

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Departamento de Psicología de la Salud



TESIS DOCTORAL

**PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS
A TRASTORNO NEUROCOGNITIVO
EN PERSONAS CON INFECCIÓN POR VIH
Y VIREMIA SUPRIMIDA**

Doctoranda:

Irene Portilla Tamarit

Dirigida por:

Dr. Carlos J. van-der Hofstadt Román

Dr. Jesús Rodríguez Marín

Dr. Joaquín Portilla Sogorb

2017

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quería dar las gracias a todos los participantes del estudio, por su participación voluntaria y por querer contribuir en el conocimiento y ayuda de las personas con infección por VIH. Sin su generosidad, sería imposible avanzar en la investigación clínica de la infección por VIH.

En segundo lugar, a mis directores de tesis, a los Dres. Carlos van-der Hofstadt, Román Dr. Jesús Rodríguez Marín y Dr. Joaquín Portilla Sogorb, quería agradecerles su apoyo continuo y confianza. Por aportar sus conocimientos y experiencias y también por su paciencia, comprensión y por sus sabios consejos en este largo proceso. Al Dr. José Sánchez Payá, por su cariño, y por sus continuas y esclarecedoras enseñanzas en el mundo de la metodología.

También quiero agradecer a todo el personal de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital de Alicante por su colaboración e implicación en este proyecto. En especial, a los Dres. Sergio Reus y al Dr. Rafa León por contar conmigo para este estudio y por querer investigar sobre el trastorno neurocognitivo en personas con infección por VIH. A los alumnos del Máster de Psicología General Sanitaria que han estado en el servicio acompañándonos, por ayudarme en este trabajo y aportar sus conocimientos al desarrollo de este estudio.

A mis amigos, por su apoyo, comprensión y por ayudarme a desconectar en este proceso tan largo.

A mi familia. A mi hermana Julia, por su cariño y su confianza. A mis padres por ser mis guías en esta vida tan complicada y a la vez apasionante, y concretamente a mi madre, por entender todos mis estados de ánimo y saber cómo ayudarme siempre; y a mi padre por todo su apoyo, por activar mi curiosidad por el mundo de la investigación, y por trasladarme su pasión de ayudar a las personas con infección por VIH.

Por último y en especial, a mi pareja, José, por su paciencia, comprensión y por cuidarme durante todo este proceso.

Irene Portilla
10 de mayo de 2017

ABREVIATURAS

ACT	α 1-antiquimotripsina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADNr	Ácido desoxirribonucleico ribosómico
ANI	Trastorno neurocognitivo asintomático, por sus siglas en inglés <i>Asymptomatic Neurocognitive Impairment</i>
ARN	Ácido ribonucleico
BDG	(1 \rightarrow 3)- β -D-Glucan
BVMT-R	<i>Brief Visuospatial Memory Test-Revised</i>
Estadio clínico CDC	Estadio Clínico de la Infección por VIH clasificación del <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CHARTER	<i>CNS HIV Anti-Retroviral Therapy Effect Research,</i>
CIMT	Grosor de la íntima media de la carótida
CPE	Efectividad de penetración del sistema nervioso central por sus siglas en inglés, <i>Central Nervous System Penetration Effectiveness</i>
CVP-VIH	Carga Viral Plasmática de VIH
DE	Desviación Estándar
DSM	Manual de diagnóstico estadístico de los trastornos mentales, por sus siglas en inglés <i>Diagnostic ad Statistical Manual of Mental Disorders</i>
FE	Función ejecutiva
FM	Función motora
GDS	<i>Global Deficit Score</i>
GeSIDA	Grupo de estudio de Sida
HAD	Demencia asociada a VIH, por sus siglas en inglés <i>HIV-associated dementia</i>
HAND	Trastorno neurocognitivo asociado a VIH, por sus siglas en inglés <i>HIV-associated neurocognitive disorder</i>
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
HTX	Relaciones heterosexuales
IC	Intervalo de confianza

IHDS	Escala internacional de demencia por VIH, por sus siglas en inglés <i>International HIV Dementia Scale-</i>
IL	Interleuquina
IL-6	Interleuquina -6
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MCMII-III	Inventario Clínico Multiaxial de Millon por sus siglas en inglés <i>The Millon Clinical Multiaxial Inventory-III</i>
MLP	Memoria a largo plazo
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MND	Trastorno neurocognitivo leve, por sus siglas en inglés <i>Mild Neurocognitive Disorder</i>
MND	Trastorno Neurocognitivo leve, por sus siglas en inglés <i>Mild Neurocognitive Disorder</i>
ONUSIDA	Programa del sida de las Naciones Unidas
OR	Odds Ratio
OR_a	Odds Ratio ajustada
OR_c	Odds Ratio cruda
P_a	Nivel de significación estadística ajustada
P_c	Nivel de significación estadística cruda
PCR	Proteína C Reactiva
P25	Percentil 25
RM	Resonancia Magnética
sCD14	Receptor soluble de CD4
SEIP	Sociedad Española de Infectología Pediátrica
SEP	Sociedad Española de Psiquiatría
SNC	Sistema nervioso central
SPNS	Plan Nacional sobre el Sida
TAR	Tratamiento antirretroviral
TAVEC	Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense
TEP	Trastorno de Estrés Postraumático

TMT	<i>Trail Making Test</i>
TNFα	Factor de necrosis tumoral por sus siglas en inglés <i>Tumoral Necrosis Factor</i>
UDVP	Personas usuarias de drogas por vía parenteral
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
WAIS-IV	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>



ÍNDICE

RESUMEN	3
ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL.....	9
El virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida	11
El virus de la inmunodeficiencia humana	11
Historia natural de la infección por VIH	12
Mecanismos de transmisión del VIH y epidemiología actual del VIH	15
Mecanismos de transmisión.....	15
Epidemiología actual de la Infección por VIH.....	16
Epidemiología de la infección por VIH en el mundo	17
Epidemiología de la infección por VIH en España.....	18
Comorbilidades no-sida en personas con infección por VIH.....	20
Trastorno neurocognitivo asociado al VIH	23
Clasificación del trastorno neurocognitivo asociado al VIH	25
Prevalencia actual del trastorno neurocognitivo asociado a VIH.....	26
Manifestaciones clínicas	28
Diagnóstico del trastorno neurocognitivo asociado al VIH.....	29
Evaluación neuropsicológica.....	29
Técnicas de neuroimagen.....	32
Biomarcadores	33
Diagnóstico diferencial del trastorno neurocognitivo asociado al VIH	33
Factores asociados a trastorno neurocognitivo por VIH	35
Infección por VIH y neuro-inflamación	39
Activación inmune.....	39
Marcadores solubles inflamatorios en sangre y líquido cefalorraquídeo	41
Traslocación bacteriana.....	41
La arteriosclerosis.....	42
Trastornos mentales	42
Trastornos mentales e infección por VIH.....	44
Justificación del Estudio	47
METODOLOGÍA E HIPÓTESIS	51
Formulación de las hipótesis	53
Objetivos.....	55
Material y Métodos	56
Diseño y ámbito de estudio.....	56

ÍNDICE

Participantes.....	56
Criterios de inclusión y exclusión.....	56
Número de participantes	57
Formas de selección	57
Variables del estudio	58
Recogida de variables	66
Análisis de datos.....	68
RESULTADOS.....	71
características de la población estudiada	73
Prevalencia del trastorno neurocognitivo asociado a infección por VIH	76
Prevalencia de trastornos de personalidad y síndromes clínicos	79
Asociación entre trastorno de personalidad y síndromes clínicos con el trastorno neurocognitivo	84
Asociación entre variables sociodemográficas, clínicas y de inflamación de la infección por VIH con la presencia de trastorno neurocognitivo	88
Asociación entre variables clínicas y de inflamación de la infección por VIH con alteración de los dominios cognitivos.....	94
Memoria a largo plazo	94
Función ejecutiva.....	99
Función motora.....	102
DISCUSIÓN	107
CONCLUSIONES.....	139
ÍNDICES DE TABLAS Y FIGURAS	143
ÍNDICE DE TABLAS.....	145
ÍNDICE DE FIGURAS.....	147
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	149
ANEXOS	183
Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante	185
Hoja de Información al participante y Hoja de consentimiento informado por escrito	186

RESUMEN



Antecedentes y objetivos

El tratamiento antirretroviral (TAR) ha cambiado radicalmente la historia natural de la infección por VIH. En los países con acceso al TAR, ha disminuido la incidencia de sida y muerte en las personas infectadas por VIH, y consecuentemente ha producido una ganancia considerable de años vividos. Sin embargo, la cronicidad de la infección se acompaña de un aumento en la incidencia de determinadas enfermedades en la población con infección por VIH superior a la observada en población general. Esta mayor incidencia de comorbilidades se explicaría por la propia cronicidad de la infección y la inflamación sistémica que provoca, además de los factores de riesgo conocidos y asociados a determinadas enfermedades.

Una de estas comorbilidades, es el trastorno neurocognitivo asociado a la infección por VIH (HAND, por sus siglas en inglés *HIV-associated disorder*), y constituye el objeto de estudio de esta Tesis. El HAND se asocia a peor adhesión al TAR, mayor dificultad en las actividades de la vida diaria, peor calidad de vida y mayor riesgo de mortalidad. Los estudios que han analizado la prevalencia actual de HAND muestran datos muy variables dependiendo de la población estudiada. El nivel de control virológico de la infección y la existencia de otras comorbilidades asociadas a trastorno neurocognitivo pueden actuar como factores de confusión.

Los objetivos de nuestro estudio fueron analizar la prevalencia y los factores asociados a HAND en personas con infección por VIH que reciben un TAR eficaz y sin co-morbilidades médicas asociadas a deterioro neurocognitivo. Analizar la prevalencia de patrones clínicos de personalidad y síndromes clínicos en esta población y su asociación con el diagnóstico de HAND. Por último, estudiamos la asociación entre las variables biológicas y de inflamación de la infección por VIH con los dominios cognitivos alterados en la población a estudio.

Metodología

Estudio observacional de tipo transversal. Se incluyeron personas con infección por VIH, edad ≥ 35 años, que recibían un TAR estable y con viremia plasmática de VIH <50 copias/ml ARN viral durante los últimos doce meses previos a la inclusión en el estudio. Se excluyeron aquellos con etilismo, consumo de drogas activo, con enfermedad neurológica o psiquiátrica conocida, y con otras comorbilidades asociadas a deterioro neurocognitivo en población general. La presencia de trastorno neurocognitivo se determinó mediante una extensa batería de test neurocognitivos, utilizando los criterios de Frascati para su definición y clasificación. Los trastornos de

RESUMEN

personalidad y síndromes clínicos se analizaron mediante el “Inventario Clínico Multiaxial de Millon”. Se revisó la historia clínica para las variables clínicas y se realizó una analítica para las variables de laboratorio, incluyendo las citoquinas inflamatorias y la presencia de traslocación bacteriana mediante ADN bacteriano. Además, se realizó una ecográfica carotídea para determinar la presencia o no de arterosclerosis subclínica.

Análisis estadístico. Para la descripción de las variables cualitativas, se utilizó la frecuencia absoluta y porcentajes de cada valor de la variable. Para las variables cuantitativas, se verificó el tipo de distribución de las variables con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de seguir una distribución paramétrica se utilizó la media y la desviación estándar, y en el caso de distribución no paramétrica se utilizó la mediana y los percentiles 25 y 75. Se calculó la prevalencia de HAND, de los trastornos de personalidad y síndromes clínicos, con un intervalo de confianza al 95% (IC95%). Para cuantificar la magnitud de la asociación de las diferentes variables con HAND se calculó la Odds Ratio (OR) con sus IC95%, y en caso necesario, la OR ajustada (ORa) con un modelo de regresión logística. El nivel de significación estadística en los contrastes de hipótesis fue de $p < 0.05$. El análisis de datos se realizó con el programa IBM-SPSS 22.0.

Resultados

La población estudiada fue de 84 personas, la edad media era de 46.02 ± 7.5 años y un 77.4% eran varones. El 29.8% de los participantes presentaban HAND (19% alteración cognitiva asintomática; 8.3% trastorno cognitivo leve; y 2.4% demencia asociada a VIH). Los dominios cognitivos más alterados fueron: memoria a largo plazo (27.4%); función ejecutiva (20.2%); flexibilidad verbal (16.7%); función motora (16.7%); y velocidad de procesamiento (15.5%). Los síndromes clínicos más frecuentes fueron: ansiedad (20.2%); trastorno bipolar (10.7%); y dependencia de sustancias (8.4%). Los trastornos de personalidad más frecuentes fueron: compulsivo (36.9%); narcisista (27.4%); e histriónico (8.4%). El 77.4% de los participantes presentaban al menos un trastorno de la personalidad, y el 35.7% tenían al menos un síndrome clínico.

Ninguno de los trastornos de personalidad ni de los síndromes clínicos se asoció a HAND, sin embargo, cuando analizamos tener al menos un síndrome clínico, esta variable se asoció de forma significativa a trastorno neurocognitivo [ORa 4.1 (IC95%: 1.2-14.1)]. El nivel de estudios primarios y el tabaquismo se asociaron a mayor prevalencia de HAND, sin embargo, esta asociación desapareció en el análisis multivariado. Respecto a las variables clínicas, el HAND se asoció a un diagnóstico previo de sida, ≥ 10 años desde el diagnóstico de la infección, un recuento nadir de

linfocitos ≤ 350 células/ μL y ≥ 4 años recibiendo TAR. Sin embargo, en el análisis multivariado, sólo ≥ 10 años desde el diagnóstico de la infección por VIH se asoció de forma independiente al diagnóstico de HAND. En cuanto a los factores inflamatorios, sólo los valores de IL-6 superiores (≥ 1.8 pg/mL) se asociaron con presencia de HAND, tanto en el análisis bivalente ($p=0.019$) como en el multivariante ($p=0.027$). No encontramos relación entre la arteriosclerosis y la presencia de HAND. Al estudiar los dominios cognitivos por separado, encontramos que la memoria a largo plazo en el análisis multivariante solo se asoció con un diagnóstico previo de sida ($p=0.034$), ≥ 10 años desde el diagnóstico de la infección por VIH ($p=0.014$) y el nivel de linfocitos CD4+ ≤ 500 cels./ μL en el momento del estudio ($p= 0.040$).

En cuanto a las variables inflamatorias y de traslocación bacteriana, no encontramos relación entre éstas y la memoria a largo plazo, pero si con la arteriosclerosis en el análisis bivalente (ORc 3.2 [1.1-9.2], $p=0.03$), perdiendo esta significación en el análisis multivariante. La alteración de la función ejecutiva no se asoció con ninguna de las variables clínicas y de inflamación de la infección por VIH. Aquellos pacientes con 10 años o más desde el diagnóstico de infección por VIH ($p=0.020$) y los que tenían concentraciones de IL-6 más elevadas presentaban una menor puntuación en la función ejecutiva ($p=0.042$).

Conclusiones

La prevalencia de trastorno neurocognitivo asociado a infección por VIH es elevada a pesar de un tratamiento antirretroviral eficaz, una buena adhesión al tratamiento y viremia de VIH suprimida de forma prolongada, y sin comorbilidades o estilos de vida asociados a deterioro neurocognitivo en población general. En estas personas con infección por VIH con buena adhesión al TAR, la prevalencia de trastornos mentales no diagnosticados es baja respecto a la referida en población VIH sin estas características. Los factores que se asociaron de forma independiente al diagnóstico de HAND en la población estudiada fueron tener al menos un síndrome clínico, 10 o más años desde el diagnóstico de la infección y la inflamación sistémica marcada por unos niveles de IL-6 ≥ 1.8 pg/mL en plasma. En nuestro estudio observamos una asociación entre determinadas variables clínicas y de inflamación con los dominios cognitivos estudiados. Un tiempo superior a 10 años desde el diagnóstico de la infección se asoció a menor memoria a largo plazo, y menor puntuación en la función ejecutiva y en la capacidad motora. Un recuento nadir de linfocitos CD4+ <350 cels/ μL y la arterioesclerosis subclínica se asoció a menor memoria a largo plazo. Los pacientes con niveles de IL-6 ≥ 1.8 pg/mL presentaban una menor puntuación en la función ejecutiva.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL



El virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

El síndrome de inmunodeficiencia humana o sida, se describió por primera vez en Estados Unidos en el año 1981. Varones homosexuales de diferentes ciudades de EEUU, Nueva York, Los Ángeles y San Francisco, previamente sanos, acudían a las Urgencias de los hospitales presentando un cuadro clínico muy agresivo caracterizado por infecciones y tumores oportunistas como el sarcoma de Kaposi o la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, enfermedades características de personas inmunodeprimidos (MMWR, 1981). El estudio de estas personas reveló que presentaban un cuadro de inmunodeficiencia caracterizado por la disminución de linfocitos T CD4+. Inicialmente el origen de esta nueva enfermedad fue confuso y se propusieron diferentes causas. Sin embargo, todas las personas presentaban un cuadro clínico parecido y un estado de inmunodeficiencia celular muy marcado, sin causa que lo explicara. Por esta razón se le denominó síndrome de inmunodeficiencia adquirida, también conocido en la actualidad como sida (Haverkos & Curran, 1982; Guinan, 1982). Estudios epidemiológicos posteriores sugirieron que la causa se podría deber a un agente infeccioso transmisible por vía sexual o hemática (Urmacher, Myskowski, Ochoa, Kris, & Safai, 1982).

En 1983, Barre-Sinoussi, Chermann y Montagnier, del Instituto Pasteur de París aislaron un retrovirus en los ganglios linfáticos de un paciente que probablemente padecía sida. Pocos meses después, Robert Gallo y colaboradores (1983), del Instituto de investigación de Bethesda, aislaron un retrovirus en muestras de pacientes con sida, similar al aislado por Barre-Sinoussi. Aunque inicialmente el virus recibió varios nombres, finalmente fue denominado por un comité taxonómico internacional: virus de la inmunodeficiencia humana, más conocido por sus siglas VIH.

El virus de la inmunodeficiencia humana

El VIH pertenece a una familia compleja de virus cuyo material genético esta constituido por ácido ribonucleico (ARN), denominada *Retroviridae* o retrovirus humanos. El origen del VIH se ha establecido en diversas transmisiones zoonóticas a partir de retrovirus procedentes de primates no humanos africanos, que se adaptaron a otros primates superiores, los seres humanos, siendo capaces de infectarlos, penetrar y replicarse en los linfocitos CD4+ y posteriormente destruirlos. La replicación constante del VIH en los linfocitos CD4+ con su efecto citopático, produce un

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

descenso muy importante en el número de linfocitos CD4+ en el ser humano, con la consiguiente inmunodeficiencia (Medina, Barbosa, Sánchez-Merino, & Yuste, 2011).

El VIH se caracteriza por ser un virus linfotrópico que infecta a diferentes células humanas pero fundamentalmente a los linfocitos CD4+, aunque también presenta tropismo por otras células del organismo (Alcami et al., 2011).

La estructura del VIH es bien conocida. Se trata de un virus compuesto por dos moléculas de ARN que codifican los genes del virus. El VIH necesita una serie de enzimas para su ciclo de replicación intracelular: la transcriptasa inversa, la proteasa, la nucleasa y la integrasa. La replicación viral conduce a la producción de nuevos viriones que infectarán y destruirán otras células. En la actualidad, el tratamiento antirretroviral se basa en la inhibición de la función de estas enzimas celulares: inhibidores de nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proteasa e inhibidores de la integrasa. Estos fármacos inhiben la replicación viral y, consecuentemente, la destrucción de linfocitos CD4+ por el VIH (De Clercq, 1995).

El diagnóstico de la infección por VIH en niños (mayores de 18 meses), adolescentes y adultos exige la detección de anticuerpos positivos mediante un método de despistaje (test ELISA) y confirmación por otro test como el *Western-blot*, inmunofluorescencia o por detección del ácido desoxirribonucleico (ADN) o ARN viral con técnicas de virología molecular (Treviño, de Mendoza, González-Lahoz, & Soriano, 2011).

