <sup>124</sup> Cicerone KD, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011 Apr;92(4):519-30. Review.
- <sup>125</sup> Rohling ML, Faust ME, Beverly B, Demakis G. Effectiveness of Cognitive Rehabilitation Following Acquired Brain Injury: A Meta-Analytic Re-Examination of Cicerone et al.'s (2000, 2005) Systematic Reviews. *Neuropsychology* 2009; 23:20-39.
- <sup>126</sup> McGurk SR, Twamley EW, Sitzler DI, McHugo GJ, Mueser KT. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1791-802..
- <sup>127</sup> Dickinson D, et al. A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010; 167:170-180.
- <sup>128</sup> Cavallaro R, et al. Computer-aided neurocognitive remediation as an enhancing strategy for schizophrenia rehabilitation. *Psychiatry Res* 2009; 169:191-196.
- <sup>129</sup> Yu F, et al. Cognitive Training for Early-Stage Alzheimer's disease and Dementia. *J Gerontol Nurs* 2009; 35:3-29.
- <sup>130</sup> Jean L, Bergeron ME, Thivierge S, Simard M. Cognitive intervention programmes for individuals with mild cognitive impairment: systematic review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18:281-.
- <sup>131</sup> Faucounau V, Wu YH, Boulay M, De Rotrou J, Rigaud AS. Cognitive intervention programmes on patients affected by Mild Cognitive Impairment: a promising intervention tool for MCI? *J Nutr Health Aging* 2010; 14:31-35.
- <sup>132</sup> Smith GE, Housen P, Yaffe K, Ruff R, Kennison RF, Mahncke HW, Zelinski EM. A cognitive training program based on principles of brain plasticity: results from the Improvement in Memory with Plasticity-based Adaptive Cognitive Training (IMPACT) study. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Apr;57(4):594-603.
- <sup>133</sup> Lustig C, Shah P, Seidler R, Reuter-Lorenz PA. Aging, training, and the brain: a review and future directions. *Neuropsychol Rev.* 2009 Dec;19(4):504-22. Review.
- <sup>134</sup> Martin M, Clare L, Altgassen AM, Cameron MH, Zehnder F. Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jan 19;(1):CD006220. Review.
- <sup>135</sup> Boivin MJ, Busman RA, Parikh SM, Bangirana P, Page CF, Opoka RO, Giordani B. A pilot study of the neuropsychological benefits of computerized cognitive rehabilitation in Ugandan children with HIV. *Neuropsychology.* 2010 Sep;24(5):667.
- <sup>136</sup> Becker JT, Dew MA, Aizenstein HJ, Lopez OL, Morrow L, Saxton J, Tárraga L. A pilot study of the effects of internet-based cognitive stimulation on neuropsychological function in HIV disease. *Disabil Rehabil.* 2012 Mar 30. [Epub ahead of print].
- <sup>137</sup> Muñoz-Moreno, JA., Fumaz, CR., Ferrer, MJ., Avila, R., Prats, A., Guillamon, N., Negro, E., Garolera, M., Clotet, B. Benefits of a Cognitive Rehabilitation Program on Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients. Preliminary Findings. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2007, 13 (1), Supplement S1: 19.
- <sup>138</sup> Rourke SB, Seta T, Rueda S et al. Cognitive rehabilitation in HIV/AIDS: a case study demonstrating the benefits of the Brain Fitness Program. Poster presentation at Canadian Association of HIV Research (CAHR) Conference, 2009.
- <sup>139</sup> Guideline for Alzheimer's Disease management. California workgroup on Guidelines for Alzheimer's Disease Management. Final Report 2008. Disponible en: <http://caalz.org/guidelines.htm>.
- <sup>140</sup> Cummings JL, Frank JC, Cherry D et al. Guidelines for Managing Alzheimer's Disease: Part II. Treatment. *Am Fam Physician* 2002; 65: 2525- 2534.

---

<sup>141</sup> New York State Department of Health. Cognitive disorders and HIV/AIDS: HIV-associated dementia and delirium. New York (NY): New York State Department of Health; 2007 Sep. 12. Disponible en: <http://guideline.gov/content.aspx?id=12561>.

