

**DETERIORO NEUROCOGNITIVO Y
FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES
CON INFECCIÓN POR ELVIH**



**MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES
INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL**

CURSO ACADÉMICO 2015/2016

ALUMNO/A: Ángela Santo Manresa

TUTOR/A ACADÉMICO: Enrique Bernal Morell

RESUMEN

Objetivos: Analizar la prevalencia de deterioro cognitivo en una cohorte de pacientes con infección por VIH, en tratamiento antirretroviral estable, utilizando la escala neurocognitiva de Montreal (MoCA) y evaluar los factores asociados.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal y descriptivo con componentes analíticos realizado en las consultas externas de Enfermedades Infecciosas del Hospital Reina Sofía en pacientes con infección por VIH que recibieran TAR estable y menores de 60 años. Se utilizó la escala MoCA para evaluar la presencia de deterioro (puntuación < 26). Se consideró deterioro cognitivo severo si la puntuación era inferior a 20. Se realizó un análisis de regresión logística binaria para evaluar los factores asociados a deterioro cognitivo.

Resultados: Se incluyeron 100 pacientes de los cuales un 79% eran varones y con una edad media de 45±9 años. Más de un tercio con antecedentes de consumo de tóxicos, un 30% coinfectados por el VHC y un 39% con síndrome depresivo. Un 44% del total de la muestra presentaron deterioro cognitivo (MoCA < 26), siendo la edad (OR 3,57, IC95% 1,4-9,09; p=0,007), la depresión (OR 2,8, IC95% 1,1-7,04; p=0,018), y el nivel educativo (OR 2,52; IC95% 1,01-6,3; p = 0,047) las variables que se asociaron de un modo independiente a la presencia de dicho deterioro. El nadir bajo (100 cels/ml) de linfocitos T CD4 se relacionó con la presencia de mayor deterioro cognitivo (MoCA <20) (OR 3,66, IC95% 1-14,01; p=0,047)

Conclusiones: La prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes VIH menores de 60 años que reciben TAR estable es elevada. La mayor edad, los episodios depresivos y el nivel educativo bajo fueron factores determinantes. En cambio, el consumo de tóxicos, la coinfección y el tipo de TAR no se asociaron de forma significativa. Por otro lado, el grado de inmunosupresión alcanzado se asoció a un deterioro cognitivo más severo lo que confirma la importancia que tiene el diagnóstico y tratamiento precoz de estos pacientes.

SUMMARY

Objective: to describe the prevalence of HAND in a cohort of HIV-infected outpatients with antiretroviral therapy, using The Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Also, we pretend to analyze the epidemiological and clinical risk factors associated with cognitive impairment.

Materials and Methods: Observational and descriptive transverse study with analytical components in which we enrolled HIV infected outpatient from Unit of Infectious Diseases of Reina Sofía Hospital (Murcia). Enrolled patients should be stable on antiretroviral therapy and younger than 60 years. The MoCA scale was used to assess the presence of neurocognitive impairment (score <26). Severe cognitive impairment was considered if the score was less than 20. An analysis of binary logistic regression was performed to evaluate the factors associated with cognitive impairment.

Results: we enrolled 100 patients, with a mean age of 45,24 (DS 9,22) yo, 79% of whom were male; more than a third of which was con-infected, and over a third had depression as a comorbidity. Of all patients, 44% had cognitive impairment criteria (MoCA <26). The risk factors that we found as statistically significant and independent HAND predictors were: age (OR 3.57; p = 0.007), depression (OR 2.8; p = 0.018) and educational level (OR 2.52; p = 0.047). A lower nadir of CD4 T cells (<100 cells / ml) was independently associated with more severe cognitive impairment (MoCA <20) (OR 3.66, 95% CI 1 to 14.01; p = 0.047)

Conclusions: the prevalence of cognitive impairment is high in HIV infected patients younger than 60 yo even when they are receiving HAART. Depression, age and education level were determining factors. In contrast, toxic consume, coinfection and type of HAART was not associated significantly. On the other hand, the most severe immunosuppression was associated with more severe cognitive impairment which supports the importance of an earlier diagnosis and treatment of these patients.

KEYWORDS: hiv, AIDS, cognitive impairment, moca test, depressive disorder.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. OBJETIVO DEL TRABAJO.....	7
3. HIPÓTESIS.....	8
4. ESTADO DE LA CUESTIÓN.....	9
5. MATERIAL Y MÉTODO.....	11
6. DIFICULTADES Y LIMITACIONES.....	15
7. ASPECTOS ÉTICOS.....	15
8. RESULTADOS.....	17
9. DISCUSIÓN.....	22
10. CONSIDERACIONES FINALES Y CONCLUSIONES.....	27
11. BIBLIOGRAFÍA.....	28
12. ANEXOS.....	32



1. INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a la familia de los lentivirus, un tipo de virus que cuando infecta al ser humano, tiene tendencia a afectar al sistema nervioso central (SNC), causando enfermedad neurológica de forma crónica. Por este motivo, son comunes las complicaciones neurológicas observadas durante la evolución de la infección por el VIH, independientemente de las infecciones oportunistas observadas, incluyendo afectación del encéfalo, meninges, médula y nervios periféricos. El sistema nervioso central (SNC) es un órgano diana afectado durante la infección, que además tiene la particularidad de hacerlo de forma temprana, pudiendo el virus ser detectado en dicho órgano a las pocas semanas de la infección, y causar daño a través de mecanismos directos del propio virus y de otros mecanismos indirectos. La enfermedad neurológica en conjunto, es decir, secundaria a la patología oportunista derivadas del estado de inmunodepresión junto a la enfermedad neurológica provocada por el propio virus, es la primera manifestación clínica de la infección por el VIH en el 10-20% de los casos y entre el 30-40% si la enfermedad es avanzada. [1, 2, 3]

En la primera década tras el descubrimiento del VIH, junto a las enfermedades infecciosas o tumorales oportunistas, las complicaciones graves a nivel del SNC provocadas por el VIH, denominadas en su conjunto encefalopatía o demencia asociada al VIH (HIV-Associated Dementia o HAD), eran frecuentes en los enfermos seropositivos. La forma de alteración neurocognitiva más conocida en la infección por VIH es la que se caracteriza por la aparición del denominado complejo demencia-SIDA (CDS). Sin embargo, también pueden aparecer otros trastornos, como la alteración neurocognitiva asintomática (Asymptomatic Neurocognitive Impairment o ANI), o el trastorno neurocognitivo leve (Mild Neurocognitive Disorder o MND). Estos dos términos, ANI y MND, se incluyen dentro del término HAND (HIV-associated neurocognitive disorder), junto con la demencia (HAD), según los denominados Criterios de Frascati, acuñados por un grupo de expertos internacionales en 2007, momento en el que se actualizó la nomenclatura en lo que a alteraciones neurocognitivas en el VIH se refiere. (**Anexos. Tabla 1**) [1, 4]

El Complejo Demencia Sida (CDS) o demencia asociada al VIH (HAD) es la forma más severa de afectación neurológica, se identificó en las primeras etapas de la epidemia y se caracteriza principalmente por una progresión rápida y por la severidad de los síntomas, estimándose la supervivencia media asociada a este evento en alrededor de los 6 meses. [1, 3] Actualmente, la aparición de estas complicaciones asociadas al VIH se ha reducido de forma considerable gracias a la generalización del uso del tratamiento antirretroviral combinado o de gran actividad (TAR)[5]. Sin embargo, de forma paralela, han ido aumentando la prevalencia de otros trastornos neurocognitivos más leves, como hemos dicho, englobados dentro de los desórdenes neurocognitivos asociados al VIH (HAND). [1, 5, 6]. Así lo han mostrado múltiples estudios, que revelan la persistencia de una alta frecuencia de alteraciones neurocognitivas en personas infectadas por el VIH. [6,7, 8]. Con lo que respecta a los datos hasta ahora publicados, existe cierta controversia, sobre su prevalencia, y en especial sobre el

significado clínico que estos trastornos conllevan, y su influencia en el pronóstico y evolución de los pacientes. La tasa de prevalencia para este tipo de complicaciones se encuentra entre el 20-50% de las personas infectadas según las diferentes series, independientemente del uso de TAR, pudiendo llegar al 70-80% cuando se efectúan estudios histopatológicos, y se han identificado diferentes factores demográficos y clínicos que pueden aumentar el riesgo de su presentación. [5,6,7,9]

En la práctica clínica habitual, los pacientes infectados por el VIH, presentan de forma relativamente frecuente problemas de memoria, atención, concentración o planificación, a pesar de mantener una situación virológica estable y controlada. Existen trabajos recientes en la literatura que muestran como el deterioro neurocognitivo asociado al VIH tiene implicaciones en la calidad de vida de estos pacientes, influencia en su funcionamiento diario, y también han demostrado que dicho empeoramiento neurocognitivo va a traer consigo una mayor presencia de fracasos virológicos, ser un indicador de progresión hacia la demencia e incluso estar asociado a un aumento de la mortalidad. [10,11,12]

En lo que respecta a la patogénesis del VIH, el virus penetra en el SNC, a pesar del tratamiento antirretroviral (TAR), durante las primeras semanas de la infección y usa dicho medio como transporte y lugar de replicación viral, persistiendo a pesar de la eficacia del tratamiento en sangre. Esta supervivencia del virus en el SNC, en uno de los factores que se ha relacionado con la afectación neurocognitiva de los pacientes VIH, incluso en aquellos con adecuado control de la infección y con carga viral indetectable. También se ha relacionado la presencia del virus con un efecto proinflamatorio a nivel central, causado por la entrada del virus y la infección de monocitos y macrófagos, que a su vez provoca la secreción de factores implicados en la función neural y glial, teniendo estos factores una actividad neurotóxica para el SNC. Esta microglía perivascular, se renueva constantemente a través del reclutamiento de más monocitos circulantes, lo que perpetuará la infección. [9]

Dentro del SNC, el virus no se localiza de forma uniforme y homogénea, sino que se distribuye de forma predominante sobre los ganglios de la base y el hipocampo, y en menor medida sobre otras localizaciones, como son el córtex cerebelar y la sustancia gris cortical medio-frontal. Dicha distribución, permite describir el perfil de afectación neuropsicológica de tipo fronto-subcortical, estableciéndose un proceso de afectación central mucho más complejo que lo que, a priori y durante años se ha sugerido. [1,9]

Las formas leves del HAND, es decir los trastornos ANI y MND, se suelen caracterizar por cambios sutiles en la memoria, la fluencia verbal, el aprendizaje, o incluso implicar la memoria verbal. Los síntomas motores son menos comunes. 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. [14]

El diagnóstico diferencial de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el VIH, en cualquiera de sus categorías, presenta ciertas complicaciones. Por un lado, es importante descartar todas aquellas patologías, asociadas o no a la infección por el VIH, que pueden producir deterioro cognitivo en la población general. Por otro lado, se debe conocer el grado de influencia de determinadas comorbilidades asociadas a la infección por el VIH, antes de atribuir el daño neurológico al propio VIH, que pueden actuar como factores de confusión cuando se pretende diagnosticar a un paciente de trastorno neurocognitivo asociado a la infección por el VIH. También hay que valorar la presencia de otros trastornos neuropsiquiátricos, especialmente la depresión y la ansiedad, así como de tratamientos farmacológicos, psicofármacos o el abuso de sustancias. El diagnóstico de estos trastornos requiere, además, evidencias de que la alteración no se presentaba antes de la propia infección por el VIH.

La necesidad de realizar un estudio cognitivo de los individuos infectados con el VIH parece cada vez más evidente, aunque el uso de baterías neuropsicológicas es complejo, tanto en la aplicación como en la interpretación. [15,16] El reconocimiento neuropsicológico deberá incluir pruebas que exploren los diferentes dominios cognitivos: fluidez, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento de la información, atención, memoria de trabajo, aprendizaje verbal y visual, memoria verbal y visual y habilidades motoras, más la evaluación del funcionamiento diario. Actualmente, la *American Academy of Neurology AIDS Task Force* avala la importancia de la evaluación de algunos de los dominios neurocognitivos en personas con VIH.

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. Estas alteraciones suelen estar asociadas a un mayor porcentaje de depresión, adherencia al tratamiento, fatiga y en definitiva una peor calidad de vida. 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. [5,6,7]

Por lo tanto, el diagnóstico del HAND o deterioro neurocognitivo asociado al VIH, se debe hacer mediante la demostración de alteraciones en las diferentes áreas cognitivas. En la actualidad, se recomienda la utilización de exploraciones neuropsicológicas como método fundamental de evaluación neurocognitiva en la infección por VIH. [1,9]

En la evaluación inicial de los pacientes, puede ser el propio paciente o sus familiares cercanos, los que manifiesten quejas en lo referente a su funcionamiento cognitivo, descartando siempre a priori otros condicionantes que pueden influir en este estado de deterioro, como mencionamos anteriormente (depresión, enfermedad psiquiátrica grave, infección oportunistas, drogas/fármacos, etc.). Además del examen neurológico, se requerirá de otras exploraciones complementarias, como son la Resonancia Magnética (RM) cerebral y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), que servirán para excluir

otras patologías, y para así completar el estudio y poder caracterizar mejor el tipo y grado de deterioro.