Historia natural de la infección por VIH

La infección por VIH es un ejemplo de infección viral persistente, que en ausencia de tratamiento, existe replicación viral continua, destrucción celular y finalmente sida.

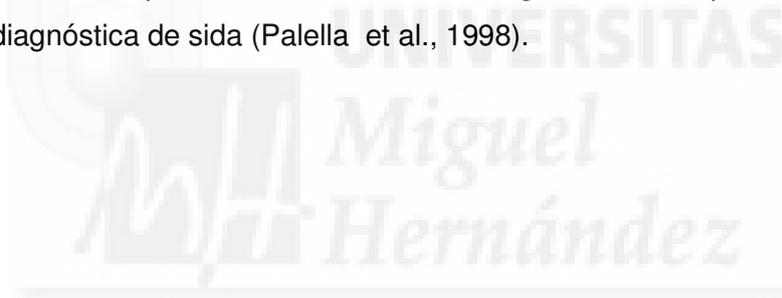
La historia natural de la infección se inicia por una infección aguda (sintomática o asintomática). Tras un periodo prolongado (7-10 años) con ausencia de síntomas, pero con replicación viral persistente (cuantificada por la carga viral plasmática) y destrucción progresiva de linfocitos CD4+, la persona con VIH se encuentra ante una situación de vulnerabilidad frente a infecciones y tumores oportunistas.

Los linfocitos CD4+ constituyen las células fundamentales de la inmunidad celular. Durante las primeras fases de la infección la persona se puede mantener con linfocitos CD4+ mayores de 350-500 cels./ μ L, sin signos o síntomas de enfermedad (estadio clínico A). Durante esta fase, la persona con VIH puede desconocer su infección y

transmitir la infección a otras personas. Cuando descienden los linfocitos CD4+, algunas personas pueden presentar algunos signos o síntomas que pueden hacer sospechar la enfermedad (estadio B) como por ejemplo candidiasis orofaríngea, leucoplasia oral vellosa, fiebre persistente, diarrea, pérdida de peso, etc. (Lewthwaite & Wilkins, 2009).

Si la persona con VIH no es diagnosticado y no recibe tratamiento antirretroviral (TAR), los linfocitos CD4+ disminuyen por debajo de 100-200 cels./ μ L y en este momento puede presentar infecciones o tumores oportunistas, denominadas enfermedades definitorias de sida (estadio C de la enfermedad). Sólo cuando la persona con VIH ha presentado alguna de estas enfermedades definitorias (Ver Tabla 1), podemos hablar de Síndrome de inmunodeficiencia adquirida o sida (Castro et al., 1993).

En la época previa a la introducción del TAR de alta eficacia en 1997/1998, la mortalidad de las personas con infección por VIH que desarrollaban sida acontecía en el 100% de ellas en un plazo de 3-5 años tras el diagnóstico de la primera enfermedad oportunista diagnóstica de sida (Palella et al., 1998).



ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

Tabla 1

Situaciones clínicas diagnósticas de sida para adultos y adolescentes (>13 años).

Clasificación 2008 de los Centers for Disease Control

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
2. Candidiasis esofágica
3. Carcinoma de cérvix invasivo
4. Coccidiomicosis diseminada
5. Criptococosis extrapulmonar
6. Criptosporidiasis, con diarrea de más de un mes
7. Infección focal por citomegalovirus de un órgano diferente a hígado, bazo o ganglios linfáticos
8. Retinitis por citomegalovirus
9. Encefalopatía por VIH
10. Infección por virus herpes simple con úlcera mucocutánea de > 1 mes
11. Histoplasmosis diseminada
12. Isosporidiasis crónica
13. Sarcoma de Kaposi
14. Linfoma de Burkitt o equivalente
15. Linfoma inmunoblástico o equivalente
16. Linfoma cerebral primario
17. Infección por *M. avium-intracellulare* o *M. Kansasii* diseminada
18. Tuberculosis pulmonar
19. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
20. Infección por micobacterias, diseminada o extrapulmonar
21. Neumonía por *P. jiroveci*
22. Neumonía bacteriana recurrente
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
24. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes a *S. tify*
25. Toxoplasmosis cerebral
26. Caquexia por VIH

(Extraído de Centers for Disease Control, 1987).

Mecanismos de transmisión del VIH y epidemiología actual del VIH

Mecanismos de transmisión

Las vías de transmisión del VIH se describieron a principio de los años 80. El VIH ha podido ser aislado en diferentes líquidos orgánicos (saliva, lágrimas o secreciones bronquiales) y tejidos (médula ósea y ganglios linfáticos), sin embargo, solo cuatro fluidos, la sangre, el semen, las secreciones vaginales y la leche materna de las personas con VIH tienen una concentración suficiente de virus como para que se pueda producir transmisión de persona a persona. Ello significa que el VIH solo puede transmitirse por tres vías: sexual, sanguínea y de madre a hijo/a (Vives, Folch & Casabona, 2011).

Además, para que se produzca la infección es necesario que el VIH penetre en el organismo y entre en contacto con la sangre o mucosas de la boca, vagina, pene y mucosa rectal de la otra persona.

A continuación se describen los aspectos más importantes de las vías de transmisión (Cresswell et al., 2016; Nisida, Nisida, & Pinotti, 1996):

- Transmisión sexual. Las relaciones sexuales con penetración (anal, vaginal u oral) sin preservativo, son las principales vías de transmisión del VIH a nivel mundial. La penetración anal es la práctica de mayor riesgo, seguida de la vaginal. Las relaciones sexuales orales tienen mucho menor riesgo, especialmente sin eyaculación. Se calcula que el coito anal receptivo sin preservativo presenta un riesgo estimado de transmisión del VIH del 0,1-3%; el coito vaginal receptivo sin preservativo presenta un riesgo de transmisión del 0,1-0,2%; el coito vaginal insertivo sin preservativo, el 0,03-0,09%; el coito anal insertivo sin preservativo, el 0,06%; y el sexo oral-genital sin preservativo, el 0,04% de posibilidades de adquirir la infección. La co-existencia de otras infecciones de transmisión sexual, el número de parejas sexuales diferentes, la utilización de prácticas sexuales que favorecen las heridas en mucosas, y la capacidad infectiva de la cepa viral pueden favorecer la transmisión del VIH.
- Transmisión parenteral. La sangre, al contener elevadas concentraciones del virus, tiene una gran capacidad de transmisibilidad del VIH cuando entra en contacto con sangre o mucosas de otro individuo. Las transfusiones de sangre, hemoderivados y plasma utilizados hasta 1985 en hemofílicos y otros pacientes condujeron a un importante número de infecciones en pacientes que recibían

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

estos productos sanguíneos. La transmisión del VIH al compartir jeringuillas, agujas, otro material de inyección de drogas como filtros, cucharas, ha sido un importante medio de transmisión entre la población de personas usuarias de drogas por vía parenteral (UDVP). Aquí también se incluye el intercambio de instrumentos punzantes y cortantes no esterilizados para perforaciones en la piel como los utilizados para tatuajes, "piercing", acupuntura, perforación de orejas, etc. En el medio laboral, la exposición de material quirúrgico o material contaminado por VIH, constituye un riesgo muy pequeño de infección, calculado en un 0.3% de posibilidades con cualquier instrumento cortante que haya estado en contacto con sangre infectada.

- Transmisión vertical o de la madre-hijo/a, cuando la madre tiene VIH. Puede ocurrir durante el embarazo (intra-útero), el parto o la lactancia. Si la madre no recibe un tratamiento antirretroviral eficaz, existe un riesgo de transmisión del VIH al recién nacido del 20%. En España, en la actualidad, a todas las mujeres embarazadas se les realiza una serología de VIH. En caso de infección por VIH, se administra tratamiento antirretroviral a toda mujer embarazada.

La transmisión y riesgo de adquirir la infección por VIH y sida se asocia a determinados comportamientos del ser humano. El consumo de drogas, o determinadas relaciones sexuales sin uso de medidas de prevención (preservativos) constituyen las principales vías de transmisión del VIH. En el caso de la mujer, con mayor riesgo de infección que el hombre en las relaciones heterosexuales, determinadas situaciones socioeconómicas, culturales o de desigualdad de género, pueden aumentar el riesgo de infección por VIH (Jin, Hurriault, Loughran, Packer, & Raymond, 2014; Safren, Reisner, Herrick, Mimiaga, & Stall, 2010; Tully, Cojocar, & Bauch, 2015).

El tratamiento de la infección por el VIH no solo proporciona beneficio en la salud individual de la persona que lo recibe, sino que también disminuye la frecuencia de transmisión del VIH a otras personas, lo que supone un claro beneficio para la salud pública (Cohen et al., 2016).

Epidemiología actual de la Infección por VIH

Cuando en 1981 se reconocieron los primeros casos de sida y se sugirió que podría existir un agente infeccioso, se estableció una vigilancia epidemiológica de los casos de sida y posteriormente de infección por VIH a nivel mundial. Desde entonces

el programa del sida de las Naciones Unidas (ONUSIDA) ha dado cifras anuales sobre la evolución de la epidemia (ONUSIDA, s/f).

La infección por VIH constituyó una pandemia mundial producida por una enfermedad infecciosa, cuando en la mitad del siglo XX se consideraba que la ciencia médica había vencido a las enfermedades infecciosas. Posteriormente otras pandemias han sido descritas en relación con diferentes fenómenos: globalización, cambio climático, movimientos migratorios, cambios en el procesamiento de los alimentos y agricultura, invasión por los seres humanos y animales domésticos de hábitats de animales salvajes, etc. (Fauci & Morens, 2012).

Todas estas enfermedades, incluidas el sida, se consideran enfermedades infecciosas emergentes, y alguna de ellas está relacionada con la conducta humana, como ya se ha comentado previamente (Chow, Konda, Calvo, Klausner, & Cáceres, 2017).

Epidemiología de la infección por VIH en el mundo

El programa de ONUSIDA (2015) estima que en 2014, 36.9 millones de personas vivían con el VIH en todo el planeta. El número de personas con infección por VIH sigue aumentando, en gran parte porque cada vez más personas tienen acceso al tratamiento antirretroviral y como resultado de ello ha disminuido la mortalidad y consiguen vivir más años con buena calidad de vida. Según datos de ONUSIDA, en junio de 2015 había 15.8 millones de personas con infección por VIH que recibían TAR. A pesar de ello, todavía existe un número inaceptablemente alto de nuevas infecciones por el VIH y de muertes relacionadas con el sida cada año (Wang et al., 2016).

Las nuevas infecciones por el VIH han disminuido en un 35% desde el año 2000 y, lo que es más importante, en un 58% entre los niños y las niñas. Las muertes relacionadas con el sida han disminuido en un 42% desde su punto más alto en 2004. La respuesta mundial al VIH ha evitado 30 millones de nuevas infecciones y casi 8 millones de muertes relacionadas con el sida desde el año 2000, cumpliéndose los objetivos del desarrollo del milenio fijados por ONUSIDA. A pesar de ello, en 2014, alrededor de 2 millones se infectaron por el VIH, y 1.2 millones murieron por enfermedades relacionadas con el sida.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

La infección por VIH sigue mostrando con dureza las desigualdades del mundo. El acceso al tratamiento antirretroviral, las nuevas infecciones, la transmisión vertical de la infección y la mortalidad por sida sigue siendo muy superior en los países con escasos o medianos recursos, respecto a los países ricos. Así, se estima que en el año 2014, en África hubo 1.2 (1.0-1.5) millones de muertes por sida, en Asia y países del Pacífico 240.000 (140.000-570.000) muertes por sida, mientras que en Europa occidental y América del Norte solo 26.000 (11.000-86.000) muertes, según fuentes de ONUSIDA.

Como otros datos de interés respecto al acceso al tratamiento, 36.9 millones personas vivían con el VIH en 2014, de los cuales 22 millones que lo necesitaban no tenían acceso al tratamiento antirretroviral.

Por último, señalar que existe una población oculta de personas con infección por VIH que desconocen su infección y pueden seguir transmitiendo la infección a otras personas. ONUSIDA estimó que en 2014, a nivel mundial existían 17.1 millones de personas que no eran conocedoras que padecían infección por VIH y por tanto eran posibles fuentes de infección.

Epidemiología de la infección por VIH en España

En España existen datos epidemiológicos reportados por el Plan Nacional sobre el Sida del Ministerio de Sanidad y por el Centro de Epidemiología del Instituto Carlos III (Centro Nacional de Epidemiología, 2015).

Se estima que en España existen 4 personas con infección por VIH por cada 1000 personas, lo que supone una tasa de infección por VIH del 0.004%.

Por otra parte, el programa SINIVIH, sistema de información de nuevos casos de infección por VIH, en el que participan la mayoría de Comunidades Autónomas, aporta datos anuales sobre el número y características (población vulnerable) de los nuevos casos de infección por VIH.

Hasta el 30 de junio de 2016 se habían recibido, desde las 17 comunidades autónomas, Ceuta y Melilla, la notificación de 3.428 nuevos diagnósticos de VIH en el año 2015, lo que representa una tasa de 7.39 por 100 000 habitantes sin ajustar por retraso en la notificación. Tras corregir por este retraso, se estima que la tasa esperada para 2015 sería de 9.44 por 100.000 habitantes, una vez notificados todos los diagnósticos realizados ese año.

Los hombres suponen el 85.9% de los nuevos diagnósticos de VIH y las tasas correspondientes para hombres y mujeres fueron 12.9 y 2.0/100.000 respectivamente. La mediana de edad al diagnóstico de infección por VIH fue de 36 años, rango intercuartílico: 29-45, sin diferencias por sexo. La tasa específica por edad más alta se produjo en el grupo de edad de 25 a 29 años. La mayoría de los nuevos diagnósticos se encuentran en el grupo de edad de 30 a 39 años (33.8%), el 11% tienen entre 15 y 24 años y el 14.4% 50 años o más.

Respecto al modo de transmisión, la transmisión en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) fue la más frecuente, 53.6%, seguida de las relaciones heterosexuales (HTX) que supuso un 25.4%, y la ocurrida en personas que consumen drogas por vía intravenosa, que sumó un 2.8%. Por tanto, el 79% de los nuevos diagnósticos de VIH en 2015 fueron por transmisión sexual. En cuanto a las tasas por modo de transmisión, la incidencia de nuevos diagnósticos de VIH en HSH es muy superior a la de los otros grupos de población. Desglosando el modo de transmisión según el sexo, en los hombres, la transmisión en HSH supone el 62.4% de los nuevos diagnósticos de VIH y la transmisión heterosexual el 16.6%. Entre las mujeres, la transmisión heterosexual constituye la gran mayoría, con un 79.5% de los nuevos diagnósticos. La transmisión en HSH es la más frecuente en todos los grupos de edad, excepto en el grupo de 50 años o más, donde predomina la transmisión heterosexual.

En relación al lugar de origen y el de los nuevos diagnósticos de infección por VIH en el año 2015, el 69.7% eran españoles y el 30.3% ocurrió en personas originarias de otros países, principalmente de países de Latinoamérica (16%). Cabe destacar que, en el caso de las mujeres, el 49.2% de los nuevos diagnósticos eran inmigrantes. Al comparar las distintas regiones de origen, se observa que en los casos procedentes de Europa Occidental y Latinoamérica, la vía transmisión predominante fue la de HSH (56.4%-67.3% de los casos). En cambio, entre los inmigrantes que provenían del África subsahariana, la transmisión heterosexual fue la vía más frecuente ocurriendo en el 83.9% de los casos, frente al 21.1% en población española.

Con referencia al retraso en el diagnóstico, la mediana de linfocitos CD4+ al diagnóstico fue de 378 cels./ μ L (rango intercuartílico: 179-583). El porcentaje de casos con enfermedad avanzada (sida) fue del 27.1% y con diagnóstico tardío (linfocitos CD4+ al diagnóstico menores de 350 cels./ μ L) fue del 46.5%, siendo mayor en mujeres (54.5% frente a 45.3%) y en los casos procedentes de África Subsahariana. Al ser analizado según modo de transmisión, el diagnóstico tardío es máximo en los casos de transmisión heterosexual en hombres (63.1%), seguido por el grupo de

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

UDVP (60%), y en mujeres por transmisión heterosexual (54.4%). Los HSH son los que presentan un diagnóstico de infección por VIH más precoz; sin embargo, dado el peso que tienen en las cifras globales, son el grupo más numeroso entre los casos de VIH con diagnóstico tardío (46.2% del total). El diagnóstico tardío aumenta también con la edad, pasando de un 31% en los casos de 15 a 19 años, hasta un 63.2% en los mayores de 49 años (Centro Nacional de Epidemiología, 2015).

Los epidemiólogos del Instituto Carlos III señalan que la tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH es similar a las de otros países de la región Europea de la Organización Mundial de la Salud, aunque superiores a la media de los países de Europa Occidental y de la Unión Europea. Al igual que ocurre en otros países europeos, la vía sexual es el principal mecanismo de transmisión del VIH en los nuevos casos y principalmente ocurre entre HSH (Centro Nacional de Epidemiología, 2015).

Por otra parte, y como ocurre en toda Europa, continúa la tendencia descendente de los nuevos casos de sida iniciada tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad a mediados de la década de los años 90.

Comorbilidades no-sida en personas con infección por VIH

En la época moderna del TAR, las personas con infección por VIH que tienen acceso al tratamiento son capaces de conseguir una supresión viral mantenida con viremias plasmáticas de VIH indetectables, y con recuentos de linfocitos CD4+ superiores a 500 cels./ μ L. En estas personas la probabilidad de desarrollar sida y por tanto enfermedades oportunistas asociadas a esta situación es muy improbable. El TAR actual ha aumentado de forma significativa la esperanza de vida de estas personas y consecuentemente ha conducido a un progresivo envejecimiento de la población con VIH (Nakagawa, May, & Phillips, 2013; Weber et al., 2013). Se estima que en 2030 y en los países occidentales, 3 de cada 4 personas con VIH tendrán una edad superior a 50 años en la mayoría de estos países.

Las comorbilidades no-sida asociadas al VIH se definen como aquellas que acontecen en población general pero que en personas con infección por VIH ocurren de forma prematura, a edades más jóvenes y en algunas de ellas, como por ejemplo las neoplasias, presentan mayor gravedad cuando se compara la misma enfermedad en población general pareada por edad y sexo. Diferentes estudios de cohortes demuestran que la esperanza de vida en población con VIH es menor que en la

población general. En la actualidad, las comorbilidades no sida son las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas con infección por VIH que reciben un tratamiento antirretroviral eficaz (Deeks, Lewin, & Havlir, 2013).

Entre los mecanismos patogénicos que explican la mayor precocidad, gravedad y mortalidad de alguna de estas comorbilidades en esta población, se han descrito la propia infección crónica por VIH que ocasiona un estado pro-inflamatorio (p. ej. enfermedad cardiovascular), la toxicidad ocasionada por un tratamiento antirretroviral tóxico que reciben los pacientes de forma indefinida (p.ej. enfermedad renal), y el daño celular que provoca el propio VIH en algunos tejidos como el sistema nervioso central (p.ej. el trastorno neurocognitivo asociado al VIH) (McArthur, Brew, & Nath, 2005).

Se han postulado diferentes razones que explicarían por qué las personas que reciben un tratamiento antirretroviral eficaz presentan un aumento en la incidencia de determinadas comorbilidades respecto a la población general. Las razones expuestas por diferentes autores son las siguientes:

1. El exceso de factores de riesgo tradicionales de estas comorbilidades es superior en población con infección por VIH respecto a la población general, como p. ej. tabaquismo, etilismo y abuso de drogas u otras sustancias tóxicas (Armah et al., 2012).
2. La toxicidad directa por fármacos antirretrovirales, como por ejemplo la nefrotoxicidad y el descenso de densidad mineral ósea ocasionados por el tenofovir, que es el fármaco antirretroviral más utilizado en la actualidad (Ryom et al., 2013; Scherzer et al., 2012); el abacavir y algunos inhibidores de la proteasa del VIH se han asociado a enfermedad cardiovascular; y las alteraciones metabólicas, que incluyen la lipodistrofia, resistencia insulínica, diabetes mellitus e hiperlipidemia que se han asociado a determinados fármacos antirretrovirales que han sido utilizados durante muchos años en el tratamiento de la infección por VIH (Bavinger et al., 2013; Falutz, 2011).
3. La evidencia contrastada en diferentes estudios de un estado inflamatorio crónico descrito en personas con infección por VIH a pesar de un TAR eficaz (Nasi et al., 2016). Este apartado se discute con posterioridad respecto a su relación con el trastorno neurocognitivo.