<sup>142</sup> AETC Guidelines. HIV-Associated Dementia and Other Neurocognitive Disorders . Disponible en: [http://www.aids-ed.org/aidsetc?page=cg-802\\_dementia#S5X](http://www.aids-ed.org/aidsetc?page=cg-802_dementia#S5X)

<sup>143</sup> Tozzi, V., Balestra, P., Galgani, S, et al. Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1 associated neurocognitive impairment. AIDS 1999, 13, 1889–1897.

<sup>144</sup> Sacktor, N. C., Bacellar, H., Hoover, et al. Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. J Neuroviro, 1996; 2, 404–410.

<sup>145</sup> Suarez, S., Baril, L., Stankoff, B., et al. Outcome of patients with HIV-1 related cognitive impairment on highly active antiretroviral therapy. AIDS 2001; 15: 192–200.



## **9. AGRADECIMIENTOS**

*Agradecemos sinceramente la colaboración de Nerea Rozas de la Unidad VIH del Hospital Universitari de Bellvitge en la ayuda de la confección del manuscrito.*

## 10. ANEXO

### Brief NeuroCognitive Screen (BNCS) (Ellis et al, J Neurovirol, 2005)

#### - BREVES INSTRUCCIONES:

##### 1) TMT-A:

*“En esta hoja hay una serie de números. Su tarea consistirá en unirlos con una línea, por orden, lo más rápido que pueda. Debe comenzar por el círculo que contiene el número 1 y dibujar una línea que una el 1 con el número 2 y éste con el número 3, y así hasta que llegue al círculo que pone final. Dibuje las líneas tan rápido como pueda y procure no levantar el lápiz del papel.”*

*Primero se hará el ejemplo, y luego la prueba.*

*Se contabilizará el tiempo en completar la prueba (**segundos**).*

##### 2) TMT-B:

*“Esta vez quiero que haga algo diferente. Debajo verá un conjunto de letras y números. Su tarea consistirá en unir los números de menor a mayor, y las letras por orden alfabético, siempre de forma alternativa. De manera que una el 1 con la A, el 2 dos con la B, y así sucesivamente. Dibuje las líneas tan rápido como pueda y procure no levantar el lápiz del papel”.*

*Primero se hará el ejemplo, y luego la prueba.*

*Se contabilizará el tiempo en completar la prueba (**segundos**).*

##### 3) Digit Symbol (WAIS-III):

*“En la siguiente tabla hay unos números con unos dibujos. Como puede ver, a cada número le corresponde un símbolo. Por tanto, esta tarea consistirá en dibujar en la casilla de debajo de cada número el símbolo que le corresponde.*

*Primero se realizará el ejemplo, respondiendo las dudas que surjan.*

*“Muy bien, pues ahora se trata de hacer lo mismo intentando cumplimentar tantos números como pueda. Yo le avisaré cuando se acabe el tiempo disponible.”*

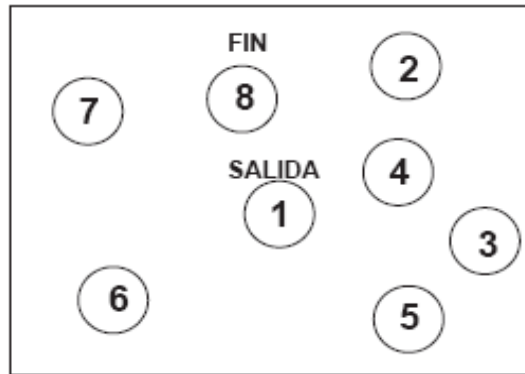
*Se dispone de **2 minutos** para realizar la tarea.*

*Se contabilizará el **número de símbolos completados correctamente**. Es muy importante comprobar el número de símbolos que han sido completados de forma correcta. Si no se corresponden, no deben contabilizar.*

- PRUEBAS (3):

1) Trail Making Test - Part A (TMT-A):

EJEMPLO:



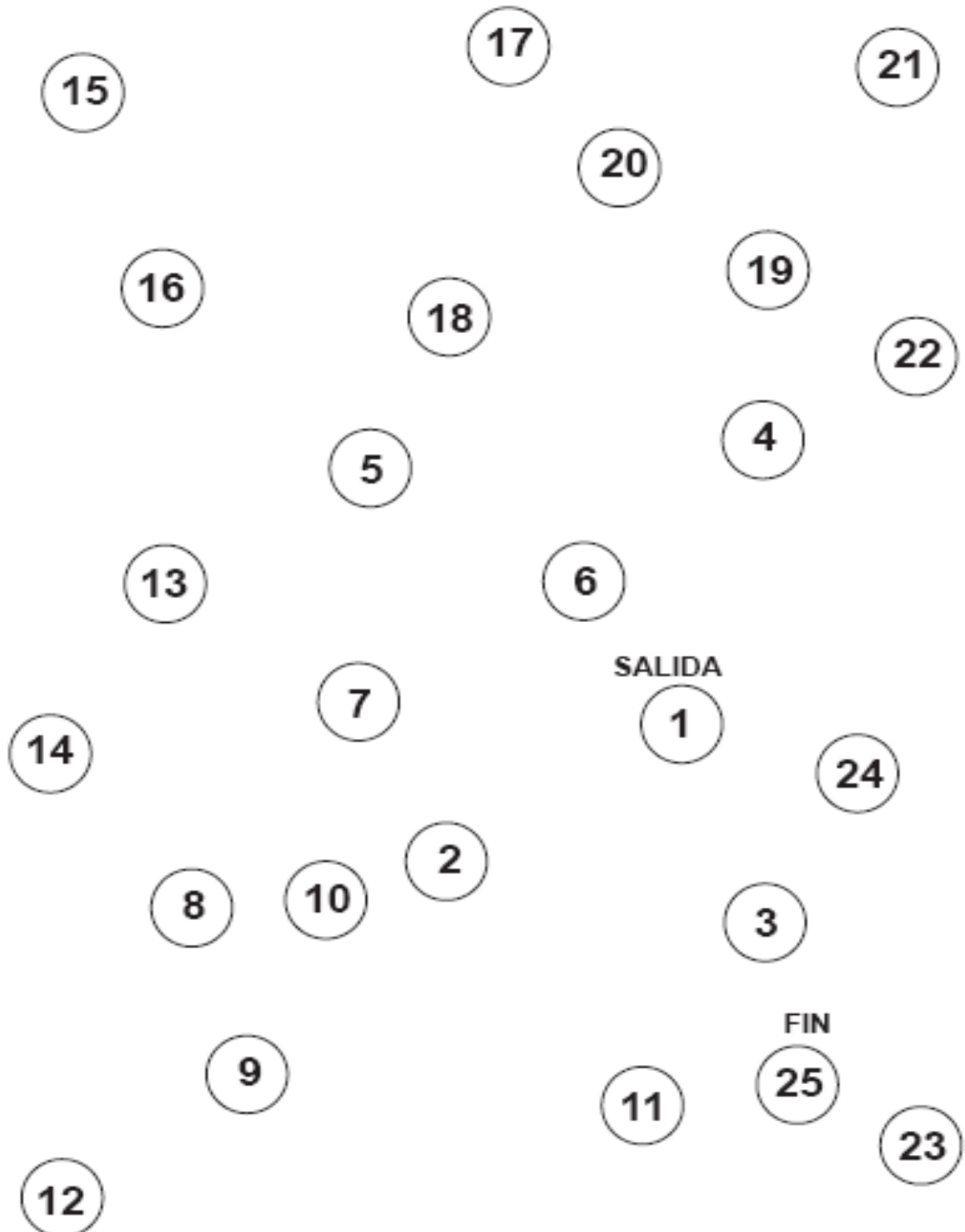
**PRUEBA:**

**Nombre y apellidos:**

**Evaluador:**

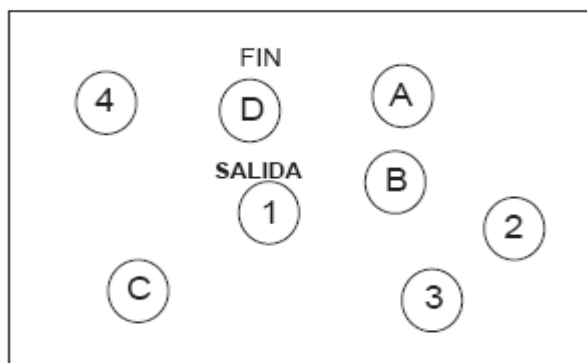