La RMN cerebral mostrará en los casos de encefalopatía asociada al sida, afectación de la sustancia blanca, que junto a otros hallazgos anatomopatológicos (vacuolas, infiltrados linfocitarios perivasculares, astrocitosis, macrófagos espumosos, pérdida neuronal, y/o células gigantes multinucleadas) nos sugiere el diagnóstico, aunque la ausencia de afectación de la sustancia blanca, no descarta el diagnóstico de encefalopatía asociada al VIH. En la punción lumbar, encontraremos alteración celular/bioquímica, con hiperproteorraquia y pleocitosis de predominio linfomononuclear. El incremento de la beta-2-microglobulina y neopterinina en el líquido (LCR) son marcadores inespecíficos de deterioro neurocognitivo y encefalopatía crónica asociada al VIH. La presencia de carga viral en LCR mayor de 1 log con respecto al plasma o detectable en un paciente con carga viral indetectable en plasma, apoyarán fuertemente el diagnóstico de trastorno neurocognitivo asociado al VIH (HAND). El examen del LCR, por lo tanto, debe incluir la carga viral en el líquido, y también podría ser de ayuda la realización de un test de resistencias genotípicas, puesto que en determinadas ocasiones el propio SNC puede comportarse como un compartimento separado del resto del organismo, y podríamos encontrar virus con mutaciones diferentes a las del virus en plasma. [1,9,17,18,19]

Junto con la punción lumbar, y las pruebas de neuroimagen, se deberá completar la evaluación neurocognitiva en los pacientes infectados por el VIH con la utilización de diferentes test neurocognitivos. Aunque el diagnóstico neuropsicológico cuenta con limitaciones, tanto derivados del coste como del tiempo de realización, y que limitan su implantación en la práctica clínica diaria, la necesidad de realizar un estudio cognitivo de los individuos infectados con el VIH parece cada vez más evidente. Para ello contamos en la actualidad con diferentes baterías neuropsicológicas, cuyo uso es complejo, tanto en la aplicación como en la interpretación. Las pruebas de cribado rápidas para la evaluación neurocognitiva, incluyen la *HIV Dementia Scale* (HDS), la *International HIV Dementia Scale* (IHDS) y la *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), aunque actualmente no existe una batería neuropsicológica única y universal específica para la evaluación de personas con VIH.

La Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), es una herramienta que ha sido validada y utilizada en diferentes países y lenguas para la evaluación del deterioro cognitivo de pacientes no VIH [20,21,22]. Sin embargo, en la actualidad hay pocos datos en lo que respecta al uso de dicho test en los pacientes VIH [20,23], que además, como sabemos, asocian numerosas comorbilidades e infecciones oportunistas. Este test neurocognitivo es un test sencillo, en cuya aplicación se tarda de 10 a 15 minutos, y consta de 30 ítems que miden 8 dominios cognitivos. El MoCA es una prueba sensible para diferenciar formas leves de alteraciones cognitivas y ha sido validada en pacientes con enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, abuso de sustancias y deterioro cognitivo leve. Sin embargo, hasta la fecha, pocos son los estudios que han investigado la validez de la MoCA en pacientes infectados por el VIH (Koski et al 2011; Overton et al 2013;

Hasbun et al 2012.; Milanini et al 2014; Chartier et al 2015). La mayoría de los estudios utilizaron los criterios Frascati para la clasificación del deterioro cognitivo. [24]

(Anexo. Figura 1)

Actualmente, se desconoce verdaderamente cuál será la evolución de estos pacientes que a priori presentan trastornos cognitivos leves, poniéndose de manifiesto en diferentes estudios su asociación con un aumento de la mortalidad, peor adherencia al tratamiento, mayor tasa de fracaso virológico, dificultad para ejercer las actividades básicas de la vida diaria, peor calidad de vida y peor pronóstico de progresión a demencia. En resumen, el perfil de afectación neuropsicológica por el VIH ha cambiado en los últimos años, afectando a un número importante de estos pacientes e influyendo en su evolución. Por todos estos motivos, tanto el diagnóstico precoz, como el descubrimiento de estrategias efectivas en la prevención o mejora de estas alteraciones, se han convertido en necesidades prioritarias en el manejo clínico de estos pacientes.

En este sentido, en la actualidad todavía no se dispone de un tratamiento efectivo para la prevención y mejora de estas complicaciones. 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 asociados a la infección por el VIH. Por todo ello, es importante abordar la investigación, la prevención y el manejo de los trastornos neurocognitivos en pacientes infectados por el VIH con el objetivo de ofrecer recomendaciones prácticas, de utilidad clínica y basadas en la evidencia científica disponible.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo Primario: Analizar, identificar y cuantificar la prevalencia de deterioro neurocognitivo en una cohorte de pacientes VIH positivos menores de 60 años que reciben actualmente tratamiento antirretroviral (TAR) estable mediante la utilización de la escala de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA).

Objetivos Secundarios:

1. Describir las características clínico-epidemiológicas de una cohorte de pacientes VIH positivos en tratamiento antirretroviral (TAR) estable.
2. Comparar las características clínico-epidemiológicas de pacientes con deterioro y sin deterioro neurocognitivo, según la escala cognitiva de Montreal (MoCA) y evaluar los factores asociados a deterioro cognitivo
3. Estudiar la prevalencia de deterioro cognitivo severo (puntuación MoCA inferior a 20) y evaluar los factores asociados.
4. Analizar la relación entre el tipo de tratamiento antirretroviral (TAR) y la prevalencia de deterioro neurocognitivo.

5. Cuantificar la prevalencia de coinfección (VIH y VHC) y evaluar su relación con la presencia de deterioro cognitivo.

3. HIPÓTESIS

Los pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral estable tienen una elevada prevalencia de deterioro cognitivo que puede ser detectado mediante la aplicación de la escala cognitiva de Montreal (MoCA). Ciertas variables como la edad, la depresión, consumo de tóxicos, la carga viral, el tipo de tratamiento antirretroviral, el grado de inmunosupresión, riesgo cardiovascular y la coinfección pueden ser determinantes en su aparición.

A pesar de que el uso generalizado de las terapias actuales frente al VIH ha reducido de forma significativa la incidencia de las formas más severas, tanto la incidencia como la prevalencia de cambios y/o alteraciones cognitivas de tipo más leve han ido en aumento. [1,5] Se han descrito, en la actualidad, distintos factores de riesgo para el desarrollo de HAND, los cuales se agrupan en aquellos que dependen del paciente, y otros factores que dependen del propio VIH.

La edad de los pacientes es a priori, una de las variables que probablemente se asocie al aumento de riesgo y a una mayor aparición de HAND y disfunción neurocognitiva. Actualmente, dada la eficacia del TAR, estamos asistiendo al envejecimiento de la población infectada por el VIH, y por lo tanto, el envejecimiento de esta población trae consigo la acumulación en el tiempo no solo de los factores asociados al propio virus, sino también a las consecuencias de otros factores, como son el tiempo de tratamiento, pudiendo contribuir todos ellos a la aparición de disfunción neurocognitiva. Hay evidencias, en la actualidad, de que el envejecimiento natural y el VIH tienen efectos aditivos en la aparición de HAND [25]. Existen, además, 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, que 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.

Otra variable identificada como factor de riesgo para el desarrollo de HAND, ha sido la infección por el VHC. Varios estudios han demostrado que la población coinfectada por VIH y VHC tiene un mayor deterioro neurocognitivo [26]. El uso de alcohol, cocaína y metanfetamina también se ha asociado a una mayor prevalencia de HAND. Al margen del efecto tóxico directo de estas drogas, se ha comprobado en modelos experimentales de daño neuronal que el alcohol potencia el daño sobre el SNC de la proteína gp120 del VIH [27].

Dentro de los factores de riesgo asociados a la propia infección por el VIH, el nadir de CD4, es decir, el recuento de CD4 más bajo observado durante la evolución de la infección por el virus, se ha postulado como variable asociada al aumento de deterioro cognitivo en los pacientes seropositivos. En un análisis de 1525 pacientes incluidos en

la cohorte CHARTER [6], aquellos con un nadir de CD4+ inferior a 50/ μ L fueron los que mostraron una mayor prevalencia de deterioro neurocognitivo (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+/ μ L (45.3%). 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 diseminación temprana y más grave del VIH en el SNC en las primeras semanas de la infección.

Por otro lado, se ha comprobado que en el HAND hay aumento de niveles plasmáticos de LPS bacterianos y de CD14 soluble, que es el receptor solubilizado de LPS, 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. [28, 29]

Por último, el efecto del propio TAR, como factor protector de la evolución a demencia y a la aparición de deterioro neurocognitivo, es un tema en auge. 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 [6], aunque sin embargo, esto se superpone a la aparición y aumento de la prevalencia de otros trastornos menores. No obstante, paradójicamente, el TAR también puede contribuir al desarrollo de deterioro neurocognitivo, principalmente debido a la contribución de aparición de síndrome metabólico a través del aumento de la prevalencia de aparición de dislipemia secundaria al uso de TAR, y también por el efecto tóxico de algunos de estos fármacos, con la AZT e indinavir.

4. ESTADO DE LA CUESTIÓN. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Existen diferentes líneas de investigación centradas en la mejora de la afectación neurocognitiva por VIH. En la actualidad, las estrategias que han mostrado más beneficios han sido las terapias antirretrovirales. 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. Se conoce que el inicio precoz del TAR, o la buena adherencia al tratamiento, pueden ser factores protectores del funcionamiento cognitivo de estos pacientes.

Por otro lado, existen hipótesis que adquieren importancia en la actualidad, que ponen de manifiesto que aquellos fármacos que penetran mejor en el SNC, pueden a su vez, producir un efecto beneficioso y de mejora en el funcionamiento y frenar el deterioro neurocognitivo. Por lo tanto, estas hipótesis defienden la selección de antirretrovirales con mayor neuroefectividad potencial. Además de estos datos, se estudian estrategias farmacológicas distintas al TAR, buscando fármacos que hayan sido beneficiosos en otras enfermedades, como pueden ser la enfermedad de Alzheimer o el Parkinson. Sin embargo, a día de hoy, existen pocos estudios que hayan encontrado mejoras en este sentido.

Otra línea de intervención cada vez más defendida, son aquellas en lo referente a estrategias de carácter no farmacológico. En este apartado se incluyen desde intervenciones del tipo psicológico o rehabilitación cognitiva, siendo también los datos obtenidos hasta día de hoy, poco significativos. Por tanto, sabemos que las alteraciones neurocognitivas, tanto severas, como de otro tipo más leves, son un problema prioritario en los pacientes con VIH, y que tienen implicaciones en el funcionamiento diario de estos pacientes, e influyen en su calidad de vida.

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. 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 mientras que estudios más recientes han señalado una incidencia del 1%. [6,7]

Heaton y cols [6,7] han estudiado la prevalencia de HAND a lo largo del tiempo 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 [5] (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. Es importante destacar, que según estos resultados, en la era preTAR, las tasas de afectación moderada-severa (HAD) aumentaban según avanzaba la inmunodepresión, mientras que en la era TAR no se ha observado este patrón de frecuencia, afectando al 7-8% en todos los subgrupos. Resultados similares a estos, aparecen también en el estudio de Balestra y cols [31], donde muestran una prevalencia de HAND del 41.4%, en un estudio realizado en 1375 paciente, mostrándose además, una disminución lenta durante el seguimiento, desde el año 1996 hasta el 2010.

Otro estudio reciente en este campo fue el publicado por Simioni y cols en el año 2010 [32], en un estudio con 200 pacientes que recibían TAR, y con carga viral indetectable. En estos pacientes se observó que la prevalencia de HAND era mayor (84% vs 64%), entre los pacientes con quejas neurocognitivas comparados con aquellos pacientes que no referían dichas quejas.

Soontornniyomkij y cols estudiaron la relación entre la enfermedad cerebral de pequeño vaso y el deterioro cognitivo asociado a VIH en pacientes que recibían TAR. Observaron que los pacientes que recibían inhibidores de la proteasa tenían mayor probabilidad de presentar lesión vascular y encontraron una asociación entre la enfermedad de pequeño vaso de carácter leve (engrosamiento parcial de las paredes de los vasos) con la presencia de deterioro cognitivo. Estos hallazgos sugieren que el deterioro cognitivo observado en estos podría estar directamente asociado con la enfermedad vascular y, además, que el tratamiento con inhibidores de la proteasa podría

contribuir a la presencia de esta enfermedad vascular independientemente de los factores de riesgo clásicos. [33] Estudios en España han mostrado una frecuencia de deterioro cognitivo similar al de otros países, como en el caso del estudio publicado en 2010 por Muñoz- Moreno (Muñoz-Moreno, AIDS Research and Human Retrovirus, 2008; Muñoz-Moreno, Journal of Neurovirology, 2010. [34]

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. 1 Diseño: Estudio observacional transversal, descriptivo con componentes analíticos.