Las principales co-morbilidades asociadas a la infección por VIH son las siguientes (Serrano-Villar et al., 2016):

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

- **Enfermedad cardiovascular**

En la actualidad, la enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en personas con VIH, con una incidencia que aumenta progresivamente (Smith et al., 2010). Los datos de la cohorte norteamericana “*Veterans Aging Cohort Study, Virtual Cohort*” en seguimiento desde abril de 2003 a diciembre de 2009, y tras ajustar por factores tradicionales de riesgo cardiovascular, los adultos con infección por VIH presentaron un riesgo 1.5 veces superior de padecer un infarto de miocardio respecto a población general (Freiberg et al., 2013). La incidencia de ictus vascular también está aumentada en población con VIH (Marcus et al., 2014). Entre los factores asociados a una mayor incidencia de ictus se han descrito: una viremia de VIH no controlada, recuento bajo de linfocitos CD4+, consumo de drogas ilegales y co-infección por virus de la hepatitis C (Smith et al., 2010).

- **Enfermedad renal**

Existe una mayor incidencia de enfermedad renal en población con infección por VIH respecto a la observada en población general pareada por edad y sexo, y aumenta con la edad de los pacientes. La enfermedad renal asociada a la infección por VIH se asocia con la propia nefropatía por VIH, a la toxicidad de los fármacos antirretrovirales, a la co-infección por virus de la hepatitis C y a los propios factores de riesgo cardiovascular incrementados en personas con infección por VIH (Lucas et al., 2014; Szczech et al., 2002).

- **Osteopenia y osteoporosis**

La prevalencia de osteoporosis y osteopenia, así como la incidencia de fracturas óseas es mayor en personas con infección por VIH respecto a población general, e independientemente de que reciban o no tratamiento antirretroviral. El estudio HOPS, *HIV Outpatient Study*, una cohorte prospectiva de 10 unidades clínicas de atención a personas con infección por VIH de Estados Unidos, tras ajustar por edad, reportó un incremento de fracturas entre 2 y 3.7 veces superior en población con VIH respecto a población general (Young et al., 2011). Un meta-análisis que analizó la prevalencia de descenso de la densidad mineral ósea (osteopenia y osteoporosis) en 884 personas con VIH demostró que un 67% presentaban osteopenia y un 15% osteoporosis (Brown & Qaqish, 2006).

La patogénesis de la osteoporosis en estos pacientes es multifactorial y como causas se han descrito la propia infección por VIH, un metabolismo alterado de la vitamina D, la inflamación persistente por VIH, el inicio del TAR y el tratamiento con tenofovir (Warriner, Mugavero, & Overton, 2014).

- **Neoplasias**

Las neoplasias no asociadas a sida son, conjuntamente con la enfermedad cardiovascular, las causas más frecuentes de mortalidad en personas con infección por VIH con acceso a tratamiento antirretroviral (Rasmussen et al., 2015; Schouten et al., 2014).

El riesgo de carcinoma anal es 10-30 veces superior en población con infección por VIH respecto a población general, mientras que el riesgo de cáncer broncopulmonar, melanoma y carcinoma hepatocelular es entre 2 y 5 veces superior a la población general. Probablemente, una suma de factores como el tabaquismo, el consumo de alcohol y la elevada prevalencia de co-infecciones por virus oncogénicos como los virus hepatotrópicos B y C, el virus papiloma humano y el virus de Epstein-Barr pueden explicar esta elevada incidencia de cánceres en población con VIH (Nguyen, Farrell, & Gunthel, 2010).

- **Trastorno neurocognitivo**

El deterioro neurocognitivo asociado a la infección por VIH se describe en el siguiente apartado de la introducción.

Trastorno neurocognitivo asociado al VIH

El VIH es un virus neurotrópico que es capaz de infectar determinadas células del sistema nervioso central (SNC) desde los primeros días de la infección. EL VIH puede ser detectado a las pocas semanas de la infección aguda en el SNC y puede causar daño neurológico a través de mecanismos directos e indirectos.

El VIH atraviesa la barrera hematoencefálica y se replica en el cerebro a los pocos días de la infección aguda. En autopsias realizadas en personas con infección por VIH se observa una amplia diseminación viral que afecta preferentemente a estructuras cerebrales profundas, y en menor grado afectación cortical. Esta combinación explica la expresión clínica del deterioro cognitivo.

Por todo ello, las complicaciones neurológicas directamente relacionadas con la infección por VIH son frecuentes desde el momento de la infección aguda. El VIH, por sí mismo, puede afectar al SNC (complejo demencia-sida), a las meninges (meningitis aguda durante la primo-infección), a la médula (mielopatía vacuolar) y los nervios periféricos (polineuropatía) (Ellis, Calero, & Stockin, 2009).

En la década de los años 80, la enfermedad neurológica en conjunto, incluyendo las infecciones oportunistas (toxoplasmosis cerebral, meningitis criptocócica,

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

leucencefalopatía multifocal progresiva, etc.) neoplasias asociadas a inmunodeficiencia (linfoma del SNC) y el complejo demencia-sida causado por el daño directo del VIH sobre el SNC, constituían la primera manifestación de la infección por el VIH en el 10-20% de los casos y ocurría en el 30-40% de las personas con sida avanzado y durante la progresión de la enfermedad. El complejo demencia-sida causado directamente por el VIH era la forma más grave de afectación neurológica y se caracterizaba por su rápida progresión y gravedad de los síntomas, estimándose la supervivencia media del paciente en alrededor de 6 meses tras su diagnóstico (Shapshak et al., 2011).

En 1991 el grupo de trabajo de la Academia Americana de Neurología publicó la guía para el diagnóstico de las manifestaciones neurológicas de la infección por VIH (Janssen, Cornblath, Epstein, y Foa, 1991).

A partir de entonces se separó la demencia asociada a VIH de otra entidad, una alteración cognitiva motora menor en la que existían alteraciones leves que interferían con las actividades de la vida diaria pero no cumplían los criterios de demencia.

En 2007, tras 10 años de introducción del tratamiento antirretroviral de gran eficacia y con un aumento significativo de la esperanza de vida de las personas con infección por VIH, un grupo de expertos internacionales en daño neurológico por VIH, actualizó la nomenclatura de las alteraciones cognitivas y definió nuevas categorías de deterioro neurocognitivo de VIH mediante los llamados “criterios de Frascati” (Antinori et al., 2007).

En el artículo de Antinori (2007) se redefinieron las alteraciones cognitivas y se englobaron en un nuevo concepto, el denominado en inglés *HIV-associated neurocognitive disorder*, conocido por su acrónimo en inglés como “HAND”. En esta nueva clasificación se incluía la demencia asociada a VIH (*HIV-associated dementia*, HAD), y respecto al trastorno neurocognitivo menor se diferenciaron dos entidades, el trastorno neurocognitivo asintomático (*Asymptomatic Neurocognitive Impairment*, ANI) y el trastorno neurocognitivo leve (*Mild Neurocognitive Disorder*, MND). Esta subclasificación se basó en la existencia de alteración neuropsicológica, diferenciando aquellos que interferían en la vida diaria de la persona (MND) y aquellos en los que el trastorno neurocognitivo no repercutía en su actividad diaria (ANI).

El trastorno neurocognitivo en personas con infección por VIH constituye un problema emergente en esta población, y además del problema neuropsicológico, el HAND, incluso en su forma más leve (ANI), se asocia con peor adhesión al TAR,

deterioro de las funciones ejecutivas de la persona (Mind Exchange Working Group, 2012) y mayores tasas de mortalidad (Sevigny et al., 2007).

Clasificación del trastorno neurocognitivo asociado al VIH

La clasificación y criterios definidos del trastorno neurocognitivo asociado a VIH es la siguiente (Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida [GeSIDA] y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida [SPNS], 2014):

Alteración cognitiva asintomática (*Asymptomatic Neurocognitive Impairment, ANI*)

Criterios diagnósticos:

- Alteración de al menos 2 dominios neurocognitivos con al menos 1 desviación estándar (DE) debajo de la media.
- 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 ha encontrado otra causa pre-existente para la alteración, incluida enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas.

Trastorno neurocognitivo leve (*Mild Neurocognitive Disorder, MND*)

Criterios diagnósticos:

- 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, y evaluadas a través de la propia persona o de medidas objetivas estandarizadas.
- El empeoramiento está presente desde hace al menos un mes.
- No cumple criterios para diagnosticar demencia o delirio asociados al VIH.
- No se encuentra otra causa preexistente para la alteración, incluida enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas.

Demencia asociada a VIH (*HIV-associated dementia, HAD*)

Criterios diagnósticos:

- Existe un marcado empeoramiento adquirido en el funcionamiento cognitivo con alteración en al menos 2 dominios neurocognitivos con al menos 2 DE debajo de la media.
- 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.

Prevalencia actual del trastorno neurocognitivo asociado a VIH

El diagnóstico de HAD era frecuente en la época previa al TAR de alta eficacia. En la *Multicenter AIDS Cohort Study* se analizó de forma prospectiva la incidencia de demencia asociada a sida en 492 hombres homosexuales con sida de Baltimore y los Ángeles (EEUU), de los cuales 64 desarrollaron demencia. Durante los dos años siguientes al diagnóstico de sida, la tasa anual de diagnóstico de demencia fue del 7%, y un 15% de los pacientes fallecieron tras el diagnóstico de demencia, con una mediana de supervivencia de 6 meses (McArthur et al., 1993).

Definir la prevalencia actual de HAND es difícil y controvertida. Depende de la población estudiada, la presencia de comorbilidades, el periodo de tiempo en que se realizó el estudio y los métodos diagnósticos utilizados (Clifford, 2017). En la actualidad, el método preferido para el diagnóstico de HAND son los ya mencionados criterios de Frascati (Antinori et al., 2007).

La tasa de prevalencia para este tipo de alteraciones ha sido descrita entre el 20-50% de las personas con VIH, independientemente del uso de TAR, y se han identificado diferentes factores demográficos y clínicos que pueden aumentar su incidencia (GeSIDA & SPNS, 2014).

Estudios recientes han demostrado un descenso radical de HAD en relación con la eficacia del tratamiento antirretroviral, aumentando la incidencia de las formas denominadas “menores” de deterioro neurocognitivo asociado a la infección por VIH. En un estudio observacional y transversal publicado en 2010 y realizado sobre 1.555 personas con VIH en 6 hospitales universitarios de EEUU, un 52% de los pacientes

estudiados presentaban algún tipo de deterioro neurocognitivo. La prevalencia observada fue de un 33% de casos de ANI; un 12% de pacientes con MND; y un 2% de pacientes con HAD. Entre los pacientes con co-morbididades (n=843), el predictor más fuerte de HAND fue haber tenido sida previo y un recuento bajo de linfocitos CD4+ nadir, < 200 cels./ μ L (Heaton et al., 2010).

Heaton y colaboradores (2011) evaluaron la prevalencia de HAND utilizando los resultados combinados de dos estudios de cohortes. La primera correspondía a la época previa a la aparición del TAR de alta eficacia (*HIV Neurobehavioral Research Center*, 1988-1995) y la otra en el periodo del TAR actual (Cohorte CHARTER, *CNS HIV Anti-Retroviral Therapy Effect Research*, 2000-2007). Se incluyeron 857 y 937 personas respectivamente en cada una de las cohortes. El trastorno neurocognitivo asociado al VIH aumentó de forma significativa en los estadios clínicos de la infección definida por los *Centers of Disease Control* (CDC): A, B y C, 25%, 42% y 52% en el periodo pre-TAR; y 36%, 40% y 45% respectivamente, tras la introducción generalizada del TAR. El recuento bajo de linfocitos CD4+ fue la variable que se asoció de forma estadísticamente significativa a HAND, tanto en el periodo pre-TAR como post-TAR. En el grupo de los pacientes asintomáticos (CDC-A), la prevalencia de HAND fue más frecuente en el periodo post-TAR (36%) frente al periodo pre-TAR (25%) ($p=0.001$). Los patrones de afectación neuropsicológica fueron también diferentes en este estudio, encontrando en el periodo pre-TAR una mayor afectación en la habilidad motora, en la velocidad de procesamiento de la información y en la fluencia verbal, mientras que en el periodo post-TAR, lo autores observaron mayor afectación de la memoria, del aprendizaje y de la función ejecutiva.

En la cohorte prospectiva *AIDS Clinical Trials Group Longitudinal Linked Randomized Trials* que incluyó 1160 personas provenientes de diferentes ensayos clínicos, los autores analizaron la prevalencia de trastorno neurocognitivo, diagnosticando HAND en el 39% de los casos. La inmunosupresión definida por un nadir bajo de linfocitos CD4+ cels./ μ L, fue la variable que más se asoció a HAND (Robertson et al., 2007).

Simioni y colaboradores (2010) analizaron la prevalencia de trastorno neurocognitivo en 200 personas con VIH que recibían TAR de forma continua y presentaban una carga viral plasmática de VIH (CVP-VIH) no detectable durante una mediana de 48 semanas. Los participantes analizados no tenían antecedentes de infecciones oportunistas en los últimos 3 años, no consumían drogas intravenosas y no padecían depresión en el momento de realizar el estudio. La prevalencia de HAND

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

fue del 84%, ANI un 24%, MND un 52% y HAD un 8% de los participantes. Solo un 24% de todos ellos referían en la anamnesis síntomas de deterioro neurocognitivo.

En nuestro país, un estudio en el Hospital de la Paz que analizó la prevalencia de deterioro cognitivo en personas con VIH que recibían dos modalidades de tratamiento antirretroviral (monoterapia y triple terapia) reportó una prevalencia del 27.2%, (índice de confianza [IC] 95%: 20.9-33.6), de los cuales todos fueron trastornos neurocognitivos leves (14-26.9%) o asintomáticos (38-73.1%) (González-Baeza et al., 2014). Muñoz-Moreno y colaboradores (2014) comunicaron una frecuencia de trastorno neurocognitivo similar a la observada en otros países occidentales, consistente en un 40% en personas *naïve*, que nunca han llevado TAR, y en un 50% en personas tratados, aunque no todos ellos tenían una viremia suprimida de VIH.

Manifestaciones clínicas

Las formas leves del HAND, es decir los trastornos ANI y MND, se suelen caracterizar por cambios sutiles en la memoria de trabajo, la velocidad del procesamiento de la información, dificultad en la fluencia verbal, mayor lentitud en el aprendizaje e, incluso, implicar la memoria verbal. Los síntomas motores son menos comunes, aunque pueden afectar igualmente a la velocidad psicomotora o a la motricidad fina. La HAD, en cambio, se suele caracterizar por ser una demencia clásicamente subcortical, implicando pérdida importante de memoria, alteración motriz más evidente y funcionamiento ejecutivo alterado, si bien las fases más avanzadas presentan también afasias, agnosias y apraxias más típicas de demencias corticales, como la enfermedad de Alzheimer. En las fases más avanzadas, la HAD puede ser adicionalmente identificada por señales clínicas, hallando en la exploración neurológica pérdida de los movimientos sacádicos de los ojos, adiadococinesia, hiperrreflexia y signos de liberación frontal, tales como hociqueo, *grasping* o reflejo glabellar. En ocasiones pueden aparecer síntomas psicóticos, frecuentemente enmascarados por síntomas depresivos o alteración del estado de ánimo (GeSIDA y SPNS, 2014).

Diagnóstico del trastorno neurocognitivo asociado al VIH

El diagnóstico del trastorno neurocognitivo por VIH se basa en la evaluación neuropsicológica, técnicas de neuroimagen y biomarcadores. En la actualidad, el diagnóstico del HAND se basa principalmente en la evaluación neuropsicológica, y en ella nos centraremos en esta tesis.

Evaluación neuropsicológica

En 1990, Butters y colaboradores publicaron el primer estudio sobre evaluación neuropsicológica en personas con infección por VIH. El objetivo principal del estudio fue evaluar una batería neuropsicológica adecuada para el diagnóstico de trastorno neurocognitivo en esta población. Posteriormente, la *American Academy of Neurology AIDS Task Force* (Janssen, Cornblath, Epstein, McArthur, y Price, 1989) estableció la importancia de evaluar determinados dominios neurocognitivos en personas con infección por VIH, que fueron posteriormente revalidados por el *HIV-Neurobehavioral Research Center* al considerarlos básicos para la evaluación neurocognitiva y por su capacidad para interferir y alterar la vida diaria de los pacientes (Antinori et al., 2007).

La evaluación neurocognitiva consiste en evaluar determinados dominios cognitivos que se encuentran alterados en el HAND y que han sido descritos en la bibliografía científica (Dawes & Grant, 2007; Grant et al., 2008; Lovejoy & Suhr, 2009; Martin & Boone, 2002; Reger et al., 2011; Woods, Moore, Weber, & Grant, 2009). Los consideramos a continuación:

Dominios cognitivos

- **Atención y memoria de trabajo.** Son dos dominios relacionados y su alteración entre las personas con VIH parece estar vinculada con la progresión y gravedad de la infección por VIH. En los primeros estadios de la infección estos dominios no están alterados, pero en personas con VIH con linfocitos CD4+ menores de 200cels./ μ L pueden estar alterados y condicionar un trastorno cognitivo leve o moderado. En personas con infección por VIH, el déficit de atención se asocia a peor adhesión al TAR (Levine et al., 2005) y constituye el porcentaje mayor de síntomas de deterioro cognitivo de los que se quejan los pacientes (Bassel, Rourke, Halman, & Smith, 2002).
- La **velocidad de procesamiento de la información** ha sido propuesta por Hardy y Hinkin (2002), como el síntoma cardinal de los trastornos cognitivos

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

asociados al VIH. Además, cuando se conserva, constituye un dominio protector de adhesión al TAR y calidad de vida en general.

- La **memoria**, el **aprendizaje**, el enlentecimiento psicomotor y los trastornos de memoria episódicos son los dominios más afectados en las personas con VIH que presentan deterioro neurocognitivo. Los pacientes que presentan alteraciones leves-moderadas de estos dominios cognitivos, pueden empeorar si avanza la enfermedad (Carey, Woods, Rippeth, Heaton, & Grant, 2006).
- Las alteraciones de las **funciones ejecutivas** son también frecuentes en población con infección por VIH, y se han hecho más evidentes tras la introducción del TAR de alta eficacia. Este trastorno produce que las personas con infección por VIH no realicen con normalidad las actividades de su vida diaria (Dawes et al., 2008; Heaton et al., 2011).
- La **fluencia verbal** está frecuentemente alterada en las personas con VIH y predomina frente a otras áreas verbales como la denominación, comprensión y lectura (Iudicello et al., 2008).
- Las **habilidades motoras**, bradicinesia y bradifrenia, eran frecuentes en la época pre-TAR, sin embargo en la actualidad son menos frecuentes (HNRC Group et al., 2008).

Los dominios mencionados previamente han sido descritos por diferentes autores como los más afectados en el HAND y por ello se propusieron para evaluar la presencia o no de este (Antinori et al., 2007).

En la actualidad, el diagnóstico del HAND se debe hacer mediante la demostración de alteraciones en estas áreas cognitivas a través de la evaluación de batería de test neurocognitivos realizada por parte de un neuropsicólogo clínico.