**Fecha:**

**Tiempo de realización:**



## 2) Trail Making Test - Part B (TMT-B):

EJEMPLO:



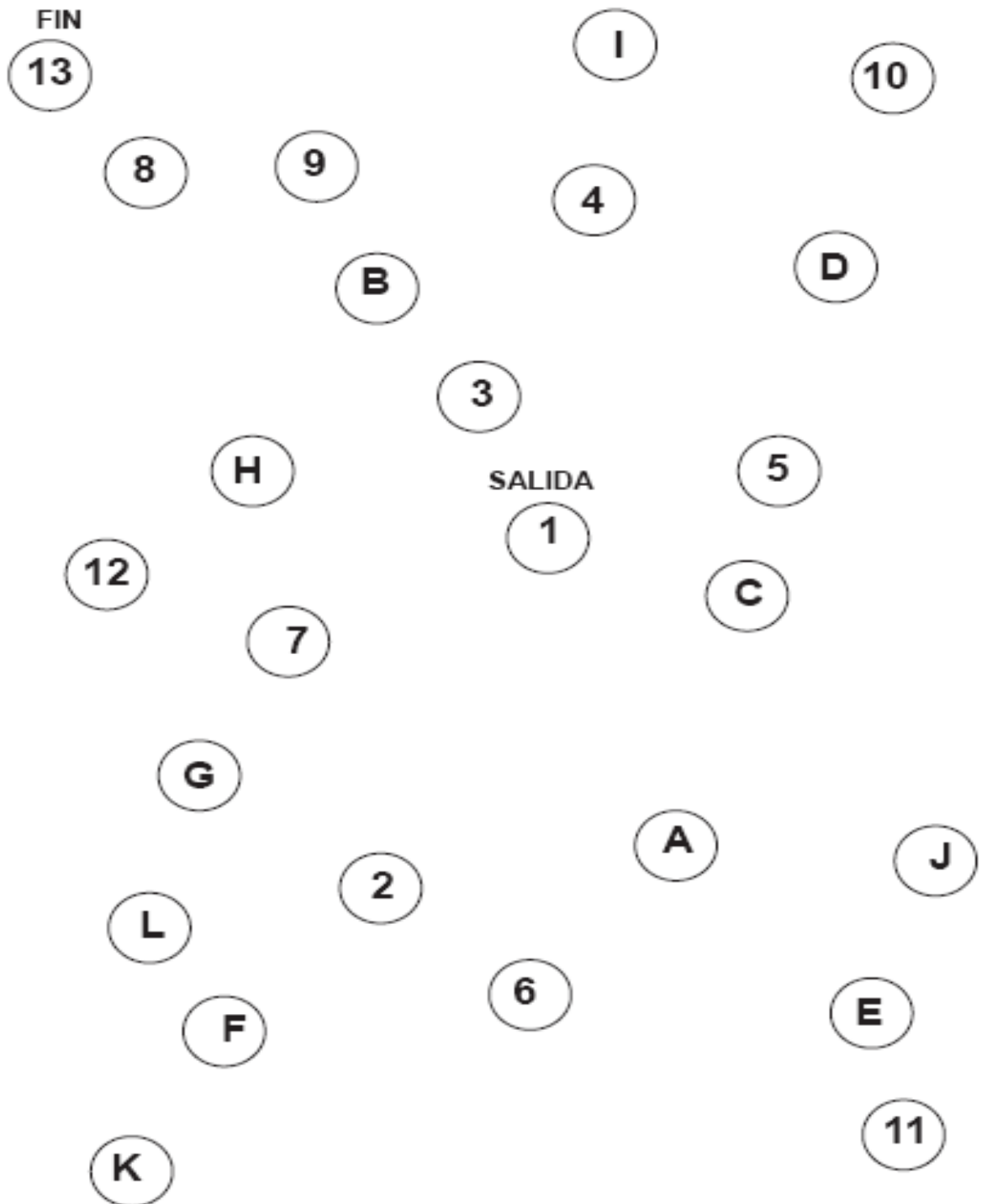
PRUEBA:

Nombre y apellidos:

Evaluador:

Fecha:

Tiempo de realización:



3) Digit Symbol Test (WAIS-III):

EJEMPLO:

1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	⊥	⊃	⊂	⊔	○	∧	×	=

*2 minutos*

**Ejemplos**

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4
⊂	—	⊃	∧	⊥	×	⊥	—	⊃	⊥	—	⊂	⊥	⊃	⊔	⊥	⊃	—	⊂	—

5	6	3	1	4	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3
⊔	○	⊃	—	⊂	—	⊔	⊥	∧	○	⊃	⊔	∧	⊥	×	⊔	⊂	○	⊃	—

7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	6	2	5	1	9	2	8	3	7	4
∧	⊥	×	—	=	⊔	×	⊂	∧	⊃	○	⊥	⊔	—	=	⊥	×	⊃	∧	⊂

6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	9	2	8	1	7
○	⊔	=	⊂	×	⊃	∧	⊥	○	—	⊔	⊂	○	⊃	∧	=	⊥	×	—	∧

9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6
=	⊂	○	×	⊔	=	∧	—	×	⊔	⊥	=	⊂	×						

2	7	3	6	5	1	9	8	4	5	7	3	1	4	8	7	9	1	4	5

7	1	8	2	9	3	6	7	2	8	5	2	3	1	4	8	4	2	7	6

Simulated item similar to those found in the Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition (WAIS-3).

Copyright © 1997 NCS Pearson, INC. Reproduced with permission. All rights reserved.

## - BAREMOS DE PUNTUACIÓN

*Tabla de screening para población española del test Brief NeuroCognitive Screen (BNCS)<sup>1</sup>.*

### TMT -Parte A

Edad <sup>2</sup>	25-54 años		55-80 años
	Nivel escolaridad	0-12 años	>12 años
Puntuaciones (tiempo)	>41''	>34''	>79''

### TMT - Parte B

Edad <sup>2</sup>	25-54 años		55-80 años
	Nivel escolaridad	0-12 años	>12 años
Puntuaciones (tiempo)	>104''	>72''	>179''

### DIGIT SYMBOL (WAIS-III)

Nivel escolaridad <sup>3</sup>	16-19 años	20-24 años	25-34 años	35-54 años	55-69 años	+70 años
	Puntuaciones (símbolos)	<58	<62	<57	<37	<20

Todas las puntuaciones son puntuaciones directas.

Abreviaturas: TMT-A, Trail Making Test - Part A; TMT-B, Trail Making Test - Part B; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale - Version III.

<sup>1</sup>Ellis RJ, Evans SR, Clifford DB, Moo LR, McArthur JC, Collier AC, Benson C, Bosch R, Simpson D, Yiannoutsos CT, Yang Y, Robertson K; Neurological AIDS Research Consortium; AIDS Clinical Trials Group Study Teams A5001 and A362. Clinical validation of the NeuroScreen. *J Neurovirol.* 2005 Dec;11(6):503-11.

<sup>2</sup>Periañez JA, Rios-Lago M, Rodríguez-Sánchez JM, et al. Trail Making test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: Sample comparisons and normative data. *Arch Clin Neuropsychol* 2007; 22 (4): 433-477.

<sup>3</sup>Datos normativos extraídos del manual WAIS-III (TEA ediciones ©) tipificados en España entre 1997 y 1998. La muestra se compuso de 1.369 sujetos de entre 16 y 94 años de edad, procedentes de todas las regiones españolas.