5. 2 Población de estudio: La población diana del estudio principal han sido todas las personas infectadas por VIH/SIDA de la Región de Murcia pertenecientes a las áreas de Salud VII, estimada en 450 sujetos. La población accesible (proporción de la población diana accesible al estudio, definida en base a criterios geográficos y temporales), están siendo todas las personas mayores de 18 años, de ambos sexos, infectadas por VIH/SIDA, atendidos durante el periodo en el que se está llevando el estudio, en la Sección de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia). De esta población, actualmente contamos con los datos preliminares de cien pacientes, los cuales van a ser la población analizada en nuestro estudio.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes entre 18 y 60 años diagnosticados de VIH+ por técnicas de W-B y Elisa que reciben TAR estable al menos durante 6 meses.
- Con capacidad para leer y escribir.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que no reciben TAR.
- Pacientes con patología médica susceptible de provocar deterioro cognitivo (hipotiroidismo o hipertiroidismo no compensado, insuficiencia hepática o renal graves, apnea del sueño no tratada, insuficiencia respiratoria o cardiaca grave).
- Patología neurológica o neuroquirúrgica que sea responsable de déficit cognitivo (tumor cerebral, encefalitis reciente, hidrocefalia, ictus previo con secuelas neuropsicológicas).

5. 3 Recogida de datos: El estudio se ha llevado a cabo en el Hospital Universitario Reina Sofía, dentro de la Sección de Enfermedades Infecciosas y en sus consultas. A los pacientes seleccionados y tras autorización mediante firma del consentimiento informado, se les realizó una historia clínica completa y detallada mediante entrevista clínica, junto con la realización de la Escala Cognitiva de Montreal (MoCA test). También se recurrió a la información contenida en el entorno documental, donde se almacenan las historias clínicas antiguas de nuestros pacientes, para completar información acerca de las distintas variables. Se realizó también analítica de control, con bioquímica, hemograma, coagulación, poblaciones linfocitarias y carga viral. Aunque la mayoría de los datos analítico no han sido utilizados en dicho estudio,

pretenden analizarse posteriormente en el estudio transversal principal. Los pacientes han sido incluidos de forma consecutiva tras firmar el consentimiento informado, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión. No se precisan recursos económicos extraordinarios para el estudio.

5. 4 Variables:

Variable Principal: Presencia de deterioro cognitivo, medida con la Escala Cognitiva de Montreal (MoCA test). Dicho test evalúa diferentes habilidades neurocognitivas (atención, concentración, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, capacidades visuoespaciales, cálculo y orientación). Una puntuación menor a 26 en la Escala de MoCA, clasifica a los pacientes con disfunción neurocognitiva.

Variables Explicativas:

Variables demográficas:

- Edad (años)
- Sexo
- País de Origen (España y otros países diferentes a España)
- Nivel educativo (1: estudios primarios; 2: educación secundaria; 3: estudios universitarios y 4: estudios superiores).

Variables de riesgo vascular:

- HTA, y tratamiento antihipertensivo
- Diabetes Mellitus, y tratamiento con antidiabéticos orales
- Dislipemia, y tratamiento con hipolipemiantes
- Hábitos tóxicos: Tabaquismo (paquetes/año), Alcohol (gramos/día), y consumo de otros tóxicos: cocaína, heroína y otros tóxicos.

Otros antecedentes personales de interés:

- Antecedentes de enfermedad vascular: IAM, Ictus previo o claudicación intermitente.
- Antecedentes infecciosos: VHC, VHB, LUES y/o TBC.
- Antecedentes neuropsiquiátricos: Depresión, tratamiento antidepresivo, esquizofrenia, y traumatismo craneoencefálico (TCE) previo.
- Quejas de memoria

Variables asociadas al VIH:

- Vía de transmisión del virus (Sexual, ADVP, ambas, Parenteral diferente a ADVP o vía desconocida)

- Prácticas Sexuales habituales (Heterosexual, Homosexual, Bisexual, Transexual)
- Estadio VIH (A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2, C3)
- Nadir de CD4, definido como el recuento más bajo de CD4 que se haya contabilizado.
- Recuento total de cifras de CD4 actual
- Recuento total de cifras de CD8 actual.
- Ratio CD4/CD8
- Carga viral (CV) actual.
- Tratamiento antirretroviral (TAR) actual con Inhibidores de la Transcriptasa Inversa no análogos de los nucleósidos (NNRTI)
- Tratamiento antirretroviral (TAR) actual con Inhibidores de la Integrasa.
- Tratamiento antirretroviral (TAR) con Inhibidores de la Proteasa, en algún momento del curso de la infección.
- Tiempo de evolución del VIH (meses), definido como el tiempo desde el diagnóstico del VIH hasta la fecha de nuestro estudio, a fecha de 1 de Julio de 2016.
- Tiempo sin tratamiento (meses), definido como el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del primer régimen de tratamiento antirretroviral (TAR)

5. 5 Cálculo del tamaño muestral: Para el cálculo del tamaño muestral se ha utilizado el programa GPower 3.1. Considerando un nivel de confianza del 95%, una precisión del 5% y un porcentaje esperado de deterioro cognitivo del 30% se precisarán unos 188 pacientes. Si tenemos en cuenta que puede haber un 10% de pérdidas, finalmente se incluirán 209 sujetos.

5. 6 Análisis Estadístico: Se diseñó una base de datos para la recogida de las diferentes variables que posteriormente fueron analizadas mediante el uso del programa informático SPSS (versión 22). Para ello, en primer lugar, se llevó a cabo un análisis descriptivo, haciendo uso de las diferentes funcionalidades del programa. Los resultados se representan como media y desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas. Las variables categóricas se representan como n (%).

En primer lugar se ha realizado un análisis descriptivo global del total de la muestra (n=100). Para ello se han obtenido tablas de frecuencias de los diferentes resultados, que finalmente se han integrado en una tabla de variables global, con todas las características basales de los cien pacientes. Primero se llevó a cabo un análisis de las variables categóricas, y seguidamente se llevó a cabo el análisis de las variables cuantitativas. Con lo que respecta a las variables cualitativas se analizaron las distintas frecuencias de: sexo, país de origen, nivel educativo, HTA, diabetes, dislipemia y sus respectivos tratamiento, hábitos tóxicos (tabaco, cocaína, heroína y otras drogas), infección por VHC, VHB, LUES, y/o TBC; antecedentes de IAM, ictus, y/o

claudicación intermitente; antecedentes de depresión, toma de fármacos antidepresivos, esquizofrenia, y traumatismo craneoencefálico; prácticas sexuales, vía de contagio, estadio VIH; tratamiento actual (inhibidores de la Transcriptasa inversa y/o inhibidores de la integrasa), tratamiento con inhibidores de la proteasa en algún momento del curso de la infección, carga viral indetectable en la actualidad, y finalmente, presencia o no de deterioro neurocognitivo medido con la escala de MoCA.

Por otro lado, las variables cuantitativas analizadas fueron: edad, tabaco (paquetes/año), alcohol (gramos/día), nadir de CD4 o recuento de CD4 más bajo registrado, recuento de CD4 actual, recuento de CD8 actual, ratio CD4/CD8, carga viral, tiempo de evolución en meses de la infección por VIH, tiempo desde el diagnóstico del VIH y el inicio del tratamiento, que se etiquetó como tiempo sin tratamiento, y puntuación cuantitativa de la escala de MoCA (puntuación hasta 30 puntos). Para comprobar la normalidad de la variable cuantitativa se ha usado la prueba de Kolmogorov Smirnov.

Durante el contraste de hipótesis, hemos comparado dos grupos de pacientes, divididos por la presencia o no de deterioro neurocognitivo, clasificados en función de una puntuación menor de 26 (pacientes con deterioro neurocognitivo) y mayor o igual a 26 (pacientes sin deterioro neurocognitivo). Para evaluar la asociación o independencia entre una variable cuantitativa y la variable categórica (deterioro cognitivo), se recurre a comparar las medias (si la variable cuantitativa tiene una distribución normal) o los rangos (si la variable cuantitativa no tiene una distribución normal) de las distribuciones de las variables cuantitativas en los diferentes grupos, establecidos por la variable categórica.

En nuestro caso la hipótesis nula, H_0 sería que los dos grupos de pacientes son iguales y la hipótesis alternativa, H_1 , que hay diferencias entre ambos grupos. Nuestra intención será la de rechazar la hipótesis nula, H_0 , y comprobar que hayan diferencias entre ambos grupos, y para ello, se establece por convenio que el error tipo alfa debe ser menor a 0,05.

La prueba estadística que hemos utilizado en nuestro estudio para analizar dichas diferencias en el contraste de hipótesis ha sido test estadístico de la t de Student, o bien la prueba U de Mann Whitney dependiendo de si la variable cuantitativa tuviera o no una distribución normal. Para comprobar la asociación entre dos variables categóricas dicotómicas (por ejemplo el sexo y deterioro cognitivo), utilizamos las tablas de 2×2 o de contingencia y se evaluó la fuerza de asociación de dichas variables mediante el estadístico Chi-cuadrado de Pearson. Para evaluar la asociación de variables policotómicas, se usó también dicho estadístico.

Igualmente se ha clasificado a la población en función de la presencia o no de deterioro cognitivo severo ($MoCA < 20$) y se han realizado los mismos test que para el deterioro cognitivo para evaluar la asociación de las distintas variables con la variable dependiente.

Para evaluar aquellas variables que se asociaron de forma independiente con deterioro cognitivo se realizó un análisis de regresión logística binaria.

6. DIFICULTADES Y LIMITACIONES

Nuestro estudio ha contado con una serie de dificultades y limitaciones. Como hemos comentado anteriormente, la base de datos global contará con un tamaño muestral más grande, y actualmente, se continúa con la recogida de datos del total de pacientes. Hemos analizado en dicho estudio únicamente los datos referentes a los pacientes cuya recogida de datos estaba completa hasta la fecha, y por tanto, puede considerarse dicho análisis como un estudio preliminar o la antesala a otro con un tamaño muestral mayor, de aproximadamente el doble de pacientes.

Además, en muchos de los pacientes, hemos asumido pérdida de información, ya que bien en la entrevista realizada a los pacientes, no recordaban ciertos datos y tampoco han podido extraerse de la historia clínica. Esta pérdida de información se deriva del largo tiempo de evolución de la infección por el virus (VIH), y por tanto, hemos de asumir ciertos datos como desconocidos. Por ejemplo, en cuestiones de fechas, en muchos casos no obtuvimos fechas exactas, sino simplemente el año del diagnóstico.

Ha habido una serie de dificultades, y asumimos pérdidas de pacientes, aproximadamente unos 27 pacientes, que fueron excluidos por no querer participar en el estudio, exitus o por presentar algún criterio de exclusión establecido a priori en la recogida de la información. En lo que respecta a la analítica de los pacientes, tuvimos dificultades para su extracción, ya que requiere una nueva visita al hospital, y en determinados casos, los datos extraídos se obtuvieron de analíticas pasadas (se aceptaron aquellas realizadas en los últimos 6 meses)

Finalmente, aunque hemos obtenido datos satisfactorios e interesantes en nuestro estudio acerca del conocimiento del deterioro neurocognitivo, se deben plantear en el futuro cercano más investigaciones en este campo, incluyendo a un número más amplio de pacientes, que puedan ser una base para el mejor conocimiento, diagnóstico y tratamiento temprano. Por lo tanto, aunque los datos aquí expuestos se extrapolan de una muestra de tan solo cien pacientes, es nuestra intención ampliar dicho estudio y llevar a cabo más análisis, incluyendo datos analíticas, y otras variables de interés (Escala Beck de depresión, datos de resonancia magnética cerebral, Ecografía Doppler de troncos supraaórticos, entre otros).

7. ASPECTOS ÉTICOS

Se ha realizado el estudio de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. El estudio deberá desarrollarse de acuerdo con el protocolo y con los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) que aseguren el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), tal como se describe en la Guía ICH (International Conference of Harmonization) Tripartita y Armonizada para la BPC (1996).

Todos los datos de carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.

De acuerdo a la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren (p.ej. edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad. El acceso a dicha información quedará restringido al personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones. Los datos serán utilizados para los fines específicos de este estudio y en todo caso si fuese necesario podrán ser también utilizados con otros fines de tipo docente o carácter científico. De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio”.

Información al paciente: Siguiendo el protocolo habitual se comunicará oralmente y por escrito al paciente toda la información pertinente acerca de este estudio y se solicitará consentimiento informado por escrito a los pacientes previamente a su inclusión en el estudio. Los investigadores tendrán que informar a cada paciente acerca de los objetivos e implicaciones del estudio, de forma clara y detallada, tanto de forma oral como por escrito. Los investigadores deben confirmar que el paciente ha entendido la información proporcionada y deben estar disponibles para contestar a los pacientes, a sus parientes o representantes legales que pueden tener cualquier pregunta adicional. El sujeto participante puede revocar su consentimiento en cualquier momento sin expresión de causa y sin que por ello se derive para él responsabilidad ni perjuicio alguno. Los datos de los pacientes se exportarán de manera anónima en formato Excel para poder efectuar el análisis en el Software estadístico.