Baterías de test neuropsicológicos

La evaluación neurocognitiva constituye la herramienta más útil para evaluar y definir el nivel basal de la función neurocognitiva de un individuo y cuantificar el cambio neurocognitivo, además de poder realizar el pronóstico del trastorno neurocognitivo (Rabin, Barr, & Burton, 2005). Una prueba neuropsicológica suele recibir el nombre o la denominación legal de la patente, por ejemplo el "Trail Making Test" (TMT); una medida neuropsicológica indica una medida o medidas de resultado de un ensayo, por ejemplo el tiempo hasta la finalización de un test. Por último, un dominio neurocognitivo es un término que incluye un conjunto de medidas neuropsicológicas relacionadas que se combinan para combinar un "constructo"

cognitivo independiente y que reproducen un modelo de funcionamiento cognitivo normalizado, por ejemplo el TMT-A evalúa principalmente la velocidad de la información, procesamiento, velocidad psicomotora y análisis visual, mientras que el TMT-B evalúa estas habilidades junto con aspectos de funcionamiento ejecutivo y memoria de trabajo (Tombaugh, 2004).

Hasta la actualidad, no existe una batería neuropsicológica única y específica para evaluar a las personas con infección por VIH. Se han propuesto varios test por diferentes grupos de investigación: *National Institute of Mental Health, Multicenter AIDS Cohort Study* y por la Organización Mundial de la Salud (Maj et al., 1993). El *HIV-Neurobehavioral Research Center* (Antinori et al., 2007) aconseja la evaluación de los dominios cognitivos anteriormente mencionados, incluyendo test normalizados en población general y recomienda la utilización de al menos dos test por área o dominio cognitivo. Según estos autores, hay que considerar que una persona presenta alteración cognitiva cuando existe afectación en al menos dos de los dominios mencionados. Este grupo aconseja descartar otras posibles causas de HAND y valorar la afectación de estos déficits en las actividades de la vida diaria.

Siguiendo estas guías, el documento de consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el VIH, realizado por el grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), estableció unas recomendaciones publicadas en 2014 de los dominios cognitivos recomendados para ser evaluados en las personas con VIH. Los dominios a evaluar son los siguientes: atención/memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de la información, memoria (aprendizaje/evocación), abstracción/función ejecutiva, lenguaje/verbal y habilidades motoras. Los resultados en estos dominios deben ofrecer siempre puntuaciones estandarizadas y ajustadas por edad, sexo y nivel de educación, de acuerdo a la existencia de datos normativos.

Técnicas de neuroimagen

Las baterías de test neuropsicológicos exigen profesionales entrenados, tiempo y experiencia en la interpretación de los mismos. Por otra parte presentan limitaciones basadas en la colaboración y nivel educativo del paciente, y en las limitaciones propias del propio observador. Las técnicas de neuroimagen pueden apoyar el diagnóstico de HAND.

Los estudios neurorradiológicos en personas con infección por VIH se realizan principalmente para excluir infecciones oportunistas o lesiones tumorales. Sin embargo, diferentes técnicas de resonancia magnética (RM) y de tomografía por emisión de positrones son capaces de identificar alteraciones estructurales, metabólicas y funcionales en estas personas que se relacionan con la presencia y gravedad de deterioro cognitivo. En cualquier caso, son necesarios estudios longitudinales que demuestren la sensibilidad de todas estas técnicas en la capacidad de predecir el desarrollo de trastorno neurocognitivo y en detectar modificaciones inducidas por tratamientos farmacológicos (Thompson & Jahanshad, 2015).

La RM del SNC puede revelar cambios en la sustancia blanca cerebral inespecíficos o cambios volumétricos de estructuras del SNC que pueden indicar progresión neurodegenerativa (Guha et al., 2016). La tomografía por emisión de positrones, también sirve de gran ayuda dado que tiene ligandos que se unen a las células de la microglía activada (Vera et al., 2016).

Las anomalías neuropsicológicas presentadas por las personas con infección por VIH más frecuentes son déficit de memoria, atención, función ejecutiva, capacidad motora y velocidad de procesamiento de la información (Alfahad & Nath, 2013). Estas anomalías neuropsicológicas se correlacionan con los análisis volumétricos de las regiones del cerebro o alteraciones de la sustancia blanca observadas en la RM (Ann et al., 2016).

Otras pruebas de imagen que se están investigando en el trastorno neurocognitivo asociado al VIH son la RM funcional capaz de “mapear” y detectar actividad cerebral patológica, técnicas que miden la perfusión de diferentes zonas del cerebro, y la RM con espectroscopía que es capaz de detectar pérdida neuronal e inflamación persistente, aunque no ha demostrado ser útil para el diagnóstico de HAND (Van Dalen et al., 2016).

Biomarcadores

Se han propuesto diferentes marcadores virales e inflamatorios que podrían mejorar la sensibilidad de los criterios de Frascati en el diagnóstico del HAND.

Entre los marcadores virales se han analizado la CVP-VIH en líquido cefalorraquídeo (LCR), técnicas ultrasensibles para detectar pequeñas cantidades de virus replicante en LCR y la detección de ADN-VIH en monocitos circulantes, todas ellas, por la relación entre los monocitos infectados y la microglia cerebral que constituye el mayor reservorio de VIH en SNC (Valcour et al., 2013).

Existen diferentes biomarcadores asociados al proceso de neuro-inflamación que se describe posteriormente. Entre los biomarcadores más prometedores se encuentran: el receptor soluble sCD163 en plasma y LCR (Jespersen et al., 2016) y el receptor soluble sCD14 (Burdo et al., 2013), que se asocia a daño neuronal.

Diagnóstico diferencial del trastorno neurocognitivo asociado al VIH

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

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

Tabla 2

Causas posibles de deterioro cognitivo en personas con infección por VIH diferentes a HAND

Enfermedades psiquiátricas y patología adictiva

- Depresión, ansiedad
- Enfermedades psiquiátricas, p.ej. trastorno esquizofrénico o trastorno bipolar
- Abuso de alcohol
- Consumo de sustancias de abuso

Consumo de fármacos

- Antihistamínicos
- Fármacos anticolinérgicos
- Medicación psicotrópica e hipnóticos

Enfermedad hepática grave:

- Cirrosis hepática por virus de la hepatitis C ó B
- Cirrosis hepática alcohólica

Patología estructural del SNC

- Hematoma subdural (traumatismo craneocefálico)
- Hidrocefalia normotensiva
- Linfoma de SNC
- Neoplasias primarias
- Metástasis SNC

Demencias y otras enfermedades degenerativas de SNC

- Enfermedad de Alzheimer
- Demencia por cuerpos de Lewy
- Demencia frontotemporal
- Enfermedad de Parkinson con demencia

Enfermedad cardiovascular

- Demencia vascular

Infecciones del SNC (excluido VIH)

- Neurosífilis
- Infecciones oportunistas: tuberculosis, toxoplasmosis, Leucoencefalopatía multifocal progresiva, criptococosis, etc.

Otras

- Hipotiroidismo
 - Deficit vitaminas B12 y B1
-

(Extraído de GeSIDA & SPNS, 2014)

El diagnóstico de HAND en las personas con infección por VIH exige un esfuerzo adicional. Con frecuencia, estas personas presentan comorbilidades como la depresión, la ansiedad y otras alteraciones psicopatológicas (que se hablarán de ellas más adelante), la enfermedad vascular cerebral, determinadas enfermedades metabólicas o déficits nutricionales, infecciones oportunistas del SNC, procesos sistémicos, consumo de tóxicos, drogas, alcohol o fármacos que actúen sobre el SNC. Estos procesos pueden producir “per se” deterioro neurocognitivo o contribuir a empeorar el HAND asociado al VIH. Conocer cuál es el impacto real de estas comorbilidades en el HAND es fundamental para establecer las estrategias de

prevención y tratamiento. Cuando la comorbilidad es la causa directa de HAND, su rápida identificación y tratamiento puede mejorar significativamente la función neurocognitiva de los pacientes.

Factores asociados a trastorno neurocognitivo por VIH

Se han descrito factores dependientes de la persona o de la propia infección por VIH que pueden contribuir a favorecer el HAND en personas con infección por VIH (Ver Tabla 3).

Tabla 3

Factores de riesgo para desarrollo de trastorno neurocognitivo asociado a VIH

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

(Extraído de GeSIDA & SPNS, 2014)

Factores que dependen de la persona:

1. Predisposición genética:
 - Ser portador del alelo ApoE4, puede aumentar el riesgo de HAND en combinación con el incremento de la edad (Valcour et al., 2004).
 - Ser portador del polimorfismo 2578G. Estas personas presentan una progresión más rápida de la enfermedad y un mayor riesgo de HAND (Gonzalez et al., 2002).
2. Envejecimiento. La edad más avanzada se asocia a una mayor prevalencia de HAND, independientemente de la duración de la infección por VIH (Iudicello et al., 2012).

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

3. Uso de drogas, por efecto tóxico directo de las drogas o del efecto indirecto a través de un estilo de vida que conlleva desnutrición, comorbilidades y aislamiento, uso de alcohol, cocaína o metanfetamina que se han asociado a una mayor prevalencia de HAND (Gandhi et al., 2010).
4. Infección persistente por virus de la hepatitis C (Cherner et al., 2005).
5. Alteraciones metabólicas. El síndrome metabólico, representado por obesidad central, dislipidemia, diabetes mellitus, resistencia a la insulina y arterioesclerosis (medida por un espesor de la íntima media en la ecografía carotídea o por la resistencia de la arteria oftálmica) se han asociado con deterioro neurocognitivo en personas con VIH (Mukerji et al., 2016; Sattler et al., 2015).
6. Enfermedad cerebro-vascular (Foley et al., 2010). La resonancia magnética estándar y de perfusión cerebral confirma la alta prevalencia de anomalías cerebrovasculares en personas con infección por VIH sintomáticos y asintomáticos. (Bladowska et al., 2014).
7. Historia familiar de demencia. La presencia de historia familiar de demencia se asocia con peores resultados en la evaluación neurocognitiva (Moore et al., 2011).
8. Historia de traumatismo craneoencefálico. Las personas con traumatismo craneoencefálico previo presentan déficits significativamente mayores en funciones ejecutivas y en memoria de trabajo (Lin et al., 2011).

Factores virales que dependen del VIH o de las consecuencias de la infección por VIH.

1. Subtipos virales (subtipo C) (Clifford et al., 2007).
2. La proteína viral Tat, que puede inducir neurodegeneración (Jayadev & Garden, 2009).
3. Envuelta vírica. Se encuentran determinadas variaciones en la envuelta vírica de las personas con infección por VIH con demencia (Power et al., 1998).
4. Neuroadaptación. Determinadas cepas virales se adaptarían a replicarse más eficientemente en el SNC (Letendre et al., 2010).
5. Reservorios en SNC y evolución genética. Se han descrito casos en los que el virus en el LCR y por tanto en el SNC es diferente al virus detectado en plasma, con patrón diferente de mutaciones de resistencias y de respuesta al TAR (Whitney, Lim, & Wainberg, 2011).
6. Nadir de linfocitos CD4+. Los recuentos bajos de linfocitos CD4+ se asocian a una mayor prevalencia e incidencia de HAND (Ellis et al., 2011).
7. Diagnóstico previo de sida (Ellis et al., 2011).

8. Traslocación bacteriana y activación inmune asociada a la infección por VIH que produce un estado inflamatorio crónico. Este apartado se discute posteriormente.
9. Neurotoxicidad del tratamiento antirretroviral. El TAR ha reducido drásticamente la demencia asociada a sida, aunque ha aumentado la prevalencia de trastornos neurocognitivos más leves (Heaton et al., 2010), probablemente por el aumento de la supervivencia en las personas con VIH. Sin embargo, algunos efectos tóxicos del TAR, como la dislipemia y otras alteraciones metabólicas pueden favorecer el desarrollo de HAND (Manda, Banerjee, Banks, & Ercal, 2011).

Tras la introducción del TAR, el ARN del VIH del LCR disminuye en paralelo a la CVP-VIH. La replicación de LCR es indetectable en el 90% de las personas con VIH tratadas adecuadamente. El descenso de la CVP-VIH en LCR conduce a una disminución en todos los marcadores de la activación inmune y de daño neuronal, aunque es aún mayor que la observada en personas sin infección por VIH (Yilmaz, et al., 2013).

El estudio más importante y mejor realizado sobre los efectos del TAR en el SNC fue realizado por el grupo CHARTER (*CNS HIV Antiretroviral Therapy Effects Research*). Los autores de este estudio elaboraron un *score* sobre la eficacia de penetración de los fármacos antirretrovirales en LCR, conocido como CPE (Efectividad de penetración del sistema nervioso central por sus siglas en inglés, *Central Nervous System Penetration Effectiveness*). En la última clasificación disponible se establecieron 4 categorías de fármacos (de 1 a 4), según las concentraciones que alcanzaban en LCR los diferentes fármacos antirretrovirales en ese momento (Hammond et al., 2014) (Ver Tabla 4).

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

Tabla 4
Clasificación de los fármacos antirretrovirales en base de su capacidad de penetración en el Sistema Nervioso Central

Familia fármacos	Score 4	Score 3	Score 2	Score 1
Análogos nucleósidos	Zidovudina	Abacavir Emtricitabina	Didanosina Lamivudina Estavudina	Tenofovir Zalcitabina
No análogos nucleósidos	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina	-
Inhibidores proteasa	Indinavir/rito	Darunavir/rito Fosamprenavir/rito Indinavir Lopinavir/rito	Atazanavir Atazanavir/rito Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir/rito Tipranavir/rito
Inhibidores entrada/fusión	-	Maraviroc	-	Enfuvirtida
Inhibidores de la integrasa	-	Raltegravir	-	-

(Extraído de GeSIDA y SPNS, 2014)

Desafortunadamente los fármacos más recientes: rilpivirina, dolutegravir, elvitegravir-cobicistat y tenofovir alafenamida no están contemplados en este *score*.

Respecto al tipo del TAR en un estudio español prospectivo que comparó la evolución neurocognitiva en personas con VIH avirémicos con buen estado inmunológico, tratados con 1 o 3 antirretrovirales, sus autores encontraron que la monoterapia con un inhibidor de proteasa no tenía un efecto negativo sobre la evolución del rendimiento neurocognitivo después de un año de seguimiento (Perez-Valero et al., 2014).

Los estudios sobre la importancia del CPE sobre la prevención o incluso tratamiento del HAND son contradictorios, ya que algunos estudios han revelado beneficios potenciales de los regímenes TAR con elevado CPE (Cysique et al., 2009; Letendre et al., 2008), otros no lo han podido demostrar (Caniglia et al., 2014), y otros estudios han demostrado neurotoxicidad asociada a los fármacos que mejor penetran en LCR y SNC. (Kahouadji et al., 2013; McManus et al., 2011).

Infección por VIH y neuro-inflamación

El VIH penetra en el SNC durante la infección aguda y constituye un importante reservorio del virus incluso en aquellas personas con infección por VIH que reciben un tratamiento antirretroviral eficaz. En dichas personas existe una pérdida neuronal progresiva a pesar del TAR, sugiriendo que el daño neuronal podría no solo ser causado por el propio virus, sino también por un proceso de activación inmune, y de inflamación crónica (Gongvatana et al., 2013). Incluso, la traslocación bacteriana, que padecen estos pacientes, interviene en la patogenia de la inflamación sistémica y de la neuro-inflamación (Vera et al., 2016).

Además, puede existir neurotoxicidad ocasionada por proteínas virales o por algunos fármacos antirretrovirales que pueden atravesar la barrera hematoencefálica (Letendre et al., 2004).

Activación inmune

La diseminación del VIH en el SNC y la infección de alguna de sus células producen una activación de las células T y de los monocitos-macrófagos del SNC que inician la llamada cascada de la neuroinflamación caracterizada por una marcada astrocitosis y activación de la microglía. Estudios post-mortem de cerebros de personas con infección por VIH muestran signos de neuroinflamación (microgliosis, nódulos de la microglía y astrocitosis) incluso en aquellos que reciben tratamiento antirretroviral de alta eficacia (Everall et al., 2009).

Las primeras regiones cerebrales que se ven afectadas por la inflamación son el hipocampo, el córtex temporal y las áreas cerebrales particularmente asociadas con la memoria (Hong y Banks, 2015). Además, la activación inmune persistente constituye el factor principal de los cambios neuropatológicos observados en la infección crónica por VIH. Las células y mediadores inflamatorios que intervienen en la inflamación durante la infección por VIH incluyen células cerebrales y células inmunes que migran al SNC, así como las moléculas inflamatorias que estas células producen.

Las células de la microglía son fagocitos cerebrales que constituyen la inmunidad innata del SNC y son las reguladoras del proceso neuroinflamatorio que ocurre en la infección por VIH. Estas células son infectadas por el VIH libre que penetra en el SNC así como por aquellas células inmunitarias infectadas por VIH que migran al SNC desde sangre periférica. Tras la infección por VIH de las células de la microglía se

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

observa replicación viral a nivel del SNC (Bagasra et al., 1996). La infección de la microglía causa daño neuronal y disfunción cognitiva mediante liberación de mediadores neurotóxicos (Giulian, Vaca, & Noonan, 1990), que incluyen citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral y la interleuquinas 1β (Brabers & Nottet, 2006; Walsh et al., 2014). Otras citoquinas producidas por la microglía activada, como la fractalkina y la denominada MIP- $1\alpha/\beta$, podrían tener un papel neuroprotector (Meucci, Fatatis, Simen, & Miller, 2000) y se asociarían con mejoría cognitiva en los pacientes (Letendre, Lanier, & McCutchan, 1999). Estos aspectos indican la importancia del equilibrio inestable entre la recuperación de la inmunidad y la hiperactivación inmune de la microglía en el mantenimiento de la salud neuronal. Comparados con las células de la microglía infectadas por el VIH, los astrocitos parecen tener un papel importante en la quimiotaxis y activación de los macrófagos y monocitos durante la replicación activa por VIH (Muratori, Mangino, Affabris, & Federico, 2010).

Las citoquinas incluyen las interleuquinas (IL), interferones, factores de necrosis tumoral (TNF α), y factores de crecimiento tumoral. Dependiendo del tipo, las citocinas pueden ser proinflamatorias (por ejemplo, IL-6, IL- 1β , TNF α) o antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-13). Las citoquinas son capaces de autorregular la respuesta inmune ajustando su producción y buscando un equilibrio congruente de citoquinas pro- y anti-inflamatorias. Además, existen otras proteínas muy utilizadas en la práctica médica como la proteína C reactiva (PCR). Cuando se estudia la inflamación sistémica producida por determinadas enfermedades, se utilizan este tipo de marcadores como medida indirecta de inflamación cuando sus concentraciones están elevadas. (Sartori, Vance, Slater, & Crowe, 2012).

Otras células del SNC y los monocitos y células T procedentes de sangre periférica que migran al SNC contribuyen al proceso de neuroinflamación durante la infección por VIH (Hong & Banks, 2015). Estas células podrían intervenir durante la reconstitución inmune que ocurre tras el inicio de TAR, caracterizado por aumento de células T CD4+ y supresión virológica (Antonelli et al., 2010).

Las células T memoria que infiltran el SNC producen interferón gamma, que también contribuye a la neuroinflamación y desarrollo de deterioro neurocognitivo (Giunti et al., 2003).

Marcadores solubles inflamatorios en sangre y líquido cefalorraquídeo

Tras la introducción del TAR, la inflamación ocasionada por la replicación viral del VIH no se controla en su totalidad. La producción de muchas de estas moléculas disminuye tras el inicio del tratamiento, pero los biomarcadores inflamatorios de IL-6, PCR y dímero-D permanecen elevadas (Neuhaus et al, 2010) sugiriendo que el TAR no restablece totalmente el daño producido en el intestino y en otros órganos o tejidos. Por otra parte, algunos biomarcadores de inflamación están más elevados en personas con infección por VIH que reciben TAR respecto a población general sin VIH, pareada por edad (Hunt et al., 2003; Neuhaus et al., 2010).