Evaluación Beneficio-Riesgo para los sujetos de la investigación: La participación en el presente estudio no implica riesgo sobreañadido alguno para los pacientes ni para los profesionales. No se realizarán pruebas ni exploraciones clínicas distintas a las habituales en la práctica clínica. Sin embargo, se espera que los datos aportados por el estudio ayuden a un mejor conocimiento de la situación y una mayor consideración sobre el deterioro cognitivo en los pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral.

8. RESULTADOS

1. Análisis Descriptivo

I. Características clínico-epidemiológicas del total de pacientes.

En el análisis descriptivo global del total de la muestra (100 pacientes) y de sus características clínico-epidemiológicas, obtuvimos que 79 (79%) eran varones, con una edad media de 45,24 (\pm 9,22) años. La edad estratificada en función del sexo se distribuye de forma similar en hombres y en mujeres, obteniéndose una media de edad para los hombres de 45,95 \pm 7,78 años y una media de edad para las mujeres de 45,17 \pm 9,47 años.

Entre los factores de riesgo cardiovascular, encontramos que 11 (11,1%) pacientes eran hipertensos, 8 (8,1%) diabéticos y 20 (20,2%) pacientes eran dislipémicos. En relación con los hábitos tóxicos, más de la mitad de los paciente (55,6%) eran fumadores activos, con un consumo medio de 11 (\pm 16,18) paquetes/años, 37 (37,4%) consumían alcohol de forma activa, con un consumo de 4,49 (\pm 10,40) gramos de alcohol al día, 14 (14,1%) pacientes eran consumidores de cocaína, 21 (21,2%) de heroína, y hasta 24 pacientes (26,4%) referían consumir otras drogas (marihuana y cannabis, principalmente). En cuanto a los datos de coinfección, 31 (31,3%) casos eran pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC). Dentro de los antecedentes neuropsiquiátricos analizados, 36 (36,7%) pacientes del total de la muestra, presentaban depresión, de los cuales 19 (19,6%) recibían para ello tratamiento con fármacos antidepressivos.

Durante la entrevista que se les realizó a los pacientes de nuestro estudio, más de la mitad de los casos, 52 pacientes (52,5%), presentaron quejas de memoria de diferente índole. En la clasificación en base al nivel educativo, la mayor proporción de pacientes se encuentra en el nivel educativo 2 (educación secundaria), donde se concentra un 45,5% del total de la muestra.

En cuanto al tiempo de evolución, se obtuvo una media de 162,65 (\pm 160,08) meses, es decir, aproximadamente 13,55 años desde el diagnóstico de la infección, con una media de 48,38 (\pm 135,52) meses sin recibir el TAR. Esto supone aproximadamente 4 años de media desde el diagnóstico hasta que se inicia tratamiento con antirretrovirales.

En cuanto a las prácticas sexuales, más de la mitad de los pacientes declaraban prácticas heterosexuales (54%), y 66 pacientes (66%) atribuían la vía sexual como su principal vía de contagio de la infección por el VIH. Sin embargo, dentro del contagio por vía sexual, obtuvimos que las prácticas sexuales mayoritarias eran de HSH (hombre que mantiene relaciones sexuales con hombres). **Figura 2 y Figura 3.**

Figura 2. Vías de contagio del VIH.

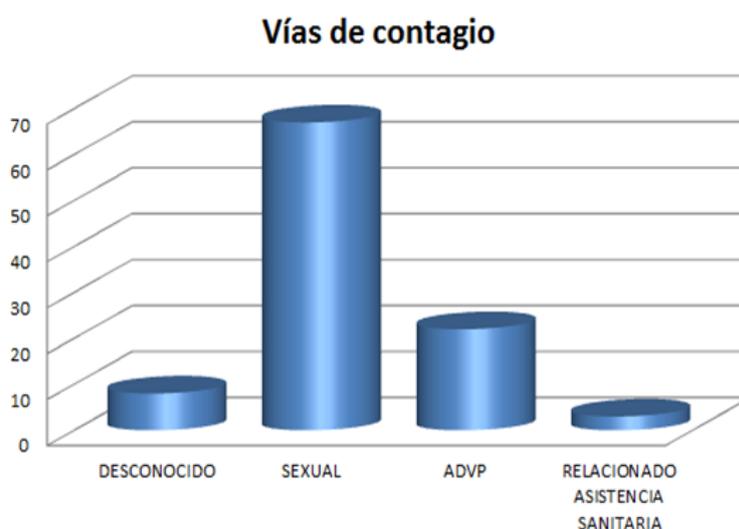
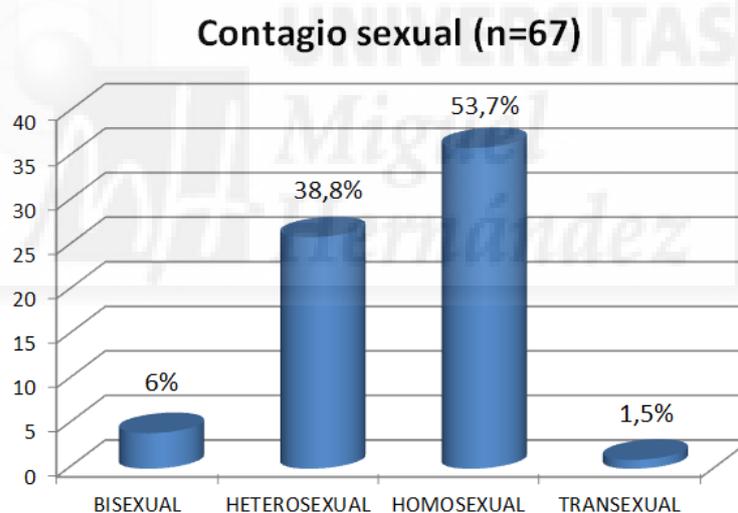


Figura 3. Prácticas sexuales habituales en los pacientes con adquisición del VIH por vía sexual.



En cuanto al estadio VIH, un total de 57 (57%) pacientes se encontraban dentro de estadios no sida (A1, A2, B1 y B2), y 39 (39%) pacientes en estadio de sida (A3, B3, C1, C2 y C3). La media global del nadir de CD4 fue de 257.78 ± 168.49 , con una carga viral media de $19443,38 \pm 171771,44$ copias. El 70% de nuestros pacientes mantenían, en la actualidad, niveles de carga viral plasmática del virus indetectable.

Finalmente, en lo que respecta al deterioro cognitivo medido con la escala MoCA, se obtuvo una media de puntuación global de $24,9 \pm 3,91$ puntos, perteneciendo 44 pacientes (44,4%) al grupo de deterioro cognitivo, con una puntuación del MoCA menor de 26 puntos, y 10 (10,1%) al grupo de deterioro cognitivo severo (MoCA<20).

Tabla 4. (Anexos)

II. Distribución de los pacientes en función de la presencia de deterioro cognitivo (MoCA < 26)

El conjunto de pacientes se distribuyó en dos grupos diferenciados por la presencia o no de deterioro cognitivo, en función de la puntuación en la escala MoCA. Una puntuación menor de 26 se considera el punto de corte para establecer la presencia de datos de deterioro neurocognitivo. Siguiendo esto, obtuvimos dos grupos de pacientes, 55 (55%) sin deterioro y un segundo grupo formado por 44 (44%) pacientes que, según nuestro test neurocognitivo, presentaron datos de disfunción neurocognitiva.

En el grupo de pacientes VIH sanos (sin deterioro cognitivo), encontramos un mayor porcentaje de varones respecto al grupo de pacientes con deterioro cognitivo (81,8% vs 75%; $p < 0,001$), con una edad media mayor en el grupo enfermo ($42,44 \pm 9,33$ años vs $48,84 \pm 7,91$ años) y con un porcentaje de pacientes mayores de 45 años también mayor con respecto al otro grupo (4,6% vs. 72,7%; $p < 0,004$).

Con lo que respecta a los hábitos tóxicos, a pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas, sí se observó una tendencia de mayor consumo de tóxicos entre los pacientes del grupo que presentaron deterioro cognitivo, con un mayor consumo de tabaco ($9,49 \pm 15,12$ paquetes/año vs $13,19 \pm 17,55$ paquetes/año), mayor consumo de alcohol ($3,36 \pm 6,48$ gramos/día frente a $5,84 \pm 13,95$ gramos/día) y también con una mayor proporción de consumidores de cocaína (10,9% frente a 18,6%).

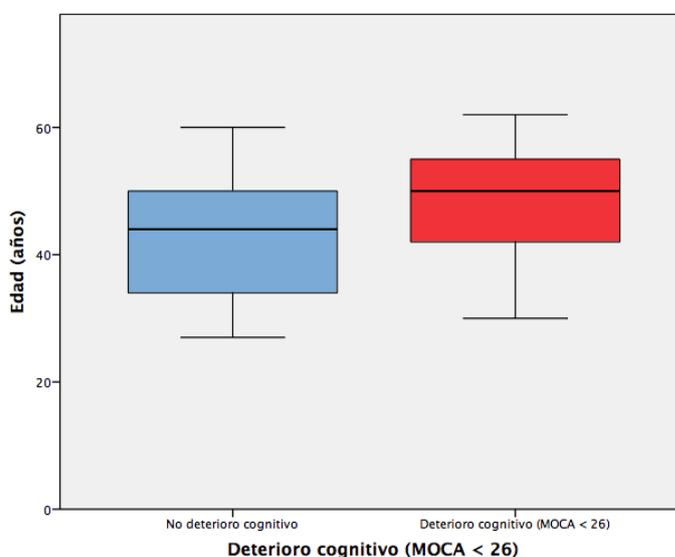
Hubo más pacientes coinfectados en el grupo con deterioro cognitivo, con unas tasas de infección del VHC de 25,5% vs 39,5% pacientes en cada grupo, y por VHB de 10,9% vs 16,3%, respectivamente, aunque sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas. La depresión también fue una variable mayoritaria en el conjunto de pacientes con deterioro neurocognitivo (24 pacientes; 54,5%), presentándose en más de la mitad de los pacientes ($p < 0,002$). En cuanto a las quejas de memoria, estas se distribuyeron en proporciones similares entre ambos grupos (51.9% vs 54.5%).

El nivel educativo fue mayor en grupo de pacientes sin deterioro cognitivo, que el nivel de los pacientes que presentaron un MoCA más bajo, obteniéndose resultados estadísticamente significativos ($p < 0,027$) en el análisis global, y en el análisis estratificado por grupos (nivel educativo 1 y 2, frente a nivel educativo 3 y 4)

El tiempo de evolución del VIH fue similar, sin embargo, los meses que los pacientes estuvieron sin recibir tratamiento antirretroviral fue mayor en el grupo de pacientes con deterioro neurocognitivo ($36,81 \pm 50,46$ meses vs $63,94 \pm 196,50$ meses) aunque sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas.

El grupo de pacientes con deterioro neurocognitivo fueron en su mayoría heterosexuales (40% vs 72,7% con una significación estadística $p < 0,006$), con una mayor proporción de pacientes en estadio de sida, (32,7% vs 54,6%), y un nadir de CD4 menor (271.51 ± 171.17 vs 243.79 ± 167.32), aunque sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas.

Figura 3. Diagrama de cajas de la edad distribuido por la presencia de deterioro cognitivo (MOCA < 26)



En lo que respecta al tratamiento, se obtuvo que los pacientes con deterioro neurocognitivo habían recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa en una proporción mayor que el primer grupo de pacientes sin deterioro (30,9% vs 50,0%), siendo estos resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$). En cuanto al resto de variables analizadas, los resultados se detallan en la Tabla 3.

III. Distribución de los pacientes en función de la presencia de deterioro cognitivo severo (MoCA < 20)

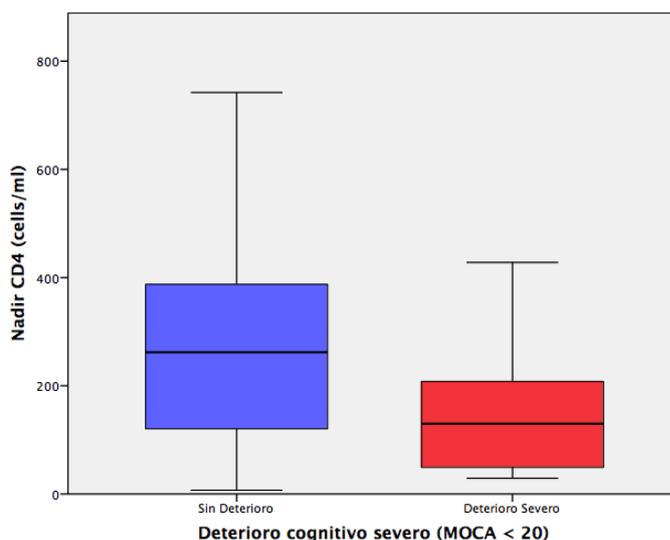
Se dividió de nuevo la muestra en dos grupos de pacientes, estableciéndose un punto de corte más bajo para el MoCA, considerando a estos pacientes pertenecientes al grupo de deterioro cognitivo severo, y obteniéndose los resultados detallados en la Tabla 4.