En un estudio multicéntrico internacional, INSIGHT, la elevación de niveles de un biomarcador inflamatorio, la Interleuquina 6 (IL-6) se asoció fuertemente a una mayor mortalidad respecto a la observada en población general (Kuller et al., 2008). Otros biomarcadores validados como el CD14 soluble (sCD14) y el CD163 soluble se han asociado con un incremento de mortalidad y un mayor riesgo de aterosclerosis coronaria (Burdo et al., 2011; Sandler et al., 2011).

Dado que el deterioro neurocognitivo es probablemente secundario a la infección de los monocitos, los marcadores de activación de estas células son en la actualidad un campo de investigación interesante sobre la neuroinflamación asociada a la infección por VIH. El sCD14 es un marcador de activación de los monocitos. Cuando sus niveles están elevados en sangre y en LCR, se asocian a deterioro cognitivo especialmente en los dominios de atención y aprendizaje (Kamat et al., 2012). La elevación del receptor soluble sCD163 en plasma o en LCR se asocia a daño neuronal y deterioro neurocognitivo (Burdo et al., 2013; McGuire, Gill, Douglas, & Kolson, 2015).

Aunque existen pruebas de otros biomarcadores que se han relacionado con la neuroinflamación, ninguno de ellos se utiliza en la práctica clínica en la actualidad. El desafío de la investigación de nuevos fármacos frente a la infección por VIH debe contemplar además de la eficacia antiviral, el control de la inflamación sistémica y la protección de la integridad neuronal.

Traslocación bacteriana

En los últimos años, se ha conocido que la progresión de la infección por VIH se asocia a un rápido descenso de los linfocitos CD4+ memoria, fundamentalmente

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

aquellos que se encuentran en el tejido linfático intestinal. Esta disminución linfocitaria se acompaña de un deterioro del epitelio intestinal y un aumento de la traslocación de productos bacterianos desde la luz intestinal a la circulación bacteriana. A este proceso se le denomina traslocación bacteriana (Nasi et al., 2016; Klatt, Funderburg, y Brenchley, 2013).

La liberación de productos bacterianos a la circulación produce una activación sistémica persistente del sistema inmune que inicia y mantiene la inflamación que colaboraría en la patogénesis de alguna de las comorbilidades asociadas al VIH (Somsouk, et al., 2015).

La traslocación de antígenos bacterianos secundaria al daño del tracto gastrointestinal observada en personas con infección por VIH, incluso en aquellos con buen control virológico e inmunológico (Reus et al. 2014), contribuye a la activación del sistema inmune monocítico y a la progresión de la enfermedad (Klatt, Funderburg, y Brenchley, 2013).

La arteriosclerosis

La arteriosclerosis es un proceso patológico que causa enfermedad en las arterias coronarias, cerebrales y periféricas. Su patogenia está relacionada con la disfunción endotelial, la inflamación sistémica y los factores de riesgo cardiovascular: dislipémia, diabetes, hipertensión arterial y tabaquismo entre otros (Ross, 1986).

Trastornos mentales

En la actualidad el diagnóstico de los trastornos mentales se realiza a través del Manual de diagnóstico estadístico de los trastornos mentales (DSM, por sus siglas en inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) V (American Psychiatric Association, 2013), pero el cuestionario que hemos escogido para nuestro estudio sigue el modelo anterior del DSM. Nos basaremos en el DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) para poder contextualizarlo con el cuestionario utilizado y los resultados obtenidos. El DSM-IV-TR identifica cada trastorno mental como un síndrome o un patrón comportamental o psicológico de significación clínica, que aparece asociado a un malestar (por ejemplo, dolor), a una discapacidad (por ejemplo deterioro de una o más áreas de funcionamiento) o a un riesgo significativamente aumentado de morir, de sufrir dolor, discapacidad o pérdida de libertad. Además este

síndrome o patrón no debe ser meramente una respuesta culturalmente aceptada a un acontecimiento particular (por ejemplo el fallecimiento de un ser querido). Cualquiera que sea la causa, debe considerarse como la manifestación individual de una disfunción del comportamiento, psicológico o biológico. Ni el comportamiento atípico (por ejemplo político, religioso o sexual), ni los conflictos entre el individuo y la sociedad se consideran trastornos mentales, a no ser que la desviación o el conflicto sean síntomas de una disfunción.

El DSM-IV-TR (2000) realiza una evaluación multiaxial para obtener la máxima información y poder planificar el tratamiento de las personas. Esta evaluación incluye 5 ejes:

- Eje I: Trastornos o Síndromes Clínicos
- Eje II: Trastornos de personalidad
- Eje III: Enfermedades médicas
- Eje IV: Problemas psicosociales y ambientales
- Eje V: Evaluación de la actividad global

En nuestro estudio nos centraremos en los ejes I y II.

Trastornos o Síndromes Clínicos - Eje I

Los síndromes clínicos se caracterizan por ser reactivos a una situación determinada y estresante, aumentando o disminuyendo en función del impacto y de la duración de las situaciones desencadenantes y pueden aparecer a cualquier edad (Cardenal, Sánchez, & Ortiz-Tallo, 2007).

Trastornos de la Personalidad - Eje II

La personalidad puede definirse como la integración de todos los rasgos y características de una persona que determinan su forma de comportarse con otras personas y su forma de adaptarse al entorno social (Cardenal et al., 2007).

Los trastornos de la personalidad son un grupo de afecciones mentales en las cuales una persona tiene un patrón prolongado de comportamientos, emociones y pensamientos que es muy diferente a las expectativas de su cultura. Estos trastornos suelen aparecer durante la segunda fase de la adolescencia e interfieren en la capacidad de la persona para desempeñarse en sus relaciones interpersonales, en la escuela, en el trabajo y en otros contextos. Un trastorno de la personalidad se diagnostica cuando los rasgos de la personalidad muestran inflexibilidad e

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

inadaptación ante una amplia variedad de situaciones, provocando estrés, ansiedad, dificultando las relaciones sociales, laborales y en general los problemas cotidianos (Cardenal et al., 2007). Los trastornos de la personalidad dificultan la relación médico-paciente, especialmente cuando éstos no son capaces de reconocer y tratar a los pacientes con este tipo de trastornos.

El DSM-V-TR (2000) incluye 10 trastornos de la personalidad que se agrupan en tres grupos:

- Grupo A. Incluye a individuos que parecen raros y excéntricos: personalidad paranoide, esquizoide y esquizotípica.
- Grupo B. Incluye individuos emocionales o erráticos en sus emociones y comportamientos: personalidad histriónica, narcisista, trastorno límite de la personalidad y antisocial.
- Grupo C. Incluye individuos ansiosos y temerosos: personalidad evitativa, dependiente, obsesiva-compulsiva.

Trastornos mentales e infección por VIH

Las personas con infección por VIH todavía se enfrentan con múltiples situaciones estresantes, como estigmatización (Fishman, Lyketsos, & Treisman, 1996), disminución del apoyo social (Greene, Frey, & Darlega, 2002), mayor exposición a la violencia (Cohen et al., 2000), preocupación sobre desvelar que tiene VIH (Rodkjaer, Sodermann, Ostergaard, & Lomborg, 2011), y deterioro neurocognitivo asociado al VIH (Heaton et al., 2010).

Diferentes trastornos de la personalidad y síndromes clínicos asociados (p.ej. ansiedad, alteración del estado de ánimo, consumo de drogas, etc.) son más frecuentes entre las personas que viven con el VIH (63%) en comparación con la población general (30.5%) (Tegger et al., 2008). Por otra parte, Lopes y colaboradores (2012) demostraron que los varones con infección por VIH tenían más probabilidad de presentar trastornos del estado de ánimo, depresión mayor, distimia, trastorno de ansiedad y cualquier trastorno de la personalidad en comparación con población sin infección por VIH, pareada por edad y sexo.

La depresión, complica el tratamiento médico y la adhesión al tratamiento, lo que produce el aceleramiento de la inmunosupresión, aumento de la CVP-VIH y descenso en el recuento de los linfocitos CD4+ (Schuster, Bornovalova, & Hunt, 2012). Estudios longitudinales sugieren que la depresión crónica asociada a deterioro inmunológico

aumenta la mortalidad en personas con VIH, a pesar de que estén bien controladas con el tratamiento antirretroviral (Ironson et al., 2005). La depresión moderada-severa se asocia con una peor adhesión al TAR, aumentando en 2.5 veces el riesgo de muerte en personas con infección por VIH (Lima et al., 2007). La alta tasa de incumplimiento del TAR conlleva complicaciones de salud, resistencias a la medicación antirretroviral y muerte prematura (Schneiderman, Antoni, Saab, & Ironson, 2001). Por todo ello, la intervención psicosocial como medio para remediar el malestar psicológico, podría mejorar el sistema inmunológico, la adhesión al TAR y el pronóstico de las personas con VIH como han señalado algunos autores (Carrico & Antoni, 2008).

La presencia de trastornos de la personalidad o del estado de ánimo tiene también otras implicaciones a nivel de salud poblacional. Diferentes estudios asocian la depresión con prácticas sexuales de riesgo para transmisión de la infección por VIH, como la práctica de penetración anal, vaginal, sexo anónimo o múltiples relaciones sexuales sin utilización de métodos de barrera (Murphy et al., 2001). Ello implicaría un mayor riesgo de transmitir la infección por VIH a otras personas, así como adquirir o transmitir otras infecciones de transmisión sexual, como la sífilis, la gonorrea, la hepatitis B o la hepatitis C, que pueden ocasionar una progresión más rápida de la infección o co-morbilidades graves, como la neurosífilis o la hepatitis crónica, que afectan directamente el pronóstico de las personas con infección por VIH. Por tanto, la depresión no tratada conduce a factores de riesgo conductuales y psicológicos, que a su vez ayudan a una mayor progresión de la enfermedad y a un mayor riesgo de transmisión de la infección.

Además de la depresión, existen otros problemas que pueden afectar al control de la infección por VIH. En estos pacientes, existe un mayor porcentaje de personas que refieren abuso de sustancias tóxicas y drogas ilegales en comparación con la población general (Galvan, Burnam, & Bing, 2003). El consumo crónico de alcohol produce malnutrición calórico-proteica, inmunosupresión y se asocia a fracaso virológico (Samet et al., 2003), hepatopatía crónica (Dingle & Oei, 1997), alteración del metabolismo de los fármacos antirretrovirales (Kresina et al., 2002) y menor adhesión al TAR (Samet, Horton, Meli, Freedberg, & Palepu, 2004). Algunos estudios han observado una relación significativa y positiva entre la cantidad de alcohol consumida y la CVP-VIH. Por otra parte, la abstinencia de alcohol en una persona con infección VIH con consumo elevado de alcohol, se asocia con una mejoría significativa en el recuento de linfocitos CD4+ y en su salud general.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

El consumo de tabaco también afecta a la progresión de la enfermedad. En un estudio realizado en adultos con infección por VIH, los autores observaron que la respuesta inmunológica y virológica al TAR era inferior en los fumadores (Miguez-Burbano et al., 2003). Al igual que ocurre con la depresión, el abuso de sustancias, está relacionado con un comportamiento sexual de riesgo (Latkin, Curry, Hua, & Davey, 2007), podría contribuir indirectamente a la progresión de la infección del VIH por su asociación con otros malos hábitos de salud.

Otros estudios no han encontrado una relación entre el consumo de drogas y la adhesión al TAR. La variabilidad en los hallazgos probablemente se relaciona con las diferencias en la población estudiada, en la metodología para evaluar la adhesión al tratamiento antirretroviral y la definición del uso de drogas (Mohammed et al., 2004).

La desesperanza, está definida como expectativas negativas y recurrentes sobre uno mismo y su futuro (McLaughlin, Miller, & Warwick, 1996) y es un componente muy relacionado con la depresión (Abramson, Metalsky, & Alloy, 1989). Estudios trasversales y longitudinales señalan que la desesperanza se relaciona con la inmunosupresión en población general y en personas con VIH (Ironson et al., 2005). Concretamente, los informes indican que la desesperanza se asocia con el inicio de los síntomas relacionados con el VIH (Reed, Kemeny, Taylor, & Visscher, 1999) y con menor supervivencia en población homosexual masculina (Reed, Kemeny, Taylor, Wang, & Visscher, 1994).

Además, las personas con infección por VIH viven acontecimientos vitales traumáticos que pueden complicar el curso de la enfermedad (Whetten, Reif, Whetten, & Murphy-McMillan, 2008). Las exigencias psicológicas y físicas del afrontamiento de su infección, los efectos secundarios de la medicación antirretroviral y las enfermedades asociadas pueden ser abrumadoras e influir en los comportamientos que afectan a la salud, en la adhesión al TAR y por tanto en la progresión de la infección por VIH (Gore-Felton & Koopman, 2008).

Justificación del Estudio

El perfil de la alteración neuropsicológica por VIH ha cambiado en los últimos años. El HAND se asocia a peor adhesión al tratamiento antirretroviral, mayores dificultades en las actividades de la vida diaria, pérdida del trabajo, peor calidad de vida, o incluso un mayor riesgo de mortalidad. Por ello, el trastorno neurocognitivo asociado a VIH constituye un problema importante en las personas con infección por VIH.

Diferentes autores han estudiado la prevalencia de HAND en población con infección por VIH. En la mayoría de estos estudios, la población estudiada es heterogénea, con diferentes niveles de control de la infección por VIH o con comorbilidades que pueden aumentar la prevalencia de deterioro de neurocognitivo y actuar como verdaderos factores de confusión. Nuestro grupo ha querido analizar la prevalencia de HAND en personas infectadas por VIH que reciben un tratamiento antirretroviral eficaz de forma prolongada y con una estimación de esperanza de vida probablemente similar a la esperada en población general sin infección por VIH. Estas personas serían aquellas con viremia suprimida durante largo tiempo, con niveles elevados de linfocitos CD4+, con ausencia o pocas comorbilidades y con un estilo de vida saludable.

Para ello, controlamos las posibles causas de deterioro cognitivo en personas con infección por VIH (descritos en la Tabla 2 de la Introducción) y así poder conocer la prevalencia de HAND asociada directamente a la infección por VIH y que su diagnóstico no se deba a otra enfermedad. Las posibles causas señaladas son la enfermedad psiquiátrica y patología adictiva, el consumo de fármacos, la enfermedad hepática grave, la patología estructural del SNC, las demencias y otras enfermedades degenerativas de SNC, enfermedad cardiovascular, infecciones del SNC, hipotiroidismo y déficit de vitaminas B1 ó B12.

Para conseguir estos objetivos diseñamos un estudio observacional y transversal de personas con infección por VIH y buen control virológico desde al menos 1 año, y aplicado criterios de exclusión exhaustivos de forma que se excluyeran el máximo de variables de confusión relacionadas con el diagnóstico de HAND y que se han explicado previamente.

Para el diagnóstico de HAND, decidimos utilizar los criterios de Frascati descritos en la introducción (apartado 4.1. Clasificación del trastorno neurocognitivo asociado al VIH). Descartamos utilizar los criterios del “*Global Deficit Score*” (GDS) (Carey et al.,

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

2004) ya que el GDS utiliza una puntuación media de los dominios para obtener una puntuación global. Con el GDS, puede existir deterioro clínicamente significativo en uno o más dominios neurocognitivos, pero si la puntuación en el resto de dominios es elevada, el *score* es normal y se descarta HAND. Por otra parte, los criterios de Frascati son los más utilizados en la literatura científica para el diagnóstico de HAND.

Tras conocer la prevalencia de HAND, decidimos estudiar las variables que se asocian a HAND en la población seleccionada. Para ello estudiamos las variables sociodemográficas, las variables de laboratorio y clínicas de la infección por VIH y que se han asociado a HAND en la literatura científica. Una de nuestras hipótesis era que la inflamación sistémica producida por la infección crónica por VIH se asociaba a HAND y podría tener un papel en la patogénesis del HAND. Para ello excluimos a los pacientes con otras enfermedades que producen inflamación por sí mismas. Para estudiar la inflamación sistémica, analizamos los niveles de biomarcadores inflamatorios en sangre, la presencia de traslocación bacteriana como causa de inflamación en personas con infección por VIH y la presencia de arteriosclerosis subclínica carotídea como expresión de inflamación sistémica.

También relacionamos estas variables con los dominios cognitivos más prevalentes para poder conocer las variables que sin llegar a diagnosticar HAND, se asocian con el inicio de deterioro cognitivo y pueden en futuro ser útiles para predecirlas.

Una parte importante de nuestro estudio fue analizar la relación entre deterioro cognitivo y trastornos mentales, especialmente aquellos no diagnosticados en la práctica clínica. La mayoría de grupos, solo investigan la ansiedad, depresión y el consumo activo de drogas como posibles variables de confusión en el diagnóstico de HAND. Nosotros planteamos inicialmente que otros trastornos de personalidad u síndromes clínicos podían interferir en su diagnóstico.

Con nuestro estudio, pretendemos conocer la prevalencia de trastornos de la personalidad, del estado de ánimo, abuso de sustancias tóxicas y otros trastornos mentales en una población de personas con infección por VIH inicialmente bien controlados, con ausencia de co-morbilidades y con buen pronóstico. Con esta intervención identificaremos aquellos pacientes en situación de riesgo de presentar alguno de los problemas psicológicos definidos previamente y conocer su influencia en el diagnóstico de HAND.

Conocer la prevalencia de trastornos de la personalidad y síndromes relacionados en esta población y su influencia en el diagnóstico de HAND, nos permitirá implementar medidas de intervención psicológica para mejorar el nivel cognitivo de nuestros pacientes, evitar la pérdida de adhesión al TAR, evitar la progresión de la infección e influir sobre determinados comportamientos de riesgo que pueden aumentar la morbilidad en estos pacientes.



METODOLOGÍA E HIPÓTESIS



Formulación de las hipótesis

Hipótesis 1. *La prevalencia de trastorno neurocognitivo es elevada en personas con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral eficaz y sin co-morbilidades o estilos de vida asociados a deterioro neurocognitivo en población general.*

Según la literatura científica la presencia de HAND en personas con infección por VIH se encuentra entre un 20-50%, independientemente del uso de TAR. Sin embargo, la mayoría de estudios publicados sobre prevalencia de HAND han analizado poblaciones heterogéneas de personas con VIH. Nuestro estudio pretende evaluar la prevalencia de HAND en personas con buen control virológico e inmunológico, y con ausencia de co-morbilidades asociadas a deterioro neurocognitivo, es decir evitando los factores de confusión. Dado que el deterioro neurocognitivo es secundario a un efecto directo del VIH sobre el SNC, nuestra hipótesis es que la prevalencia de HAND en población con buen control virológico e inmunológico, será también elevada.

Consideraremos que se cumple la hipótesis 1 si la prevalencia es similar a la encontrada en otros estudios de prevalencia de HAND en personas con infección por VIH que han estudiado poblaciones con menos restricciones.

Hipótesis 2. *La prevalencia de los trastornos de personalidad y síndromes clínicos es elevada en personas con infección por VIH, incluso en aquellos con buena adhesión al tratamiento antirretroviral.*

Según la literatura científica las personas con infección por VIH tienen mayor riesgo de padecer trastornos de ansiedad, depresión, insomnio, consumo de tóxicos, etc. La infección por VIH es una enfermedad que en un porcentaje importante de casos está ligada a la conducta humana y que a pesar de más de 30 años de historia desde la aparición de los primeros casos, sigue provocando un gran estigma social. Por tanto suponemos que en los pacientes con buena adhesión al tratamiento y con buen control de su infección por VIH, la prevalencia de este tipo de trastornos será también elevada. Y que no sólo encontraremos este tipo de patología sino también otros trastornos.

Consideraremos que se cumple la hipótesis 2 si la prevalencia de trastornos de personalidad y síndromes clínicos es similar a la encontrada en otros estudios en personas con infección por VIH que han estudiado poblaciones con menos restricciones.

METODOLOGÍA E HIPOTESIS

Hipótesis 3. *La presencia de algunos de estos trastornos de la personalidad y síndromes clínicos se asociará a un mayor deterioro cognitivo.*

Según la literatura científica los trastornos de ansiedad y depresión se asocian a HAND. En nuestro estudio queremos evaluar la presencia de todos los trastornos de la personalidad y síndromes clínicos y su asociación con el diagnóstico de HAND. Al igual que la ansiedad y la depresión, otros trastornos mentales pueden asociarse al diagnóstico de HAND.