(Anexos)

La edad, el sexo y el nivel educativo, fueron variables que se asociaban a la presencia de deterioro neurocognitivo más severo en los pacientes VIH ($p < 0,020$; $p < 0,019$; $p < 0,003$). El estadio VIH también se asoció de forma estadísticamente significativa ($p < 0.007$) a la presencia de deterioro cognitivo severo, dentro del cual, la tasa mayor de pacientes la encontramos en el estadio sida B3 (40,0%).

El nadir de CD4 fue de 271.39 ± 169.83 para el primer grupo de pacientes, con un MoCA superior a 20, y de 153.30 ± 124.80 para el grupo de deterioro cognitivo severo ($p < 0.036$). **Figura 4.**

Figura 1. Diagrama de cajas del nadir de CD4 distribuido por la presencia de deterioro cognitivo severo (MOCA < 20)



2. Análisis de regresión logística binaria

Se realizó un análisis multivariante con regresión logística binaria, donde se observó que para pacientes VIH, la depresión, la edad y el nivel educativo igual o inferior a 2 fueron las variables que se asociaron de un modo independiente al deterioro cognitivo. (Tabla 5). Además, la edad, el sexo y el nadir de CD4, fueron factores asociados el deterioro cognitivo severo (MoCA menor de 20) no ajustado. (Tabla 6)

Tabla 5. Odds ratio e intervalo de confianza de las variables relacionadas con deterioro cognitivo (MOCA < 26) ajustado.

<i>Variable</i>	OR	IC95%	Significación
<i>Depresión</i>	3,57	1,4-9,09	0,007
<i>Edad > 45 años</i>	2,8	1,11-7,04	0,029
<i>Nivel educativo ≤ 2</i>	2,52	1,01-6,3	0,047

Tabla 2. Odds ratio e intervalo de confianza de las variables relacionadas con deterioro cognitivo severo (MOCA < 20) no ajustado.

<i>Variable</i>	OR	IC95%	Significación
<i>Edad > 45 años</i>	8.04	1-66.17	0,024
<i>Sexo femenino</i>	5.56	1.18-17.5	0.019
<i>Nadir CD4 < 100 cells/ml</i>	3.66	1-14.01	0.047

9. DISCUSIÓN

I. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA Y PREVALENCIA DE DETERIORO COGNITIVO

La población mayoritaria de nuestro estudio, estuvo formada por hombres, con una media de edad superior a 45 años, y con una gran proporción de consumo de tóxicos, siendo más de la mitad de los pacientes fumadores y más de un tercio, consumidores de alcohol. La coinfección por el virus de la hepatitis C y la depresión, fueron dos de los antecedentes más destacables por su proporción. En cuanto al tiempo de evolución de la infección por el VIH, la media superaba los 10 años, encontrando, a su vez, una media de aproximadamente 4 años, en la que los pacientes no recibieron ningún tratamiento antirretroviral (TAR). La vía sexual por prácticas HSH fue la vía de contagio principal, y casi el 60% de los pacientes se encuadraban actualmente en estadios no SIDA en la actualidad, presentado el 70% una carga viral indetectable en su última determinación analítica.

Los pacientes que presentaron deterioro cognitivo en nuestro estudio supusieron el 44% del total (n=100). En dicho grupo, encontramos más mujeres, con una edad media superior a la de media global, cercana a los 50 años, y en donde se registraron más tasas de consumo de tóxicos, coinfección por virus C y virus B, y con mayor tendencia de pacientes en estadio de SIDA.

La depresión fue una variable claramente superior en dicho grupo de pacientes. En ambos grupos, sin embargo, el tiempo de evolución del VIH y las quejas de memoria subjetivas de los pacientes, tenían una distribución similar, sin encontrarse diferencias a este respecto.

Como sabemos, la prevalencia de demencia asociada a la infección por VIH ha disminuido de forma considerable desde la introducción del TAR [5], hasta aproximarse, incluso, en los últimos años, a la de la población general, según los datos obtenidos de una cohorte danesa [35]. Según este estudio publicado por Lescure et al. [35], la incidencia de deterioro cognitivo severo en pacientes con VIH después del año 2004 fue de 0,35/1000 hab-año comparado con 0,27/1000 hab-año en controles sanos (sin infección sin VIH). Sin embargo, el espectro clínico de las alteraciones neurocognitivas relacionadas con la infección por VIH es amplio y engloba, como sabemos, otras formas más leves, sin criterios de demencia, que son actualmente las alteraciones neurológicas más frecuentes en el paciente VIH, y cuya prevalencia parece haberse estabilizado a pesar del uso tratamientos antirretrovirales de alta eficacia [6,7,8]. En el estudio CHARTER [6] la prevalencia de trastorno neurocognitivo leve fue del 45% (33% presentaban trastornos cognitivos asintomáticos), lo que era similar a la era previa al TAR. En un reciente estudio publicado por Bloch et al [8], 254 pacientes VIH positivos fueron sometidos a diferentes test de valoración neurocognitiva a modo de screening, demostrando que el 30,7% de ellos presentaba criterios de deterioro

neurocognitivo (en su mayoría leve) en un test rápido inicial (test CogState), lo que ascendía a un 50,9% cuando se realizaba una batería de test más completa. Cifras similares fueron observadas por Miliani et al. [36] realizando como test de screening el test MoCA a 67 pacientes diagnosticados de infección por VIH mayores de 60 años. La prevalencia de trastornos neurocognitivos en este estudio fue de 40%, similar a la observada en nuestro trabajo, que fue de un 44,4%, pero con la diferencia de que en nuestro estudio todos los pacientes eran menores de 60 años. De modo que la prevalencia observada de trastorno neurocognitivo en nuestra muestra es similar a la publicada en estudios previos, siendo también similares las características de nuestra muestra a las de las cohortes citadas, en cuanto a la edad (45 años en nuestro estudio), nadir medio de CD4 (257,78 células/ μ l [\pm 168,49]), vía de adquisición de la infección (la más frecuente la sexual por prácticas HSH), frecuencia de pacientes con antecedentes de uso de drogas vía parenteral (21,8%), y porcentaje de pacientes en estadio SIDA (39%). Tras comparar nuestra muestra con las de otros estudios previamente citados no observamos diferencias destacables, pudiendo mencionar quizá la mayor edad media de los pacientes seleccionados por Milanini et al. [36] (64 años), un menor nadir medio de CD4 (174 [IQR 49–300]) y mayor porcentaje de pacientes en estadio SIDA en el estudio CHARTER [6]

En cuanto a las vías de transmisión del VIH, la más frecuente en nuestro país según el informe de vigilancia epidemiológica que emite anualmente el MSSI [37], es la vía la sexual HSH (53,9%) seguido de la transmisión heterosexual (26%), como también ocurre de forma muy similar en nuestra muestra (46% y 26% respectivamente).

Entre las comorbilidades observadas en nuestro estudio, cabe destacar, por ser las más frecuentes, el abuso de sustancias (55,6% fumadores; 37,4% consumen alcohol; 21,8% UDVP; 14,1% consumo de cocaína) y la depresión (36,7%). Un alto porcentaje de abuso de sustancias recreativas se describe ampliamente en la literatura [5,6,38], aunque el porcentaje es altamente variable según las series, siendo el abuso de alcohol en la cohorte danesa previamente citada del 3,5% [35] comparado con más de un 50% en la cohorte estadounidense del estudio CHARTER [6]. En el estudio GOLD-II, recientemente publicado, sobre el abuso de sustancias en pacientes con infección por VIH mayores de 50 años, el 81,1% presentaba un riesgo medio de sufrir una patología relacionada con el consumo alcohol, el 48,4% había consumido drogas ilícitas en los últimos 6 meses y el 23,2% cumplía los criterios para la dependencia de drogas [38]. La depresión es, en nuestra muestra, la comorbilidad más frecuente, observándose en más de una tercera parte de los pacientes, un porcentaje similar al publicado en un reciente estudio brasileño en el que casi el 40% de los pacientes VIH positivos presentaba criterios de depresión mayor (comparado con un 0% en una muestra control de pacientes sin VIH, $p=0,0004$). En este mismo estudio, un 18% de los pacientes con VIH presentaba riesgo de suicidio [39]. En un metaanálisis publicado por J.A. Cielsa [40] se estableció una clara relación entre la infección por VIH y los trastornos depresivos, que ocurren con una frecuencia de casi el doble que en la población general.

II. FACTORES DE RIESGO DE TRANSTORNOS NEUROCOGNITIVOS

La edad, la depresión y el nivel educativo se asocian a la presencia de deterioro cognitivo en los pacientes VIH positivos con tratamiento antirretroviral activo, según los datos obtenidos de nuestro estudio, y dentro de estos, la edad, ser mujer, y tener un nadir de CD4 más bajo, se relacionó con la presencia de deterioro cognitivo más severo. Un hallazgo interesante de nuestro estudio fue que a pesar de que la edad fue el factor predictor más importante de deterioro, de tal forma que los pacientes mayores de 45 años tuvieron un riesgo 4 veces superior de deterioro que los más jóvenes, hay que decir que aproximadamente un tercio de los menores de 45 años tuvieron deterioro cognitivo. Por otro lado, sólo un paciente entre los más jóvenes tuvo un deterioro cognitivo severo.

El consumo de tóxicos se ha asociado con un mayor deterioro cognitivo. Así, el uso de alcohol, cocaína y metanfetamina se ha asociado a una mayor prevalencia de HAND al actuar por acción sinérgica con la proteína Tat o la gp120 del VIH o a través del aumento de dopamina que estimularía la replicación del VIH en los macrófagos del SNC [1]. Por otro lado, varios estudios han demostrado que la población coinfectada por VIH y VHC tiene un mayor deterioro neurocognitivo. 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. 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 patogenia del HAND [41]. En nuestro estudio ni el consumo de tóxicos ni la coinfección por el VHC se asociaron con un mayor deterioro cognitivo, aunque sí que encontramos una mayor tendencia por lo que probablemente alcanzaría la significación estadística si se aumentara el tamaño de la muestra analizada.

El TAR ha tenido un efecto beneficioso en la protección neurocognitiva tanto por sus efectos directos en la reducción de la replicación viral a nivel general y en el SNC como por sus efectos indirectos al elevar las concentraciones de CD4. Sin embargo, su uso no está libre de toxicidad, así se ha visto que AZT, 3TC, abacavir e indinavir pueden provocar aumento de amiloide beta en las células gliales en modelos animales, fenómeno común que ocurren en la demencia asociada a sida y en el enfermedad de Alzheimer [42]. Por otro lado efavirenz se ha implicado en casos de deterioro cognitivo en una cohorte observacional de 146 pacientes asintomáticos estudiados prospectivamente en Italia [43]. Con respecto a los IP, el síndrome metabólico secundario al uso de determinados fármacos, 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 [1]. En nuestro estudio no hemos encontrado una clara asociación con el tipo de TAR y el deterioro cognitivo, aunque sí podemos apreciar una mayor tendencia a presentarlo entre aquellos pacientes tratados con IP y menor tendencia entre los tratados con inhibidores de la integrasa. En el momento actual el uso de los inhibidores de la integrasa está muy extendido gracias a su eficacia y perfil de seguridad. Aunque se han asociado con alteraciones neurológicas como cefalea o alteraciones del sueño, su buena

penetrancia en el SNC (salvo elvitegravir) y elevada eficacia en el control de la replicación viral podría reducir a largo plazo las alteraciones neurocognitivas que tienen estos pacientes. Se precisan por ello más estudios que evalúen cuales son los efectos cognitivos de estos fármacos a largo plazo.

Chartier et al. [44] utilizaron, como en nuestro caso, la Evaluación Cognitiva de Montreal (MOCA), obteniendo en dicho estudio, aproximadamente en la mitad de los pacientes, una puntuación por debajo del punto de corte, en donde el número total de CD4 y la depresión, fueron las variables que se asociaban a la anormalidad de los test neurocognitivos. En este sentido, resultados similares se reflejan en nuestra muestra, ya que la depresión se asoció a la presencia de deterioro neurocognitivo y el nadir de CD4 fue una variable muy importante, dentro de los pacientes con deterioro cognitivo más severo ($p < 0,036$). Cross et. al publicaron otro estudio[11], en el que se analizaron los factores de riesgo asociados a la presencia de deterioro neurocognitivo en la infección por el VIH, mostrando que la raza afroamericana, la edad, el nivel educativo más bajo, y por último, la depresión, se asociaron a la presencia de deterioro neurocognitivo, sugiriendo que existen ciertos factores ambientales y sociodemográficos que influyen en la presencia de disfunciones cognitivas en los pacientes. En este caso, se realizaron estudios de test neurocognitivos con la escala internacional de demencia para el VIH (IHDS). El nivel educativo más bajo, fue, en nuestro caso, un factor que se asoció de forma independiente en el análisis multivariante (OR 2,52; IC 95%, $p < 0,047$), encontrando que aquellos que presentaban un nivel educativo de 3 y 4, es decir, estudio superiores, se distribuyen mayoritariamente dentro del grupo de pacientes sin deterioro cognitivo (56,4% frente al 32,6%).

Un estudio más grande en este sentido [12], viene a apoyar los datos descritos anteriormente. La duración del estudio fue de 13 años y la muestra (1231 hombres seropositivos) se extrajo del Estudio Multicéntrico de Cohorte del SIDA (MACS). El funcionamiento intelectual, la edad y los síntomas somáticos de la depresión, fueron en dicho estudio, predictores significativos de la progresión de la enfermedad del VIH y la supervivencia. Además, la edad y los síntomas somáticos de la depresión, tenía un efecto aditivo asociados a progresión acelerada de la enfermedad, que se mantuvieron a pesar de un número de CD4 estables, y del tratamiento antirretroviral de alta eficacia.

Fialho RM. et al. [45] analizaron la prevalencia de demencia en una muestra de 103 mujeres infectadas por el VIH, utilizándose en este caso la escala de Beck. La edad avanzada y el bajo nivel de educación se asociaron, de nuevo, con el deterioro neurocognitivo en el análisis univariante. En el modelo multivariante, sólo los síntomas depresivos fueron significativamente relacionado con el deterioro neurocognitivo. Estos hallazgos apoyan la continuación de las investigaciones de la presencia de deterioro neurocognitivo, especialmente entre las mujeres. El sexo fue, en nuestra muestra, un factor de asociación clínica independiente (OR 5,56 IC95%, $p < 0,019$), que apoya por lo tanto el resultado de otras investigaciones. De todos estos estudios se extraen que

existen ciertos factores de riesgo psicosociales con importancia en el pronóstico de la enfermedad por el VIH.

Desde hace años conocemos la estrecha relación entre depresión y deterioro cognitivo, presente en este y otros estudios previamente publicados. Los pacientes con depresión y otros trastornos de la esfera afectiva manifiestan con frecuencia síntomas de déficits de atención y quejas de memoria, que se acompañan de la obtención de una puntuación más baja en los test de valoración neurocognitiva [46,47]. Esta relación también se ha estudiado específicamente en individuos VIH-positivos, como muestra, por ejemplo, un estudio [48] realizado con 130 pacientes con carga viral indetectable y en tratamiento antirretroviral, en el que el 34% de los pacientes presentaba datos de depresión en la escala de Hamilton (HAM-D), y de ellos, sólo un 19% carecía de criterios para el diagnóstico de trastornos neurocognitivos (escala HIV Neurobehavioral Research Center). El efecto de la depresión sobre la función cognitiva reveló en este estudio un deterioro estadísticamente significativo en cinco de las ocho medidas realizadas en el test: velocidad de procesamiento de la información, memoria de trabajo, aprendizaje, habilidad motora y déficit global.

Debido al efecto que puede tener la depresión en la realización de dichos test neurocognitivos, muchos de ellos precisan de un proceso de validación previa en esta población. En lo que respecta al test MoCA, usado en nuestro estudio, ha sido utilizado en pacientes psiquiátricos para establecer su validez cuando se compara con un gold standard multi-test para el diagnóstico de deterioro neurocognitivo de causa orgánica en esta población especial [49]. En este estudio, un 61,4% de los pacientes diagnosticados de trastornos afectivos presentaba una puntuación menor de 26 en el test MoCA, y un 6,8% una puntuación menor de 20 (en nuestro estudio, realizado en pacientes con VIH, el porcentaje fue: 52,17% y 16,6% para las puntuaciones MoCA <26 y MoCA <20 respectivamente). En este estudio, realizado en pacientes psiquiátricos de distinto espectro de gravedad, el test de MoCA tuvo alta capacidad para discriminar a los pacientes con deterioro cognitivo de causa orgánica, con un área bajo la curva de 0,854 ($p < 0,001$) en el total de pacientes, y de 0,871 ($p < 0,001$) en pacientes con depresión. Los autores de este estudio sugieren, sin embargo, establecer un menor punto de corte que en la población general: un punto de corte de 23 en test de MoCA fue el de mayor sensibilidad y especificidad (0,82 y 0,70 respectivamente) mientras que un punto de corte de 26 demostró ser poco específico (0,44) para el diagnóstico de deterioro cognitivo en esta población.

10. CONSIDERACIONES FINALES Y CONCLUSIONES

1. Los pacientes con infección por VIH que reciben TAR estable menores de 60 años tienen una elevada prevalencia de deterioro cognitivo evaluado por MoCA (Evaluación Cognitiva Montreal) y hasta el 10% con puntuaciones muy bajas.
2. Los pacientes de mayor edad, con episodios depresivos, menor nivel educativo y con una mayor tendencia a tener prácticas de riesgo heterosexuales tuvieron con mayor probabilidad deterioro cognitivo.
3. A pesar de que la edad fue un factor relevante de deterioro cognitivo, un elevado porcentaje de pacientes jóvenes lo presentaron.
4. La prevalencia de depresión de nuestra población fue muy elevada estando implicada en la mayoría de los casos de deterioro cognitivo menos severo, por lo que el diagnóstico precoz y tratamiento de esta entidad podría reducir la aparición de deterioro en estos pacientes.
5. Ni la co-infección con el VHC, ni el tipo de TAR se asociaron con el deterioro cognitivo, aunque con este último se observó una mayor tendencia en aquellos pacientes tratados con inhibidores de la proteasa.
6. Aunque no se observó una relación directa entre las variables asociadas al VIH, el grado de inmunosupresión al comienzo de la enfermedad puede ser determinante en aquellos pacientes con mayor severidad neurocognitiva, lo cual corrobora la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de estos pacientes.
7. Los factores psicosociales se refieren al estilo de vida y en nuestro estudio no nos ha salido que la toma de tóxicos se relacione con mayor deterioro cognitivo, aunque parece haber una tendencia.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Daniel Podzamczner Palter, Jose A. Muñoz-Moreno, Rosa Polo Rodríguez. Documento de Consenso sobre el Manejo Clínico de los Trastornos Neurocognitivos Asociados a la Infección por el VIH. Enero 2013. Grupo de expertos del Grupo de Estudio del Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan nacional sobre el Sida (SPNS).
2. Ellis JR, Calero P and Stockin MD. HIV infection and the central nervous system: a primer. *Neuropsychol Rev* 2009; 19 (2): 144-151.
3. Shapshak P, Kamgueane P, Fujimura RK, et al. Editorial NeuroAIDS review. *AIDS* 2011; 25: 123-141.
4. 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.
5. Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol* 2008; 63:213.
6. Heaton RK, Franklin DR Jr, Deutsch R, et al. Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: the longitudinal CHARTER study. *Clin Infect Dis* 2015; 60:473.
7. 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; 17:3.
8. Bloch M et al. A screening strategy for HIV-Associated neurocognitive disorders that accurately identifies patients requiring neurological review. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):687-93. Epub 2016 Jun 19.
9. José A. Muñoz-Moreno, Juan Manuel Tiraboschi, Daniel Podzamczner, Bonaventura Clotet. *Guía Práctica del SIDA*. Capítulo 19. Trastornos neurocognitivos en la infección por VIH. 13ª Edición. 2015: 393-400.
10. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated Neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69:1789–1799.
11. Cross S, Önen N, Gase A, et al. Identifying risk factors for HIV-associated neurocognitive disorders using the international HIV dementia scale. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013 Dec;8 (5):1114-22.
12. Farinpour R, Miller EN, Satz P, et al. Psychosocial risk factors of HIV morbidity and mortality: findings from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003 Aug;25(5):654-70.
13. European AIDS Clinical Society. *Guías Clínicas*. Versión 8.0. Español. Octubre 2015.
14. P. Casanova-Sotolongo, P. Casanova-Carrillo, C. Casanova-Carrillo. Demencia asociada al sida. *Rev. Neurol* 2002; 34 (8): 781-787.

15. T.J. Barber, D. Bradshaw, D. Hughes, et al. Screening for HIV-related neurocognitive impairment in clinical practice: Challenges and opportunities, *AIDS Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV*, 26:2, 160-168.
16. Rao VR, Ruiz AP, Prasad VR. Viral and cellular factors underlying neuropathogenesis in HIV associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Res Ther*. 2014 May 19; 11:13.
17. Valcour V, Sithinamsuwan P, Letendre S, Ances B. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011 Mar; 8(1):54-61.
18. Williams DW, Veenstra M, Gaskill PJ, Morgello S, Calderon TM, Berman JW. Monocytes mediate HIV neuropathogenesis: mechanisms that contribute to HIV associated neurocognitive disorders. *Curr HIV Res*. 2014;12(2):85-96.
19. Thurnher MM, Castillo M, Stadler A, Rieger A, Schmid B, Sundgren PC. Diffusion AJNR Am J Neuroradiol. 2005 Oct; 26(9):2275-81.-tensor MR imaging of the brain in human immunodeficiency virus-positive patients.
20. Rodrigo Hasbun, Jairo Eraso, Sweeya Ramireddy, D' Arcy Wainwright, Lucrecia Salazar, Richard Grime, Michele York, and Adriana Strutt. Screening for Neurocognitive Impairment in HIV Individuals: The Utility of the Montreal Cognitive Assessment Tes. *J AIDS Clin Res*. 2012 December; 3(10): 186-.
21. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53:695–699.
22. McLennan SN, Mathias JL, Brennan LC, Stewart S. Validity of the montreal cognitive assessment (MoCA) as a screening test for mild cognitive impairment (MCI) in a cardiovascular population. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2011; 24:33–38.
23. Valcour V, Paul R, Chiao S, Wendelken LA, Miller B. Screening for cognitive impairment in human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:836–842.
24. M. A. M. Janssen, M. Bosch, P.P. Koopmans. Validity of the Montreal Cognitive Assessment and the HIV Dementia Scale in the assessment of cognitive impairment in HIV-1 infected patients. *J. Neurovirol*. (2015) 21:383-390.
25. Iudicello JE, Woods SP, Deutsch R, et al. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012; 34(5): 476-88.
26. Cherner M, Letendre S, Heaton RK, et al. Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. *Neurology* 2005; 64: 1343-1347.
27. 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
28. Airoidi 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.

29. 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.
30. 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.
31. 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 n° MOAB0103.
32. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010; 24: 1243-1250.
33. Soontornniyomkij V, Umlauf A, Chung SA, Cochran ML et al. HIV protease inhibitor exposure predicts cerebral small vessel disease. *AIDS*. 2014 Jun 1;28(9):1297-306.
34. Muñoz-Moreno JA, Prats A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Negredo 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.
35. Lescure FX, Omland LH, Engsig FN, et al. 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; 52:235.
36. Milanini B1, Wendelken LA, Esmaili-Firidouni P, Chartier M, Crouch PC, Valcour V. The Montreal cognitive assessment to screen for cognitive impairment in HIV patients older than 60 years. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Sep 1;67(1):67-70.
37. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España (actualización 2015): Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida. Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2015. Disponible en: http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2015.pdf
38. Ompad DC et al. Drug use among HIV+ adults aged 50 and older: findings from the GOLD II study. *AIDS Care*. 2016 May 4:1-5. [Epub ahead of print]
39. Almeida SM et al (HNRC Group.). Suicide risk and prevalence of major depressive disorder (MDD) among individuals infected with HIV-1 subtype C versus B in Southern Brazil. *J Neurovirol*. 2016 Jul 18. [Epub ahead of print]
40. Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry*. 2001 May;158(5):725-30

41. Fialho R1,2, Pereira M3, Bucur M2, Fisher M4,5, Whale R2,5, Rusted J1. Cognitive impairment in HIV and HCV co-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care*. 2016 May 30:1-14
42. Giunta B, Ehrhart J, Obregon DF, et al. Antiretroviral medications disrupt microglial phagocytosis of β -amyloid and increase its production by neurons: implications for HIV- associated neurocognitive disorders. *Mol Brain* 2011; 4(1): 23).
43. 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
44. Chartier M, Crouch PC, Tullis V et al. The Montreal Cognitive Assessment: A Pilot Study of a Brief Screening Tool for Mild and Moderate Cognitive Impairment in HIV-Positive Veterans. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015 May-Jun;14(3):197-201.
45. Fialho RM, Pereira M, Mendonça N, Ouakinin S. Depressive symptoms and neurocognitive performance among HIV-infected women. *Women Health*. 2013;53(2):117-34.
46. Austin MP, Ross M, Murray C, et al. Cognitive function in major depression. *J Affect Disord* 1992;25(1):21–9.
47. Marvel CL, Paradiso S. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27(1):19–36.
48. Bragança M, Palha A. Depression and neurocognitive performance in Portuguese patients infected with HIV. *AIDS Behav*. 2011 Nov;15(8):1879-87
49. Gierus J, Mosiołek A, Koweszko T, Wnukiewicz P, Kozyra O, Szulc A. The Montreal Cognitive Assessment as a preliminary assessment tool in general psychiatry: Validity of MoCA in psychiatric patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015 Sep-Oct;37(5):476-80



12. ANEXOS

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

[1]

<p>Alteración cognitiva asintomática, (ANI : HIV-associated asymptomatic neurocognitive impairment)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración de ≥ 2 dominios neurocognitivos¹ con ≥ 1 SD debajo de la media² • 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 • El deterioro cognitivo está presente desde hace al menos un mes • No cumple criterios para diagnosticar demencia o delirio asociados al VIH • No se evidencia otra causa preexistente para la alteración, incluida enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas
<p>Trastorno cognitivo leve (MND : HIV-associated mild neurocognitive disorder)</p>	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • El empeoramiento está presente desde hace al menos un mes • No cumple criterios para diagnosticar demencia o delirio asociados al VIH • No se evidencia otra causa preexistente para la alteración, incluida enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas
<p>Demencia asociada a VIH (HAD : HIV-1-associated dementia)</p>	<p>Existe un marcado empeoramiento adquirido en el funcionamiento cognitivo con alteración en ≥ 2 dominios neurocognitivos¹ con ≥ 2 SD debajo de la media.²</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • El empeoramiento cognitivo está presente desde hace al menos un mes • No cumple criterios para diagnosticar delirio • No existe otra causa que lo justifique

¹ Dominios: atención/memoria de trabajo, velocidad del procesamiento de la información, memoria verbal, aprendizaje, fluencia verbal, funciones ejecutivas y función motora.