Consideraremos que se cumple la hipótesis 3 si al menos un trastorno de personalidad o síndrome clínico se asocia con mayor prevalencia de trastorno neurocognitivo.

Hipótesis 4. *Determinadas variables sociodemográficas (como por ejemplo, la edad del paciente), variables clínicas relacionadas con la infección por VIH (como por ejemplo, el recuento de linfocitos CD4+ nadir y actual, diagnóstico previo de sida o el tiempo desde la infección por VIH) y variables relacionadas con inflamación sistémica o con traslocación bacteriana pueden asociarse a trastorno neurocognitivo por VIH en personas con buen control de la infección y sin comorbilidades asociadas.*

Las variables sociodemográficas clínicas, fenómenos inflamatorios, la traslocación bacteriana y la arteriosclerosis se relacionan con las comorbilidades no sida asociadas al VIH, tanto en pacientes bien controlados como en los no controlados. Al igual que ocurre con otras comorbilidades, nuestra hipótesis es que en las personas con infección por VIH, existe un estado inflamatorio crónico que contribuye al desarrollo de HAND; y que determinadas variables clínicas y sociodemográficas están relacionadas con el desarrollo de HAND a pesar de un buen control de la infección.

En el caso de la hipótesis 4, consideraremos que se cumple si al menos alguna variable sociodemográfica, clínica, de marcadores inflamatorios, existencia de traslocación bacteriana o arteriosclerosis subclínica se asocian a HAND.

Hipótesis 5. *Existirá asociación entre variables sociodemográficas, clínicas y de inflamación con los dominios cognitivos alterados más prevalentes.*

El diagnóstico de HAND consiste en la evaluación de 7 dominios cognitivos. Los dominios cognitivos pueden estar alterados en diferente intensidad en las personas con infección por VIH. Siguiendo con la hipótesis anterior, es posible que determinadas

variables clínicas o de inflamación relacionadas con el VIH pueden contribuir a la alteración de determinados dominios cognitivos independientemente del diagnóstico de HAND.

Consideraremos que se cumple la hipótesis 5 si al menos alguna variable sociodemográfica, clínica, de marcadores inflamatorios, existencia de traslocación bacteriana o arteriosclerosis subclínica se asocian a alteración de determinados dominios cognitivos.

Objetivos

Objetivo General:

Analizar los factores asociados a HAND en personas con infección por VIH que reciben un tratamiento antirretroviral eficaz y sin co-morbilidades asociadas a deterioro neurocognitivo.

Objetivos Específicos:

1. Determinar la prevalencia de trastorno neurocognitivo en personas con infección por VIH que reciben un tratamiento antirretroviral eficaz y sin co-morbilidades o estilos de vida asociados a deterioro neurocognitivo.
2. Determinar la prevalencia de trastornos de personalidad y síndromes clínicos en una población de personas con VIH que reciben un tratamiento antirretroviral eficaz.
3. Estudiar la asociación entre los trastornos de personalidad y los síndromes clínicos con el diagnóstico de trastorno neurocognitivo en personas con infección por VIH que reciben un tratamiento antirretroviral eficaz.
4. Estudiar la asociación entre las variables sociodemográficas, clínicas y de inflamación de la infección por VIH con el diagnóstico de trastorno neurocognitivo en personas con VIH que reciben un tratamiento antirretroviral eficaz.

METODOLOGÍA E HIPOTESIS

5. Estudiar la asociación entre las variables clínicas y de inflamación de la infección por VIH con los dominios cognitivos alterados más prevalentes en personas con infección por VIH que reciben un tratamiento antirretroviral eficaz.

Material y Métodos

Diseño y ámbito de estudio

Estudio observacional de tipo transversal en población con infección por VIH con viremia suprimida.

Participantes

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión en el estudio fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Infección VIH confirmada por serología o carga viral plasmática de VIH.
- Edad igual o superior a 35 años.
- Pacientes en tratamiento antirretroviral estable y bien tolerado durante más de un año.
- Carga viral plasmática de VIH (CVP-VIH) <50 copias/ml de ARN viral durante los últimos doce meses previos a la inclusión en el estudio.
- Firma de consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Etilismo, definido por ingesta superior a 30 gr. de alcohol al día.
- Adicción reconocida por el paciente a drogas ilegales, especialmente heroína, cocaína, y otras drogas recreativas, en el momento de inclusión en el estudio.
- En programa de tratamiento sustitutivo con metadona.
- Historia de traumatismo craneoencefálico en el último año.
- Historia de demencia u otras enfermedades del sistema nervioso central.
- Historia familiar de demencia conocida.
- Enfermedad psiquiátrica en fase aguda.
- Mala adherencia al tratamiento antirretroviral, definida como: "toma autoreferida de < 95% de las dosis previstas en los últimos 15 días, previos a la inclusión en el estudio".
- Tabaquismo activo definido como más de 10 cigarrillos al día.

- Consumo de fármacos que puedan causar deterioro neurocognitivo en los últimos 6 meses.
- Hepatitis crónica de cualquier etiología.
- Presencia de algún tipo de cáncer activo en el momento del estudio
- Infección oportunista o infección comunitaria en el momento de la inclusión en el estudio.
- Diagnóstico previo de diabetes mellitus
- Diagnóstico previo de hipertensión arterial
- Diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular: cardiopatía isquémica, ictus vascular o isquemia crónica de miembros inferiores.
- Discapacidad psíquica o física que impida la realización o comprensión de los cuestionarios del estudio
- Hipotiroidismo diagnosticado
- Déficit de vitamina B12 o B1 diagnosticado.

Número de participantes

El porcentaje esperado de personas con infección por VIH que pueden presentar trastorno de personalidad o síndrome clínico y HAND es diferente según los estudios revisados en la literatura científica, probablemente porque se estudian diferentes poblaciones de personas con VIH. Por ello, en nuestro estudio tomamos como referencia el supuesto de máxima indeterminación. En la cohorte de pacientes seguida por la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), se estima que existen 400 pacientes de un total de 1100 que cumplen los criterios de inclusión y no de exclusión del estudio. Estableciendo un margen de error alfa de la prueba del 10% y un nivel de confianza del 95%, la muestra necesaria resultante fue de 78 pacientes.

Formas de selección

Para conseguir los participantes en nuestro estudio utilizamos un muestreo de conveniencia, incluyendo a todas las personas que acudieron de forma sucesiva a su consulta clínica fijada previamente, desde octubre de 2014 a febrero de 2015. A todas las personas que cumplían los criterios de inclusión y no de exclusión se les ofreció participar en el estudio y se incluyeron aquellos que firmaron el consentimiento informado.

METODOLOGÍA E HIPOTESIS

Para evitar que la pérdida esperada de pacientes disminuyera el tamaño de la muestra, decidimos incluir 86 pacientes, de los cuales dos de ellos fueron excluidos, uno por haber sufrido un traumatismo craneoencefálico tres meses antes de la evaluación y el otro por tener una enfermedad psiquiátrica en fase aguda (esquizofrenia paranoide). Finalmente, la población estudiada fue de 84 personas.

Variables del estudio

Variables de Resultado:

Las variables de resultado son las siguientes:

Presencia de trastorno neurocognitivo asociado a VIH (HAND)

Instrumentos utilizados

Siguiendo los criterios Frascati, se evaluaron los dominios cognitivos que según la literatura científica están relacionados con la infección por VIH (GeSIDA & SPSS, 2014): atención/memoria de trabajo, velocidad del procesamiento de la información, memoria verbal, aprendizaje, fluencia verbal, funciones ejecutivas y función motora. (Ver Tabla 5).

La corrección de la batería de los test neurocognitivos, se calcula utilizando las puntuaciones directas obtenidas en cada test y se convierte a través de los baremos en puntuaciones típicas (estándar *score*, "Z") que expresan en cuántas desviaciones típicas se aparta una puntuación individual del baremo. En caso de obtener desviaciones significativas por debajo de la media, seguimos los criterios Frascati.

Tabla 5

Descripción de los test utilizados para cada dominio cognitivo

Dominio Cognitivo y Test	Descripción	Referencias/ Estudios normativos
Atención y Memoria de Trabajo		
Sub--test dígitos en orden inverso del WAIS-IV (Wechsler Adult Intelligence Scale)	Número de respuestas correctas en las que el sujeto repite, en orden inverso, la secuencia de números que ha leído el examinador.	(Scale, W. D. W. A. I., 2008)

d2, test de atención Número de respuestas correctas en las que el sujeto tacha el elemento relevante (“d” con dos rayitas a su alrededor). (Brickenkamp & Cubero, 2002)

Velocidad de procesamiento

Trail Making Test Parte A Tiempo en segundos. Los participantes dibujan líneas que conectan secuencialmente 25 números rodeados por un círculo en orden ascendente distribuidos por la hoja (ej. 1, 2, 3,4, etc.). Lo más rápido y exacto que sea posible. (Reitan,1992)/ (Tamayo et al. 2012; Peña-Casanova et al. 2009)

Sub-test Clave de Números del WAIS-IV. Número de símbolos correctos menos errores cometidos (límite: 120 segundos). Cada símbolo corresponde a un número que se muestra en la parte superior de la hoja. Los participantes copian, lo más rápido posible, debajo de cada número el símbolo correspondiente. (Scale, W. D. W. A. I., 2008)

Memoria y aprendizaje

Memoria verbal:

Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC). Número de palabras correctas. Número de palabras que el sujeto recuerda de una lista de 16, mostrada 25 minutos antes. Entre la fase de aprendizaje y de evaluación se incluye una lista de palabras de interferencia. (Benedet & Alexandre, 1998)

Memoria no verbal:

Brief Visuospatial Memory Test– Revised. Número de figuras correctas. Número de figuras que el sujeto recuerda tanto en posición como en forma de un total de 6, mostradas 25 minutos antes. (Benedict, 1997)

Fluidez Verbal

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

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

Función Ejecutiva

Trail Making Test (TMT) Parte B. Tiempo en segundo. Los participantes dibujan líneas que conectan alternativamente números y letras rodeados por un círculo en orden ascendente alternativamente (ej. 1 A 2 B...). Lo más rápido y exacto que sea posible. (Reitan,1992)/ (Peña-Casanova et al. 2009; Tamayo et al. 2012)

Test de los Cinco Dígitos Números leídos correctos menos errores cometidos. El test presenta cuatro condiciones diferentes. En cada una de estas situaciones se le presenta al individuo una lámina con 50 estímulos distribuidos en cinco columnas con diez filas cada una. Los estímulos (Sedó, 2007)

METODOLOGÍA E HIPOTESIS

son agrupaciones de asteriscos o dígitos que se muestran encuadrados en pequeños rectángulos. Primera prueba lectura: debe leer el número que se repite en el interior del cuadro. Conteo: debe contar los asteriscos que aparecen delimitados en el rectángulo. Elección: el sujeto debe contar la cantidad de dígitos que aparecen en el recuadro, el número que aparece en el recuadro es diferente al que tiene que contar (p. ej.: 4 4, el sujeto debe leer 2 y no el número escrito). Alternancia: los participantes deben utilizar ambos criterios, es decir deben contar en el 80% de los casos y cambiar de criterio y leer en el 20% restante, siempre que se encuentren con un rectángulo cuyo marco tenga un grosor superior al habitual. Puntuación utilizada flexibilidad = alternancia – lectura.

La Torre de Londres	Número de movimientos. La prueba consta de una base con tres estacas equidistantes de diferente tamaño y tres bolas del mismo tamaño y diferente color: rojo, azul y verde. El sujeto debe mover las tres bolas en los palos para reproducir, en un número determinado de movimientos, las diferentes posiciones finales.	(Culbertson Zillmer, 2001) / (Peña-Casanova et al. 2009; Rognoni et al., 2013)
Función Motora <i>Grooved Pegboard Test.</i>	Tiempo en segundos. El sujeto debe colocar las clavijas en las ranuras de manera ordenada con la mano no dominante. Lo más rápido y exacto que sea posible.	(Instrument, 2002)
Subtest de Punteado del Test de Aptitudes Mecánica de Mc Quarrie.	Número de respuestas correctas. El sujeto debe seguir el camino trazado, marcando con un punto los círculos que hay. Lo más rápido y exacto que sea posible.	(MacQuarrie, 1982)

Para conocer la interferencia en la vida diaria, se realiza al participante la siguiente pregunta: “¿ha tenido olvidos en la vida diaria, problemas para recordar hechos lejanos, para encontrar las palabras que busca o para resolver un problema de la vida cotidiana que antes resolvía con facilidad?”. Si la respuesta es afirmativa, se realizaba la siguiente pregunta “¿ésto ha afectado en su vida diaria, trabajo, tareas del hogar, actividades sociales, produciendo que las cosas que hacía de forma fácil ahora le resulta complicadas o imposibles de realizar?”. En el caso de que las dos respuestas sean afirmativas se considerará como interferencia en la vida diaria. Estas preguntas fueron diseñadas para esta investigación (ad hoc).

La presencia de trastorno neurocognitivo fue analizada mediante los criterios de Frascati (GeSIDA & SPNS, 2014) que categoriza a los participantes en dos categorías:



METODOLOGÍA E HIPOTESIS

- No alterado. No cumple criterios de HAND.

- Alterado. Cumple criterios de HAND. El HAND puede subclasificarse en tres categorías en función del grado de deterioro neurocognitivo:

1. Alteración Cognitiva Asintomática (ANI, por sus siglas en inglés *Asymptomatic Neurocognitive Impairment*). Criterios diagnósticos:

- Alteración de ≥ 2 dominios neurocognitivos con ≥ 1 DE debajo de la media.
- 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.

2. Trastorno Neurocognitivo leve (MND, por sus siglas en inglés *Mild Neurocognitive Disorder*). Criterios diagnósticos:

- 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.
- 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.

3. Demencia asociada a VIH (HAD, por sus siglas en inglés *HIV-1 associated dementia*). Criterios diagnósticos:

- Existe un marcado empeoramiento adquirido en el funcionamiento cognitivo con alteración en ≥ 2 dominios neurocognitivos con ≥ 2 DE debajo de la media.
- 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.

En resumen, las variables de resultado son:

- Presencia de trastorno neurocognitivo: alterado, no alterado.
- Tipo de trastorno neurocognitivo: alteración cognitiva asintomática, trastorno cognitivo leve o demencia asociada a VIH.
- Cada dominio cognitivo: atención y memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, memoria a largo plazo, aprendizaje, función ejecutiva, flexibilidad verbal y función motora: alterado/no.

VARIABLES EXPLICATIVAS

Presencia de trastornos de la personalidad y síndromes clínicos. Se expresa como ausencia o presencia de trastorno de personalidad y síndrome clínico. Para su diagnóstico, se utiliza el Inventario Clínico Multiaxial de Millon (MCMI-III) (Millon, 1983) cuestionario clínico autoaplicado de evaluación de la personalidad y de síndromes clínicos. En este estudio se utilizó la adaptación española (Cardenal et al., 2007).

Los patrones clínicos de la personalidad analizados fueron:

- Esquizoide
- Evitativo
- Depresivo
- Dependiente
- Histriónico

METODOLOGÍA E HIPOTESIS

- Narcisista
- Antisocial
- Agresivo (sádico)
- Compulsivo
- Negativista (pasivo-agresivo)
- Autodestructivo

Se consideraron escalas de patología grave de personalidad patológica:

- Esquizotípico
- Límite
- Paranoide

El MCMI-III evalúa 10 síndromes relativos a los siguientes trastornos:

- Trastorno de ansiedad
- Trastorno somatomorfo
- Trastorno bipolar
- Trastorno distímico
- Dependencia del alcohol
- Dependencia de sustancias
- Trastorno de estrés postraumático,
- Trastorno del pensamiento
- Depresión mayor
- Trastorno delirante.

Estos tres últimos son considerados, en este inventario, como los de mayor gravedad.

Las clasificaciones se clasifican según los criterios del MCMI-III, donde se considera que una puntuación de prevalencia ≥ 75 , indica rasgo de trastorno de personalidad y una puntuación ≥ 85 indica trastorno de personalidad. Respecto a los síndromes clínicos una puntuación ≥ 75 , indica presencia de síndrome clínico y una

puntuación ≥ 85 indica prominencia de síndrome clínico, es decir, un nivel de funcionamiento crónico y moderadamente grave. El MCMI-III tiene buenas propiedades psicométricas, con una fiabilidad test-retest entre 0.84 y 0.96 y una consistencia interna superior a 0.80. Analizando la consistencia interna de cada escala, observamos que la validación del cuestionario tiene una fiabilidad adecuada, superando en más de 21 escalas el valor del coeficiente alfa 0.75.

Utilizamos como punto de corte puntuaciones por encima de 75 de forma individualizada para definir cada trastorno de personalidad y síndrome clínico (presencia/ausencia).

El MCMI-III se corrigió mediante vía telemática.

Psicopatología de patrones de personalidad: tener al menos un rasgo o trastorno de personalidad.

Psicopatología de síndrome clínico: tener al menos presencia o prominencia de un síndrome clínico.

Variables demográficas

- Sexo: varón/mujer
- Edad: en años. La edad se categoriza en $<$ ó \geq de 45 años
- Nivel de estudios: sin estudios, primarios, secundarios o superiores. Se categoriza en sin estudios y primarios frente a secundarios o superiores.
- Tabaquismo activo: consumo activo de tabaco (<10 cig./día)

Variables clínicas y de inflamación de la infección por VIH

Variables clínicas y de laboratorio de la infección por VIH:

- Vía de adquisición del VIH: hombre que tienen sexo con hombres (HSH), heterosexual (HTX) y uso de drogas por vía parenteral (UDVP). Se categoriza en UDVP contra no UDVP.
- Estadio clínico de infección por VIH: Asintomático (A), Sintomático (B) y categoría definitoria de sida (C). Se categoriza en sida (C) frente a no sida (A y B)

METODOLOGÍA E HIPOTESIS

- Tiempo desde el diagnóstico: definido por el tiempo en meses transcurrido desde el momento de la prueba de VIH positiva. Se categoriza en \leq o $>$ 10 años.
- Recuento de linfocitos CD4+cels./ μ L nadir: cifra más baja observada en la historia clínica del paciente. Se categoriza en \leq ó $>$ 350 cels./ μ L, ya que durante mucho tiempo el criterio de iniciar tratamiento antirretroviral se basó en un recuento de linfocitos CD4+ $<$ 350 cels./ μ L, mientras que en la actualidad se inicia tratamiento independientemente del recuento de linfocitos CD4+ (Panel de expertos de GeSIDA & Plan Nacional sobre el SIDA, 2013).
- Recuento de linfocitos CD4+ basales cels./ μ L en el momento del estudio. Se categoriza en $<$ ó \geq 500 cels./ μ L, ya que se considera que el paciente con más de 500 cels./ μ L no está inmunodeprimido.
- Tiempo de exposición al TAR, definido por el tiempo en meses transcurrido desde el primer tratamiento antirretroviral que recibió el paciente. Se categoriza en $<$ o \geq 4 años

Variables relacionadas con inflamación y traslocación bacteriana:

- Determinación de ADN bacteriano ribosómico (ADNr): Las muestras se clasifican como negativa cuando en la determinación hay ausencia de traslocación bacteriana y positiva, cuando la muestra presenta traslocación bacteriana.
- Marcadores de inflamación: determinación de CD4 soluble (sCD14), Interleuquina -6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α , por sus siglas en inglés): Los marcadores inflamatorios y de traslocación se categorizaran por el percentil 25 (p25) de los datos obtenidos. Si es igual o superior al p25 se considerará inflamación alta y si se encuentra por debajo del p25 se considerará inflamación baja.
- Arteriosclerosis: Presencia o no de placa de aterosclerosis en la ecografía carotídea. La “placa” se define como un grosor de $>$ 1.5 mm o un engrosamiento focal de más del 50% del grosor de la adyacente.