² Puntuaciones estandarizadas y ajustadas por edad, sexo y nivel de educación, de acuerdo a la existencia de datos normativos.

Figura 1. Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE: _____
 Nivel de estudios: _____
 Sexo: _____

Fecha de nacimiento: _____
 FECHA: _____

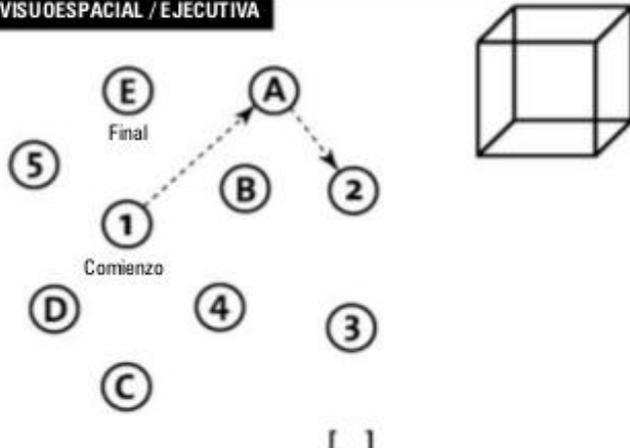
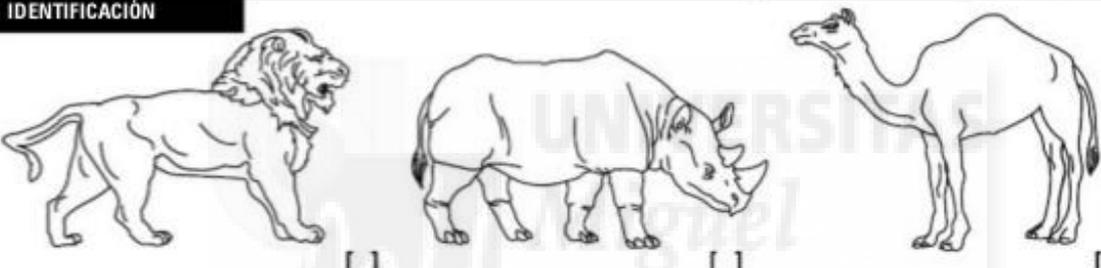
VISUOESPACIAL / EJECUTIVA		 <p>Copiar el cubo</p>		Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)	Puntos
[] [] [] [] [] [] [] [] [] []		Contorno [] [] []	Números [] [] []	Agujas [] [] []	___/5
IDENTIFICACIÓN				[] [] []	___/3
MEMORIA	Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.	ROSTRO [] [] SEDA [] [] IGLESIA [] [] CLAVEL [] [] ROJO [] []	Sin puntos		
ATENCIÓN	Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [] 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. [] 7 4 2	[] FBACMNAAJKLBFAFAKDEAAAJAMOF AAB		___/2	
	Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.	[] FBACMNAAJKLBFAFAKDEAAAJAMOF AAB		___/1	
	Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.	[] [] [] [] [] [] [] [] [] []		___/3	
LENGUAJE	Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. []	[] [] [] [] [] [] [] [] [] []		___/2	
	Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [] _____ (N ≥ 11 palabras)	[] [] [] [] [] [] [] [] [] []		___/1	
ABSTRACCIÓN	Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [] tren-bicicleta [] reloj-regla	[] [] [] [] [] [] [] [] [] []		___/2	
RECUERDO DIFERIDO	Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS	ROSTRO [] [] SEDA [] [] IGLESIA [] [] CLAVEL [] [] ROJO [] []	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente		___/5
Optativo	Pista de categoría [] [] [] [] [] [] Pista elección múltiple [] [] [] [] [] []	[] [] [] [] [] [] [] [] [] []		___/5	
ORIENTACIÓN	[] Día del mes (fecha) [] Mes [] Año [] Día de la semana [] Lugar [] Localidad	[] [] [] [] [] [] [] [] [] []		___/6	
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 www.mocatest.org		Normal $\geq 26 / 30$		TOTAL ___/30 Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios	

Figura 2. Figura 4. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento del deterioro neurocognitivo asociado al VIH (DNC) en personas sin factores de confusión patentes. Guía EACS. [6]

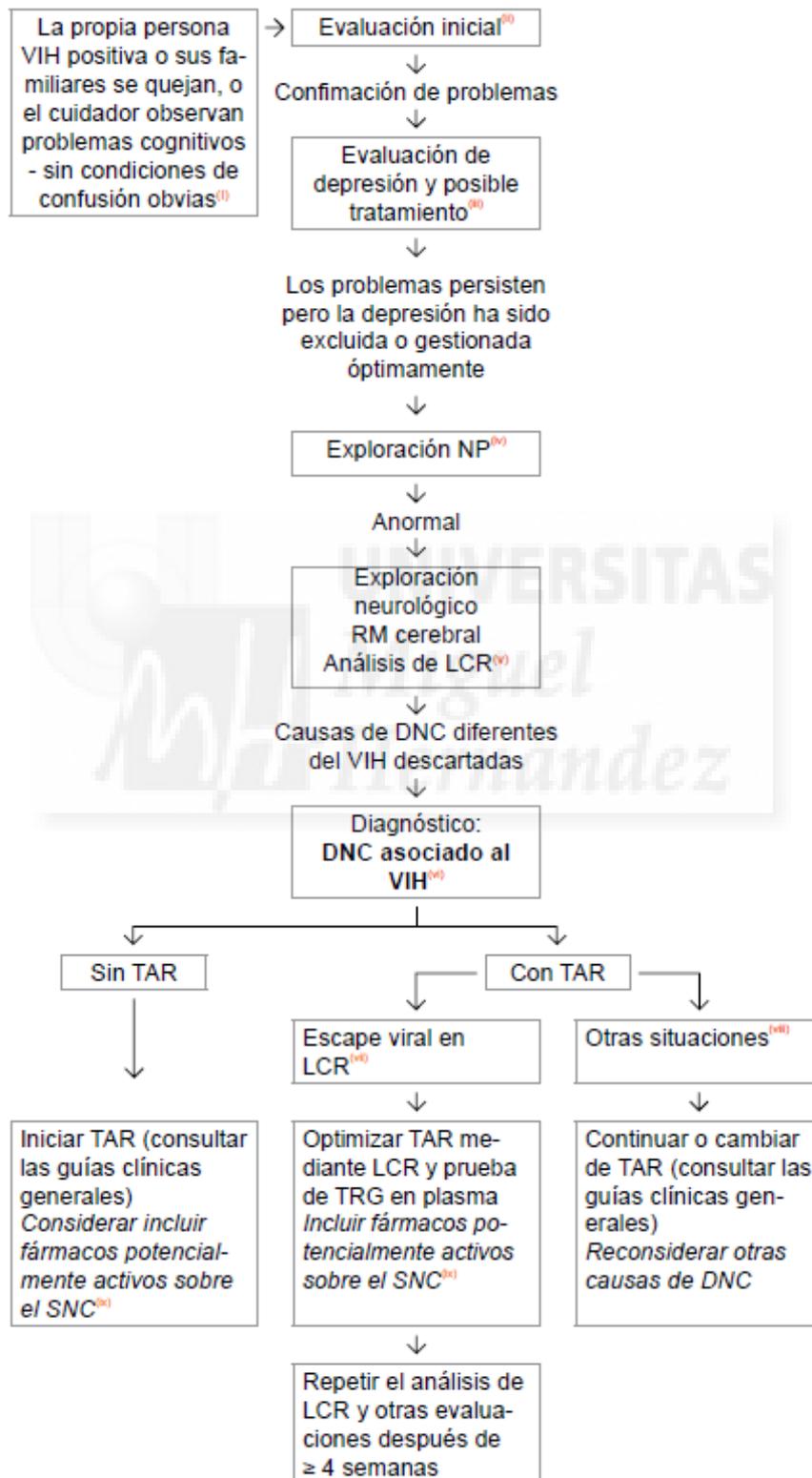


Tabla 2. Características basales de los 100 pacientes incluidos en el estudio.

Variable	Valor
Sexo varón (%)	79 (79,0)
Edad, años (DE)	45,24 (9,22)
Hipertensión arterial (%)	11 (11.1)
Toma de antihipertensivos (%)	9 (9,1)
Diabetes Mellitus (%)	8 (8,1)
Antidiabéticos orales (%)	6 (6,1)
Dislipemia (%)	20 (20,2)
Hipolipemiantes (%)	12 (12,2)
Hábito tabáquico (%)	55 (55,6)
Consumo de alcohol (%)	37 (37,4)
Tabaco, paquetes/año (DE)	11(16,18)
Ex-fumadores, paquetes/año (DE)	3.84 (16.81)
Alcohol, gramos/día (DE)	4.49 (10.40)
Cocaína (%)	14 (14.1)
Heroína (%)	21 (21.2)
Otras drogas (%)	24 (26.4)
IAM (%)	3 (3.0)
Ictus (%)	1 (1.0)
Claudicación intermitente, no(%)	99 (100.0)
VHC (%)	31 (31.3)
VHB (%)	13 (13.1)
Sífilis (%)	14 (14.1)
TBC (%)	11 (11.1)
Depresión (%)	36 (36.7)
Toma de antidepresivos (%)	19 (19.6)
Esquizofrenia (%)	1 (1.0)
TCE (%)	12 (12.2)
Quejas de memoria (%)	52 (52.5)
Nivel educativo	
1 Educación primaria (%)	9 (9.1)
2 Educación secundaria (%)	45 (45.5)
3 Estudios universitarios (%)	26 (26.3)
4 Estudios universitarios superiores (%)	19 (19.2)
Nivel educativo alto, nivel 3 y 4 (%)	45 (45.5)
Nivel educativo muy alto, nivel 4 (%)	19 (19.2)
País de origen, no España (%)	14 (14.0)
Tiempo de evolución VIH, meses (DE)	162.65 (160.08)
Tiempo sin tratamiento, meses (DE)	48.38 (135.52)
Prácticas sexuales	
1 Bisexual (%)	6 (6.0)
2 Heterosexual (%)	54 (54.0)
3 Homosexual (%)	39 (39.0)

4 Transexual (%)	1 (1.0)
Vía de contagio categorizada	
0 Desconocida (%)	8 (8.0)
1 Sexual (%)	66 (66.0)
2 ADVP (%)	20 (20.0)
3 ADVP + sexual (%)	2 (2.0)
4 Parenteral, no ADVP (%)	4 (4.0)
Estadio VIH	
A1 (%)	12 (12.0)
A2 (%)	26 (26.0)
A3 (%)	11 (11.0)
B1 (%)	4 (4.0)
B2 (%)	15 (15.0)
B3 (%)	9 (9.0)
C1 (%)	3 (3.0)
C2 (%)	2 (2.0)
C3 (%)	14 (14.0)
Estadio VIH categorizada	
0 Estadio no SIDA (%)	57 (57.0)
1 Estadio SIDA (A3 Y B3) (%)	20 (20.0)
2 Estadio SIDA (C1,C2 Y C3) (%)	19 (19.0)
Nadir CD4, cells/ml (DE)	257.78 (168.49)
Nadir CD4 < 200, cells/ml (%)	34 (35.8)
Nº total CD4, cells/ml (DE)	743.40 (309.57)
Nº total CD8, cells/ml (DE)	1037.33 (469.11)
Ratio CD4/CD8, cells/ml (DE)	0.84 (0.47)
Ratio CD4/CD8 < 0.4, cells/ml (%)	17 (17.3)
Carga viral, copias (DE)	19443.38 (171771.44)
Carga viral indetectable (%)	70 (70.0)
Tratamiento	
NNRTI (%)	42 (42.0)
Inhibidores de la proteasa (%)	39 (39.0)
Inhibidores de la integrasa (%)	35 (35.0)
Deterioro cognitivo	
MoCA test, puntuación (DE)	24.90 (3.91)
Deterioro cognitivo (moca <26) (%)	44 (44.4)
Deterioro cognitivo severo (moca 20) (%)	10 (10.1)

Tabla 3. Distribución de los pacientes en función de la presencia de deterioro cognitivo (MoCA < 26)