Recogida de variables

El estudio se realizó en las consultas externas del Hospital de Día de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante. A los pacientes que acudieron a su revisión habitual desde los meses de octubre de 2014 a febrero de 2015 se les explicó el estudio, y si cumplían los criterios de inclusión y

exclusión, y daban su consentimiento por escrito, eran incluidos. Antes de la firma del consentimiento, se informó a los pacientes que era un estudio voluntario, confidencial y anónimo, y que serían informados de los resultados al finalizar el estudio. El estudio está incluido dentro de uno más amplio que fue evaluado y aprobado por el Comité Ético del HGUA. El proyecto se llevó a cabo de acuerdo a las normas de “Buena Práctica Clínica” y a los principios éticos internacionales aplicables a la investigación médica en humanos (Declaración de Helsinki, 2013).

Los participantes eran citados en ayunas. Se les extrajo una analítica de sangre, que se hizo coincidir con las analíticas solicitadas por los médicos, para obtener los parámetros analíticos. Se obtuvo una muestra de sangre rápida para el recuento sanguíneo, bioquímica, células CD4+, CVP-VIH, marcadores inflamación y traslocación bacteriana.

El ADN bacteriano (ADNr) se amplificó mediante PCR del gen ribosómico 16S de acuerdo con la técnica descrita anteriormente (Such et al., 2002). Los niveles plasmáticos de sCD14, TNF α e IL-6 se determinaron por ELISA siguiendo las instrucciones del fabricante (R y D Systems) (Frances et al., 2007). La CVP-VIH se determinó por PCR ultrasensible (prueba COBAS AmpliPrep / COBAS TaqMan HIV-1 frente a 2.0, Roche Diagnostics).

La ecografía carotídea fue realizada por un único neurólogo certificado por la Sociedad Española de Neurología, ciego a datos clínicos y analíticos, utilizando un dispositivo de ultrasonido con una sonda lineal de alta frecuencia (L12-3), a la máxima frecuencia en el ajuste de resolución, con profundidad de campo entre 3 y 4 y enfoque único. El participante fue colocado en decúbito supino con el cuello extendido y girado 45 grados. La ecografía carotídea se realizó con un equipo Hitachi EUB-5500HB, con una sonda lineal de 13-6 MHz, en Modo B, con una profundidad de 40 mm.

El grosor de la íntima media de la carótida (CIMT) se midió dos veces en ambas carótidas comunes. La medición se realizó durante la fase diastólica, en la pared posterior de la carótida común, un centímetro por debajo de la bifurcación carotídea. El software QLAB vs 8.1 toma múltiples mediciones automáticas del segmento seleccionado y obtiene el valor medio. El valor reportado como "CIMT" para cada paciente fue el promedio de los valores medios de CIMT.

La arteriosclerosis se midió mediante la presencia de placas que se determinó en carótida (común e interna), y bulbo carotídeo. Estos segmentos fueron escaneados en

METODOLOGÍA E HIPOTESIS

varias vistas (anterior, lateral y posterior) para identificar las placas definidas como sigue: espesamiento de la pared focal 50% o mayor que el grosor de la pared circundante; Espesamiento de la pared focal que penetra al menos 0.5 mm en el lumen de la arteria; un área localizada con CIMT > 1.5 mm, que entra en el lumen y se distingue claramente del área circundante (Bots et al., 2006).

Respecto a la recogida de variables sociodemográficas y las variables clínicas, fue revisada la historia clínica médica y se realizó una entrevista personal a los participantes.

A los participantes incluidos, se les citó de forma individualizada para administrar la batería neurocognitiva mediante una entrevista y el MCMI-III, de forma autoadministrada, todo ello realizado y corregido por la psicóloga de la Unidad.

La evaluación psicológica duraba aproximadamente dos horas. Se realizó en un despacho del área del Hospital de día de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Análisis de datos

Se realizó en tantas etapas como objetivos tenía el estudio.

- Análisis de la población estudiada. Para la descripción de las variables cualitativas, se utilizó la frecuencia absoluta y porcentajes de cada valor de la variable. Para las variables cuantitativas, se verificó el tipo de distribución de las variables con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de seguir una distribución paramétrica se utilizó la media y la desviación estándar, y en el caso de distribución no paramétrica se utilizó la mediana y los percentiles 25 y 75.
- Para realizar el primer objetivo se analizó la presencia o ausencia del trastorno neurocognitivo basado en los criterios de Frascati. Se calculó la prevalencia de HAND con un intervalo de confianza al 95%
- Para el segundo objetivo, se analizó la presencia de síntomas clínicos y trastornos de la personalidad. Se calculó la prevalencia de cada uno de los diferentes síndromes clínicos y trastornos de la personalidad; y la prevalencia de presencia o no de síndromes clínicos y de trastornos de la personalidad a nivel global, con un nivel de confianza del 95%.
- Para los objetivos tres, cuatro y cinco se calculó la asociación entre las variables explicativas y de resultado de forma cualitativa. Para cuantificar la magnitud de la

asociación se calculó la Odds Ratio (OR) con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%), y en caso necesario, la OR ajustada con un modelo de regresión logística.

- Dentro de los objetivos tres y cuatro, para analizar cómo se comportaban las asociaciones entre las variables explicativas de forma cuantitativa con las variables de resultado en forma cualitativa, es decir, categorizadas de forma binaria en alteración o no, se utilizó la prueba *t* de Student o *U* de Mann-Whitney.
- Dentro del objetivo 5, para analizar cómo se comportaban las asociaciones entre las variables de resultado de forma cuantitativa frente a las cualitativas de las variables explicativas, categorizadas por los puntos de corte marcados previamente, se utilizó la prueba *t* de Student o *U* de Mann-Whitney.
- El nivel de significación estadística en los contrastes de hipótesis fue de $p < 0.05$. El análisis de datos se realizó con el programa IBM-SPSS 22.0.



RESULTADOS



Características de la población estudiada

En el estudio se incluyeron 86 participantes que cumplían los criterios de inclusión/no exclusión y firmaron el consentimiento informado del estudio. De los 86 participantes, dos fueron excluidos, uno de ellos por haber tenido un traumatismo craneoencefálico tres meses antes de la evaluación y otro por tener una enfermedad psiquiátrica en fase aguda (esquizofrenia paranoide). Finalmente, la población estudiada fue de 84 participantes. Como corresponde a las características de la población española con infección por VIH, el 77.4% de los participantes incluidos eran varones, con una edad media de 46.02 ± 7.5 años, y con un nivel de estudios elevado, secundario o universitario (64.3%). Solo 3 participantes (3.6%) carecía de estudios. Respecto al tabaquismo, el 84.5% no fumaba y el 15.5% fumaban menos de 10 cigarrillos al día. (Ver Tabla 6).

Tabla 6
Estudio descriptivo de las características sociodemográficas (n=84)

Variables	Porcentaje	(Número)	M±DE
Sexo			
Varones	77.4	(65)	
Mujeres	22.6	(19)	
Edad (años)			
≥ 45 años*	50.0	(42)	46.0±7.5
< 45 años*	50.0	(42)	
Nivel de estudios			
Sin estudios o primarios	35.7	(30)	
Secundarios	28.6	(24)	
Superiores	35.7	(30)	
Tabaquismo activo			
Si	15.5	(13)	
No	84.5	(71)	

* Valor referencia: Mediana.

Respecto al mecanismo de transmisión, el 92.9% de los participantes (n=78) había adquirido la infección por VIH por un mecanismo de transmisión no relacionado con el uso de drogas intravenosas. La vía principal de transmisión fue las relaciones sexuales, especialmente HSH (58.4%).

RESULTADOS

En relación a las variables clínicas relacionadas con la infección por VIH, destacar que un 21.4% de los participantes tenían un diagnóstico previo de sida, es decir habían tenido un debut de infección oportunista o neoplasia asociada a sida. El 76.2% de los participantes habían presentado un recuento de linfocitos T CD4+ nadir (recuento más bajo de linfocitos CD4+ en toda la historia de su infección) inferior a 350 cels./ μ L. En el momento del estudio neurocognitivo, la media de linfocitos CD4+ fue de 652.5 cels./ μ L. En relación al tiempo desde el diagnóstico de la infección por VIH y el inicio del TAR, encontramos una media de años desde el diagnóstico de VIH de 12.5 ± 7.1 años, y una media de años recibiendo tratamiento antirretroviral de 9.8 ± 6.4 años (Ver Tabla 7).

Tabla 7
Estudio descriptivo de las variables clínicas relacionadas con la infección por VIH (n=84)

Variables	Porcentaje	(Número)	M \pm DE
Mecanismo transmisión VIH			
UDVP	7.1	(6)	
Sexual:	92.9	(78)	
- HSH	58.3	(49)	
- HTX	34.5	(29)	
CDC			
Sida	21.4	(18)	
No sida	78.6	(66)	
Años desde diagnóstico de VIH			12.5 \pm 7.1
> 10 años	56.0	(47)	
\leq 10 años	44.0	(37)	
CD4+cels./μL nadir			245.8 \pm 150.5
\leq 350 cels./ μ L*	76.2	(64)	
> 300 cels./ μ L*	23.8	(20)	
CD4+ cels./μL basal			652.5 \pm 218.8
< 500 cels./ μ L*	23.8	(20)	
\geq 500/ μ L*	76.2	(64)	
Años con TAR			9.8 \pm 6.4
\geq 4 años	81.0	(68)	
< 4 años	19.0	(16)	

*Valores referenciados en la literatura científica como de inicio del tratamiento antirretroviral en distintos periodos de tiempo. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; HSH: hombres que tienen sexo con hombres; HTX: relaciones heterosexuales

En la Tabla 8, se muestran los valores de los marcadores inflamatorios (sCD14, IL-6 y TNF α), distribuidos por percentiles. En la literatura científica, no existen “puntos de corte” indicativos de normalidad o alteración de estos valores, por esta razón se ha elegido el percentil 25 como presencia de alteración y por lo tanto de inflamación sistémica. Un 23.8% de los participantes presentaban traslocación bacteriana (ADN bacteriano), a pesar de que habían conseguido la máxima eficacia del tratamiento antirretroviral.

Tabla 8
Estudio descriptivo de los biomarcadores inflamatorios y de la traslocación bacteriana (n=84)

Variables	Porcentaje	(Número)	M \pm DE	Me(P25-P75)
ADNr				
Positivo	23.8	(20)		
Negativo	76.2	(64)		
sCD14			12.6 \pm 2.8	
≥ 10.8 ng/mL*	75.0	(63)		
< 10.8 ng/mL*	25.0	(21)		
IL-6			-	3.1 (1.8-24.1)
≥ 1.8 pg/mL*	77.6	(65)		
< 1.8 pg/mL*	22.4	(19)		
TNFα			-	11.4 (6.6-28.1)
≥ 6.6 pg/mL *	75.0	(63)		
< 6.6 pg/mL *	25.0	(21)		

* Valor referencia: percentil 25. ADNr: ácido desoxirribonucleico por sus siglas en inglés; sCD14: receptor soluble de CD4; IL-6: interleukina-6; TNF α : factor de necrosis tumoral por sus siglas en inglés.

Prevalencia del trastorno neurocognitivo asociado a infección por VIH

La prevalencia de trastorno neurocognitivo en la población estudiada fue del 29.8%, a pesar de que los pacientes seleccionados recibían un tratamiento antirretroviral considerado como eficaz y sin comorbilidades diagnosticadas o estilos de vida asociados a deterioro neurocognitivo.

Cuando se clasificó a los participantes según los criterios de Frascati, 16 (19%) presentaba una alteración cognitiva asintomática; 7 (8.3%) un trastorno cognitivo leve y 2 (2.4%) presentaban criterios de demencia (ver Tabla 9 y Figura 1).

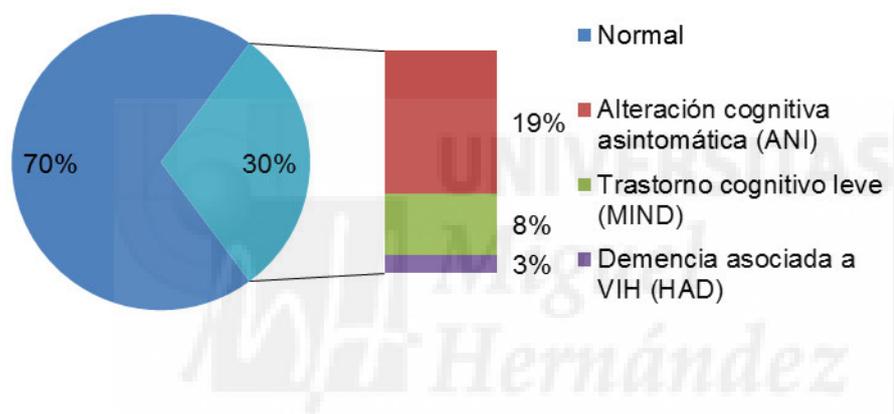


Figura 1. Prevalencia de trastorno neurocognitivo en la población estudiada

Tabla 9
Prevalencia de trastorno neurocognitivo asociado a infección por VIH según los criterios de Frascati (n=84)

Trastorno neurocognitivo	Porcentaje	(Número)	IC
Presencia	29.8	(25)	59.8-80.6
• Alteración cognitiva asintomática (ANI)	19.0	(16)	19.4-40.1
• Trastorno cognitivo leve (MIND)	8.3	(7)	1.8-14.8
• Demencia asociada a VIH (HAD)	2.4	(2)	0.3-8.3

En la Figura 2 y en la Tabla 10 se describen los resultados del análisis de los dominios neurocognitivos valorados en los participantes a estudio. Los dominios cognitivos más frecuentemente alterados fueron: memoria a largo plazo (27.4%); función ejecutiva (20.2%); flexibilidad verbal (16.7%); función motora (16.7%); y velocidad de procesamiento (15.5%).

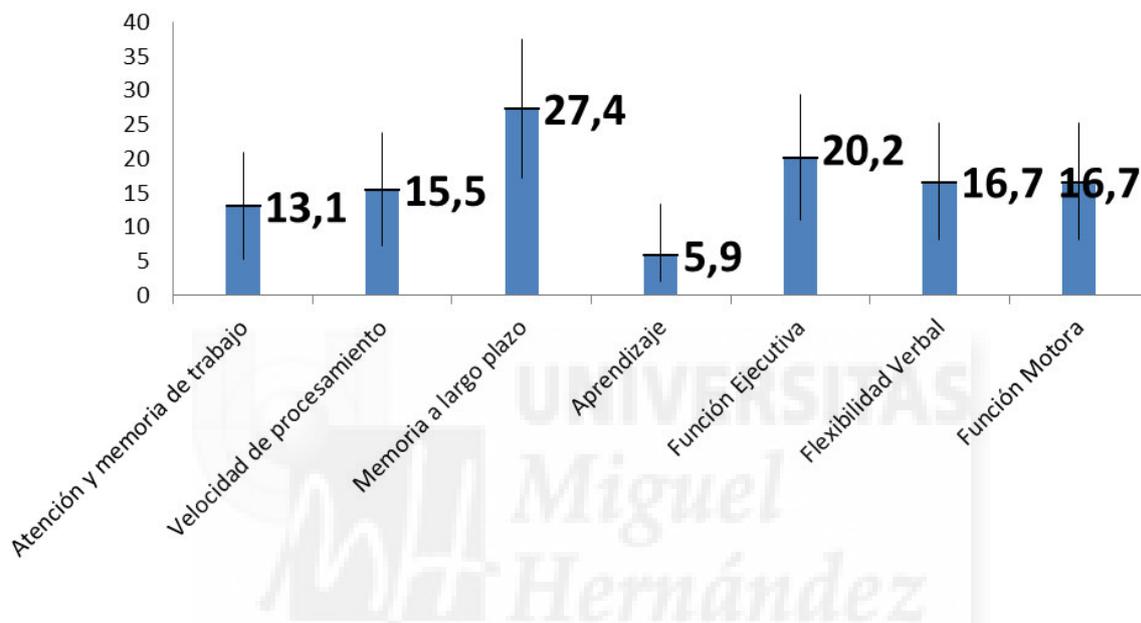


Figura 2. Dominios neurocognitivos alterados en la población estudiada. Resultados expresados en porcentaje.

RESULTADOS

Tabla 10
Estudio descriptivo de los dominios cognitivos alterados en los participantes incluidos a estudio (n=84)

Dominios cognitivos	Porcentaje	(Número)	IC
Atención y memoria de trabajo			
Alterado	13.1	(11)	5.3-20.9
Velocidad de procesamiento			
Alterado	15.5	(13)	7.2-23.8
Memoria a Largo Plazo			
Alterado	27.4	(23)	17.2-37.5
Aprendizaje			
Alterado	5.9	(5)	2.0-13.3
Función Ejecutiva			
Alterado	20.2	(17)	11.0-29.4
Flexibilidad Verbal			
Alterado	16.7	(14)	8.1-25.2
Función Motora			
Alterado	16.7	(14)	8.1-25.2

Como hemos comentado anteriormente, la memoria a largo plazo y la flexibilidad ejecutiva fueron los dominios más alterados. Dado que la función motora está también elevada y en la bibliografía está reportada como uno de los dominios más alterados en los pacientes con trastorno neurocognitivo asociado a VIH, decidimos analizar estos tres dominios cognitivos para el quinto objetivo.

Prevalencia de trastornos de personalidad y síndromes clínicos

Nuestro segundo objetivo fue determinar la prevalencia de patrones clínicos de personalidad y síndromes clínicos en una población de personas con infección por VIH que reciben un tratamiento antirretroviral eficaz.

En las Figura 3 se muestra gráficamente la prevalencia de los síndromes clínicos en la población estudiada. Los síndromes más frecuentes fueron: ansiedad (20.2%); bipolaridad (10.7%); y dependencia de sustancias (8.4%). En la Tabla 11, se describe la prevalencia de síndromes clínicos de forma más pormenorizada.

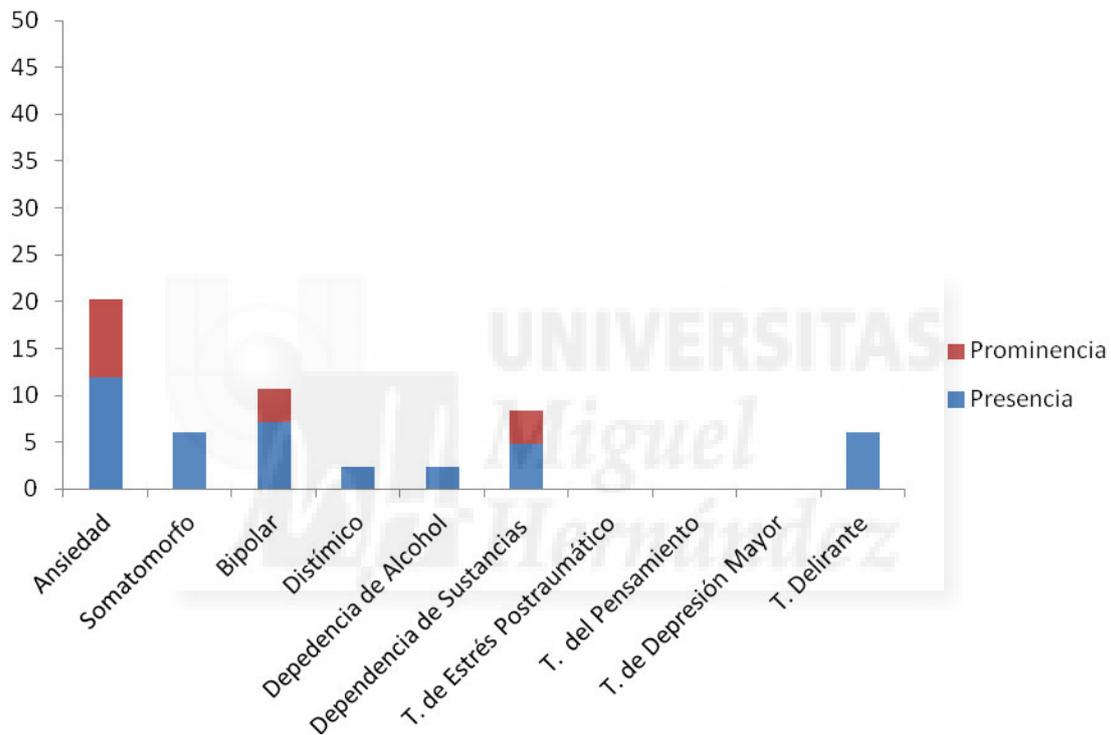


Figura 3. Prevalencia de Síndromes Clínicos en la población estudiada.