<i>Variable</i>	Pacientes sin deterioro cognitivo (n=55)	Pacientes con deterioro cognitivo (n=44)	Significación estadística
<i>Sexo varón (%)</i>	45 (81.8)	33 (75.0)	0.564
<i>Edad, años (DE)</i>	42.44 (9.33)	48.84 (7.91)	<0.001
<i>Edad > 45 años (%)</i>	24 (43.6)	32 (72.7)	0.004
<i>Hipertensión arterial (%)</i>	5 (9.1)	6 (14.0)	0.664
<i>Toma de antihipertensivos (%)</i>	3 (5.5)	6 (14.0)	0.274
<i>Diabetes Mellitus (%)</i>	3 (5.5)	5 (11.6)	0.462
<i>Antidiabéticos orales (%)</i>	2 (3.6)	4 (9.3)	0.461
<i>Dislipemia (%)</i>	9 (16.4)	11 (25.6)	0.384
<i>Hipolipemiantes (%)</i>	6 (11.1)	6 (14.0)	0.911
<i>Hábito tabáquico (%)</i>	31 (56.4)	23 (53.5)	0.937
<i>Consumo de alcohol (%)</i>	20 (36.4)	16 (37.2)	1.000
<i>Tabaco, paquetes/año (DE)</i>	9.49 (15.12)	13.19 (17.55)	0.268
<i>Ex-fumadores, paquetes/año (DE)</i>	0.18 (1.35)	8.60 (24.82)	0.014
<i>Alcohol, gramos/día (DE)</i>	3.36 (6.48)	5.84 (13.95)	0.246
<i>Cocaína (%)</i>	6 (10.9)	8 (18.6)	0.430
<i>Heroína (%)</i>	8 (14.5)	13 (30.2)	0.103
<i>Otras drogas (%)</i>	14 (26.9)	10 (26.3)	1.000
<i>IAM (%)</i>	3 (5.5)	0 (0.0)	0.335
<i>Ictus (%)</i>	0 (0.0)	1 (2.3)	0.901
<i>Claudicación intermitente, no(%)</i>	55 (100.0)	43 (100.0)	NA
<i>VHC (%)</i>	14 (25.5)	17 (39.5)	0.205
<i>VHB (%)</i>	6 (10.9)	7 (16.3)	0.633
<i>Sífilis (%)</i>	8 (14.5)	6 (14.0)	1.000
<i>TBC (%)</i>	6 (10.9)	5 (11.6)	1.000
<i>Depresión (%)</i>	12 (22.6)	24 (54.5)	0.002
<i>Toma de antidepresivos (%)</i>	7 (13.0)	12 (28.6)	0.100
<i>Esquizofrenia (%)</i>	1 (1.9)	0 (0.0)	1.000
<i>TCE (%)</i>	4 (7.4)	8 (18.6)	0.176
<i>Quejas de memoria (%)</i>	28 (51.9)	24 (54.5)	0.950
<i>Nivel educativo</i>			0.027
<i>1 Educación primaria (%)</i>	2 (3.6)	7 (16.3)	
<i>2 Educación secundaria (%)</i>	22 (40.0)	22 (51.2)	
<i>3 Estudios universitarios (%)</i>	16 (29.1)	10 (23.3)	
<i>4 Estudios universitarios superiores (%)</i>	15 (27.3)	4 (9.3)	
<i>Nivel educativo alto, nivel 3 y 4 (%)</i>	31 (56.4)	14 (32.6)	0.032
<i>Nivel educativo muy alto, nivel 4 (%)</i>	15 (27.3)	4 (9.3)	0.048
<i>País de origen, no España (%)</i>	7 (12.7)	7 (15.9)	0.872
<i>Tiempo de evolución, meses (DE)</i>	153.13 (110.92)	172.59 (207.75)	0.552

Tiempo sin tratamiento, meses (DE)	36.81 (50.46)	63.94 (196.50)	0.327
Prácticas sexuales			0.006
1 Bisexual (%)	3 (5.5)	3 (6.8)	
2 Heterosexual (%)	22 (40.0)	32 (72.7)	
3 Homosexual (%)	29 (52.7)	9 (20.5)	
4 Transexual (%)	1 (1.8)	0 (0.0)	
Vía de contagio categorizada			0.430
0 Desconocida (%)	2 (3.6)	5 (11.4)	
1 Sexual (%)	38 (69.1)	28 (63.6)	
2 ADVP (%)	11 (20.0)	9 (20.5)	
3 ADVP + sexual (%)	2 (3.6)	0 (0.0)	
4 Parenteral, no ADVP (%)	2 (3.6)	2 (4.5)	
Estadio VIH			0.598
A1 (%)	7 (12.7)	5 (11.4)	
A2 (%)	13 (23.6)	13 (29.5)	
A3 (%)	6 (10.9)	5 (11.4)	
B1 (%)	3 (5.4)	1 (2.2)	
B2 (%)	8 (14.5)	7 (15.9)	
B3 (%)	6 (10.9)	3 (6.8)	
C1 (%)	1 (1.8)	2 (4.5)	
C2 (%)	1 (1.8)	1 (2.2)	
C3 (%)	9 (16.4)	5 (11.4)	
Estadio VIH categorizada			0.154
0 Estadio no SIDA (%)	36 (65.4)	22 (50.0)	
1 Estadio SIDA (A3 Y B3) (%)	10 (18.2)	12 (27.3)	
2 Estadio SIDA (C1, C2 Y C3) (%)	8 (14.5)	12 (27.3)	
Nadir CD4, cells/ml (DE)	271.51 (171.17)	243.79 (167.32)	0.431
Nadir CD4 < 200, cells/ml (%)	17 (33.3)	16 (37.2)	0.861
Nº total CD4, cells/ml (DE)	762.98 (318.00)	731.45 (294.24)	0.615
Nº total CD8, cells/ml (DE)	1100.26 (461.53)	964.89 (477.56)	0.160
Ratio CD4/CD8, cells/ml (DE)	0.78 (0.37)	0.92 (0.55)	0.134
Ratio CD4/CD8 < 0.4, cells/ml (%)	31241.96 (230322.67)	5137.05 (30261.18)	0.458
Carga viral, copias (DE)	38 (69.1)	31 (70.5)	1.000
Tratamiento			
NNRTI (%)	25 (45.5)	17 (38.6)	0.633
Inhibidores de la proteasa (%)	17 (30.9)	22 (50.0)	0.05
Inhibidores de la integrasa (%)	23 (41.8)	11 (25.0)	0.124

Tabla 4. Distribución de los pacientes en función de la presencia de deterioro cognitivo severo (MoCA < 20).

<i>Variables</i>	Pacientes sin deterioro cognitivo severo 89	Pacientes con deterioro cognitivo severo 10	Significación
<i>Sexo varón (%)</i>	73 (82.0)	5 (50.0)	0.019
<i>Edad, años (DE)</i>	44.56 (9.37)	51.70 (4.76)	0.020
<i>Edad > 45 años (%)</i>	47 (52.8)	9 (90)	0.024
<i>Hipertensión arterial (%)</i>	8 (9.1)	3 (30.0)	0.145
<i>Toma de antihipertensivos (%)</i>	6 (6.8)	3 (30.0)	0.068
<i>Diabetes Mellitus (%)</i>	6 (6.8)	2 (20.0)	0.405
<i>Antidiabéticos orales (%)</i>	4 (4.5)	2 (20.0)	0.217
<i>Dislipemia (%)</i>	18 (20.5)	2 (20.0)	1.000
<i>Hipolipemiantes (%)</i>	11 (12.6)	1 (10.0)	1.000
<i>Hábito tabáquico (%)</i>	50 (56.8)	4 (40.0)	0.498
<i>Consumo de alcohol (%)</i>	33 (37.5)	3 (30.0)	0.904
<i>Tabaco, paquetes/año (DE)</i>	10.53 (14.70)	16.00 (26.75)	0.315
<i>Ex-fumadores, paquetes/año (DE)</i>	4.32 (17.78)	0.00 (0.00)	0.446
<i>Alcohol, gramos/día (DE)</i>	4.24 (9.80)	6.30 (15.61)	0.557
<i>Cocaína (%)</i>	12 (13.6)	2 (20.0)	0.946
<i>Heroína (%)</i>	18 (20.5)	3 (30.0)	0.771
<i>Otras drogas (%)</i>	22 (27.2)	2 (22.2)	1.000
<i>IAM (%)</i>	3 (3.4)	0 (0.0)	1.000
<i>Ictus (%)</i>	1 (1.1)	0 (0.0)	1.000
<i>Claudicación intermitente, no(%)</i>	88 (100.0)	10 (100.0)	NA
<i>VHC (%)</i>	27 (30.7)	4 (40.0)	0.809
<i>VHB (%)</i>	10 (11.4)	3 (30.0)	0.248
<i>Sífilis (%)</i>	13 (14.8)	1 (10.0)	1.000
<i>TBC (%)</i>	11 (12.5)	0 (0.0)	0.511
<i>Depresión (%)</i>	30 (34.5)	6 (60.0)	0.216
<i>Toma de antidepresivos (%)</i>	16 (18.6)	3 (30.0)	0.662
<i>Esquizofrenia (%)</i>	1 (1.1)	0 (0.0)	1.000
<i>TCE (%)</i>	11 (12.6)	1 (10.0)	1.000
<i>Quejas de memoria (%)</i>	47 (53.4)	5 (50.0)	1.000
<i>Nivel educativo</i>			0.003
<i>1 Educación primaria (%)</i>	5 (5.7)	4 (40.0)	
<i>2 Educación secundaria (%)</i>	40 (45.5)	4 (40.0)	
<i>3 Estudios universitarios (%)</i>	24 (27.3)	2 (20.0)	
<i>4 Estudios universitarios superiores (%)</i>	19 (21.6)	0 (0.0)	
<i>País de origen, no España (%)</i>	11 (12.4)	3 (30.0)	0.299
<i>Tiempo de evolución, meses</i>	163.74	144.37	0.720

<i>(DE)</i>	(164.88)	(122.00)	
<i>Tiempo sin tratamiento, meses (DE)</i>	50.51 (141.96)	34.22 (66.61)	0.722
<i>Prácticas sexuales</i>			0.128
<i>1 Bisexual (%)</i>	6 (6.7)	0 (0.0)	
<i>2 Heterosexual (%)</i>	45 (50.6)	9 (90.0)	
<i>3 Homosexual (%)</i>	37 (41.6)	1 (10.0)	
<i>4 Transexual (%)</i>	1 (1.1)	0 (0.0)	
<i>Vía de contagio categorizada</i>			0.842
<i>0 Desconocida (%)</i>	6 (6.7)	1 (10.0)	
<i>1 Sexual (%)</i>	60 (67.4)	6 (60.0)	
<i>2 ADVP (%)</i>	17 (19.1)	3 (30.0)	
<i>3 ADVP + sexual (%)</i>	2 (2.2)	0 (0.0)	
<i>4 Parenteral, no ADVP (%)</i>	4 (4.5)	0 (0.0)	
<i>Estadio VIH</i>			0.007
<i>A1 (%)</i>	12 (13.5)	0 (0.0)	
<i>A2 (%)</i>	24 (27.0)	2 (20.0)	
<i>A3 (%)</i>	8 (9.0)	2 (20.0)	
<i>B1 (%)</i>	4 (4.5)	0 (0.0)	
<i>B2 (%)</i>	15 (16.9)	0 (0.0)	
<i>B3 (%)</i>	5 (5.6)	4 (40.0)	
<i>C1 (%)</i>	3 (3.4)	0 (0.0)	
<i>C2 (%)</i>	1 (1.1)	1 (10.0)	
<i>C3 (%)</i>	14 (15.7)	0 (0.0)	
<i>Estadio VIH categorizada</i>			0.761
<i>0 Estadio no SIDA (%)</i>	53 (59.6)	5 (50.0)	
<i>1 Estadio SIDA (A3 Y B3) (%)</i>	18 (20.2)	3 (30.0)	
<i>2 Estadio SIDA (C1, C2 Y C3) (%)</i>	18 (20.2)	2 (20.0)	
<i>Nadir CD4, cells/ml (DE)</i>	271.39 (169.83)	153.30 (124.80)	0.036
<i>Nº total CD4, cells/ml (DE)</i>	761.44 (312.04)	637.80 (235.24)	0.228
<i>Nº total CD8, cells/ml (DE)</i>	1056.36 (490.26)	886.60 (209.52)	0.283
<i>Ratio CD4/CD8, cells/ml (DE)</i>	0.85 (0.47)	0.77 (0.38)	0.588
<i>Carga viral, copias (DE)</i>	21839.60 (182046.18)	61.40 (142.22)	0.707
<u>Tratamiento</u>			
<i>NNRTI (%)</i>	38 (42.7)	4 (40.0)	1.000
<i>Inhibidores de la proteasa (%)</i>	35 (39.3)	4 (40.0)	1.000
<i>Inhibidores de la integrasa (%)</i>	32 (36.0)	2 (20.0)	0.512

Agradecimientos

Al Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia y a los adjuntos de la Sección de Enfermedades Infecciosas, a Alfredo, María Ángeles, y en especial a Salva y a mi tutor, Enrique.