RESULTADOS

Tabla 11
Prevalencia de síndromes clínicos en la población estudiada (n=84)

Síndromes Clínicos	Porcentaje	(Número)	IC
Ansiedad			
Presencia	11.9	(10)	4.4-19.4
Prominencia	8.3	(7)	1.8-14.8
Somatomorfo			
Presencia	4.8	(4)	2.0-13.3
Prominencia	0.0	(0)	0.0-4.3
Bipolar			
Presencia	7.1	(6)	1.0-13.2
Prominencia	3.6	(3)	0.7-10.1
Distímico			
Presencia	2.4	(2)	0.3-8.4
Prominencia	0.0	(0)	0.0-4.3
Dependencia de Alcohol			
Presencia	2.4	(2)	0.3-8.4
Prominencia	0.0	(0)	0.0-4.3
Dependencia de Sustancias			
Presencia	4.8	(4)	1.3-11.7
Prominencia	3.6	(3)	0.7-10.1
Trastorno de Estrés Postraumático			
Presencia	0.0	(0)	0.0-4.3
Prominencia	0.0	(0)	0.0-4.3
Trastorno Grave del Pensamiento			
Presencia	0.0	(0)	0.0-4.3
Prominencia	0.0	(0)	0.0-4.3
Trastorno Grave del Depresión Mayor			
Presencia	0.0	(0)	0.0-4.3
Prominencia	0.0	(0)	0.0-4.3
Trastorno Delirante			
Presencia	6.0	(5)	2.0-13.3
Prominencia	0.0	(0)	0.0-4.3

En la Figura 4, se muestra la prevalencia de los patrones de personalidad (rasgos y trastornos) en la población estudiada. Los patrones más frecuentes fueron: compulsivo (36.9%); narcisista (27.4%); e histriónico (8.4%). En la Tabla 12, se describe la prevalencia de trastornos de la personalidad de forma más pormenorizada.

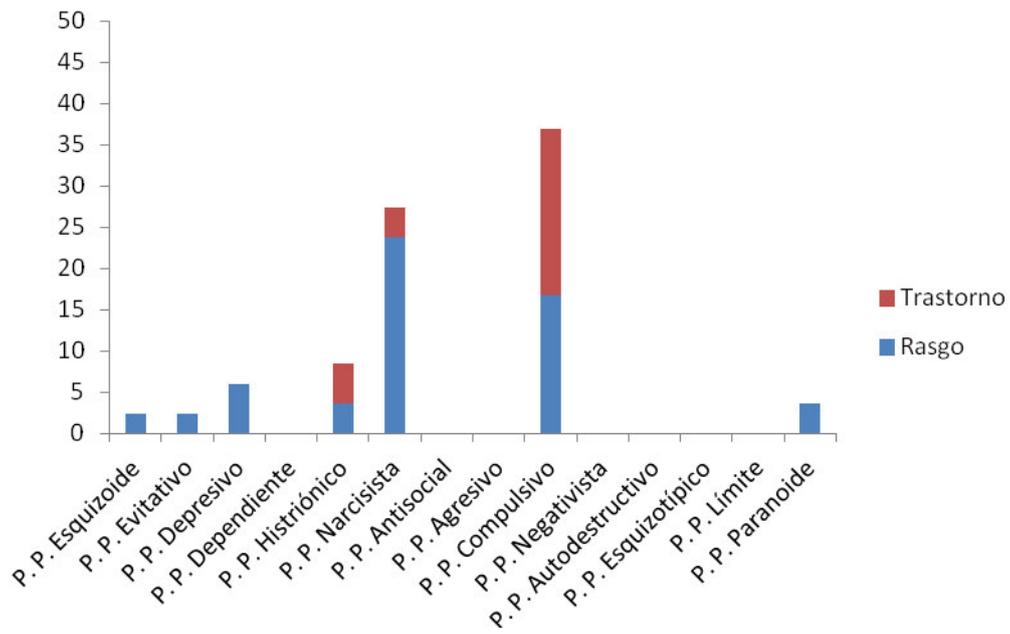


Figura 4. Prevalencia de Patrones de Personalidad (P. P.) en la población estudiada.



RESULTADOS

Tabla 12
Prevalencia de patrones de personalidad en la población estudiada (n=84)

Patrón de personalidad	Porcentaje	(Número)	IC
Esquizoide			
Rasgo	2.4	(2)	0.3-8.3
Trastorno	0	(0)	0.0-4.3
Evitativo			
Rasgo	2.4	(2)	0.3-8.3
Trastorno	0	(0)	0.0-4.3
Depresivo			
Rasgo	6	(5)	2.0-13.3
Trastorno	0	(0)	0.0-4.3
Dependiente			
Rasgo	0	(0)	0.0-4.3
Trastorno	0	(0)	0.0-4.3
Histriónico			
Rasgo	3.6	(3)	3.6-10.1
Trastorno	4.8	(4)	1.3-11.7
Narcisista			
Rasgo	23.8	(20)	14.1-33.5
Trastorno	3.6	(3)	3.6-10.1
Antisocial			
Rasgo	0	(0)	0.0-4.3
Trastorno	0	(0)	0.0-4.3
Agresivo			
Rasgo	0	(0)	0.0-4.3
Trastorno	0	(0)	0.0-4.3
Compulsivo			
Rasgo	16.7	(14)	8.1-25.2
Trastorno	20.2	(17)	11.0-29.4
Negativista			
Rasgo	0	(0)	0.0-4.3
Trastorno	0	(0)	0.0-4.3
Autodestructivo			
Rasgo	0	(0)	0.0-4.3
Trastorno	0	(0)	0.0-4.3
Esquizotípico			
Rasgo	0	(0)	0.0-4.3
Trastorno	0	(0)	0.0-4.3
Límite			
Rasgo	0	(0)	0.0-4.3
Trastorno	0	(0)	0.0-4.3
Paranoide			
Rasgo	3.6	(3)	0.7-10.1
Trastorno	0.0	(0)	0.0-4.3

Finalmente, analizamos la prevalencia de diagnósticos psicopatológicos. La frecuencia de presentar al menos un trastorno de personalidad, o de presentar al menos un síndrome clínico se muestra en la Figura 5 y en la Tabla 13. El 77.4% de los participantes estudiados presentaban al menos un trastorno de la personalidad, y el 35.7% tenían al menos un síndrome clínico.

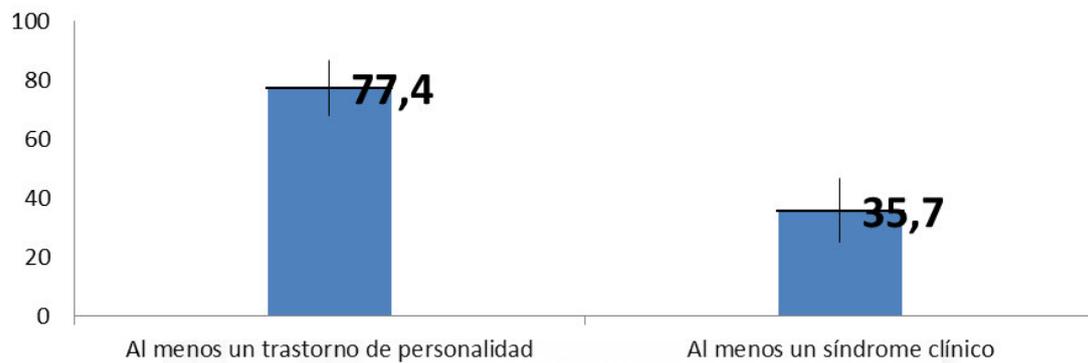


Figura 5. Prevalencia de diagnósticos psicopatológicos en la población estudiada (IC 95%).

Tabla 13

Prevalencia de diagnósticos de psicopatología en la población estudiada (n= 84)

Variables	Porcentaje	(Número)	IC
Al menos un trastorno de personalidad			
Presencia	77.4	(65)	67.8-86.9
Al menos un síndrome clínico			
Presencia	35.7	(30)	24.9-46.6

RESULTADOS

Asociación entre trastorno de personalidad y síndromes clínicos con el trastorno neurocognitivo

El objetivo 3 fue analizar si los patrones clínicos de personalidad y los síndromes clínicos se asociaban a trastorno neurocognitivo.

No observamos ninguna relación cuando analizamos la presencia de síndromes clínicos con la presencia de HAND (Ver Tabla 14), pero si una tendencia mayor de síndromes clínicos en pacientes con HAND.

Tabla 14
Análisis univariante y multivariante sobre la asociación entre síndromes clínicos con presencia de HAND (n= 84)

Síndromes Clínicos	PRESENCIA DE HAND		OR _c (IC95%)	P _c	OR _a (IC95%)	P _a
	%	(N)				
Ansiedad						
Presencia	41.2	(7/17)	1.9 (0.6-5.8)	0.249	-	-
Ausencia	26.9	(18/67)	1			
Trastorno Somatomorfo						
Presencia	25.0	(1/4)	0.8 (0.1-7.9)	0.830	-	-
Ausencia	30.0	(24/80)	1			
Trastorno Bipolar						
Presencia	55.6	(5/9)	3.4 (0.4-14.1)	0.073	-	-
Ausencia	26.7	(20/75)	1			
Trastorno Dístimico						
Presencia	0.0	(0/2)	-	0.351	-	-
Ausencia	30.5	(25/82)	1			
Dependencia de Alcohol						
Presencia	50.0	(1/2)	2.4 (0.1-40.2)	0.526	-	-
Ausencia	29.3	(24/82)	1			
Dependencia de Sustancias						
Presencia	42.9	(3/7)	1.9 (0.4-9.1)	0.429	-	-
Ausencia	28.6	(22/77)	1			
Trastorno grave del pensamiento						
Presencia	50.0	(2/4)	2.5 (0.3-18.7)	0.364	-	-
Ausencia	28.8	(23/80)	1			
Trastorno delirante						
Presencia	60.0	(3/5)	3.9 (0.6-24.9)	0.127	-	-
Ausencia	27.8	(22/79)	1			

OR_c: Odds Ratio cruda; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; P_c: nivel de significación estadística cruda; OR_a: Odds Ratio ajustada; P_a: nivel de significación estadística ajustada.

Cuando analizamos las puntuaciones obtenidas en los test independientemente de los puntos de corte para el diagnóstico de los síndromes clínicos, mediante la *t* de Student o de la *U* de Mann-Whitne, no observamos diferencias significativas respecto al diagnóstico o no de HAND. En la Figura 6, se muestran los valores obtenidos para los síndromes clínicos de ansiedad [HAND 45.0 (9.0-76.5) frente a NO HAND 30.0 (3.0-60.0)], trastorno bipolar [HAND 60.0 (25.0-68.5) frente a NO HAND 50.0 (24.0-60.0)], dependencia de alcohol (HAND 40.6±26.1 frente a NO HAND 31.4±22.8) y dependencia de sustancias [HAND 30.0 (15.0-63.0) frente a NO HAND 30.0 (15.0-66.0)]. En el resto de síndromes clínicos tampoco se observaron diferencias.

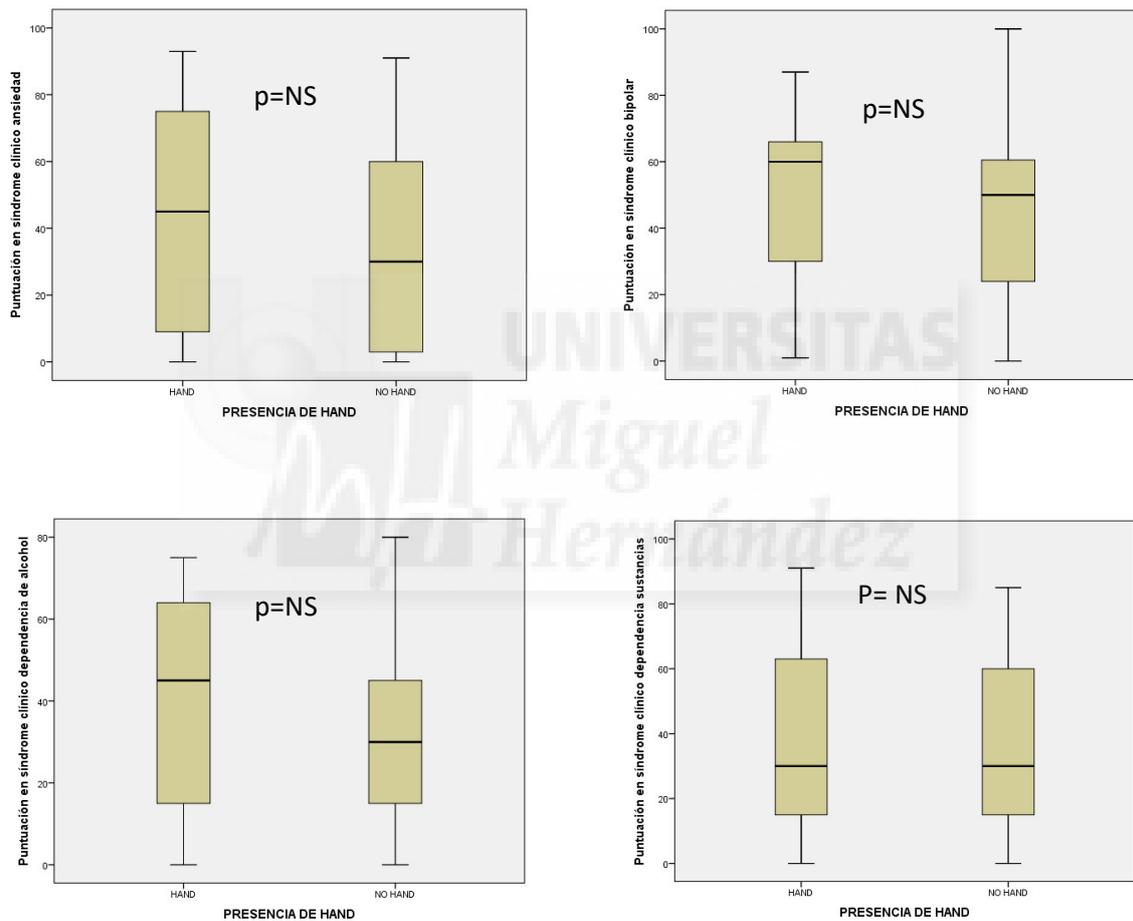


Figura 6. Análisis comparativo de las puntuaciones obtenidas en ansiedad, trastorno bipolar, dependencia de sustancias y dependencia de alcohol según presencia o no de HAND.

RESULTADOS

En la Tabla 15, se muestra la frecuencia de trastornos de la personalidad y su asociación con el diagnóstico de HAND. Ninguno de los patrones de personalidad se asoció a HAND. Tampoco observamos diferencias significativas entre las puntuaciones obtenidas en el MCMI-III de trastornos de personalidad y la presencia de HAND.

Tabla 15
Análisis univariante y multivariante sobre la asociación entre trastornos de personalidad con presencia de HAND (N= 84)

Patrones de Personalidad	PRESENCIA DE HAND		OR _c (IC95%)	P _c	OR _a (IC95%)	P _a
	%	(N)				
T. Esquizoide						
Presencia	0.0	(0/2)	-	0.351	-	-
Ausencia	30.5	(25/82)	1			
T. Evitativo						
Presencia	0.0	(0/1)	-	0.513	-	-
Ausencia	30.1	(25/83)	1			
T. Depresivo						
Presencia	20.0	(1/5)	0.6 (0.1-5.4)	0.623	-	-
Ausencia	30.4	(24/79)	1			
T. Histriónico						
Presencia	28.6	(2/ 7)	0.9 (0.2-5.2)	0.943	-	-
Ausencia	29.8	(23/77)	1			
T. Narcisista						
Presencia	23.8	(5/21)	0.7 (0.2- 2.1)	0.491	-	-
Ausencia	31.7	(20/63)	1			
T. Compulsivo						
Presencia	25.8	(8/31)	0.7 (0.3-2.0)	0.544	-	-
Ausencia	32.1	(17/53)	1			
T. Paranoide						
Presencia	33.3	(1/3)	1.2 (0.1-13.7)	0.890	-	-
Ausencia	29.6	(24/81)	1			

OR_c: Odds Ratio cruda; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; P_c: nivel de significación estadística cruda; OR_a: Odds Ratio ajustada; P_a: nivel de significación estadística ajustada.

Si nos centramos en los participantes que presentan psicopatología, los pacientes con un síndrome clínico se asocia a trastorno neurocognitivo con una OR de prevalencia en el análisis multivariado de 4.1 (IC: 1.2-14.1) (ver Tabla 16).

Tabla 16
Análisis univariante y multivariante sobre la asociación entre psicopatología con presencia de HAND (n=84)

Psicopatología	PRESENCIA DE HAND		OR _c (IC95%)	P _c	OR _a (IC95%)	P _a
	%	(N)				
Al menos un trastorno de personalidad						
Presencia	26.2	(17/65)	0.5 (0.2-1.4)	0.181	-	-
Ausencia	42.1	(8/19)	1			
Al menos un síndrome clínico						
Presencia	46.7	(14/30)	3.4 (1.3-9.1)	0.012	4.1 (1.2-14.1)	0.026
Ausencia	20.4	(11/54)	1		1	

OR_c: Odds Ratio cruda; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; P_c: nivel de significación estadística cruda; OR_a: Odds Ratio ajustada; P_a: nivel de significación estadística ajustada; Variables ajustadas por: presencia de síndrome clínico, tiempo (años) desde el diagnóstico e IL-6 pg/mL.

Asociación entre variables sociodemográficas, clínicas y de inflamación de la infección por VIH con la presencia de trastorno neurocognitivo

Nuestro cuarto objetivo fue evaluar la asociación entre las variables sociodemográficas, clínicas y de la inflamación de la infección por VIH y el diagnóstico de trastorno neurocognitivo en personas con VIH que reciben un tratamiento antirretroviral eficaz.

Cuando analizamos las variables sociodemográficas, el nivel de estudios primarios y el tabaquismo se asociaron a mayor prevalencia de HAND en el análisis univariado, sin embargo, esta asociación desapareció en el análisis multivariado (Ver Tabla 17).

Tabla 17
Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables sociodemográficas con presencia de HAND (n=84)

Variables sociodemográficas	PRESENCIA DE HAND		OR _c (IC95%)	P _c	OR _a (IC95%)	P _a
	%	(N)				
Sexo						
Varones	26.2	(17/65)	0.5 (0.2-1.5)	0.18	-	-
Mujeres	42.1	(8/19)	1			
Edad						
≥ 45 años	33.3	(14/42)	1.4 (0.5-3.6)	0.474	-	-
< 45 años	26.2	(11/42)	1			
Nivel de estudios						
Sin estudios/Primarios	43.3	(13/30)	2.7 (1.0-7.0)	0.043	1.3 (0.4-4.4)	0.673
Secundarios/Superior	22.2	(12/54)	1			
Tabaquismo activo						
Si	50.0	(7/18)	3.1 (1.1- 9.2)	0.034	1.9 (0.5-6.8)	0.347
No	24.2	(10/66)	1			

OR_c: Odds Ratio cruda; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; P_c: nivel de significación estadística cruda; OR_a: Odds Ratio ajustada; P_a: nivel de significación estadística ajustada; Variables ajustadas por: presencia de síndrome clínico, tiempo (años) desde el diagnóstico e IL-6 pg/mL.

Respecto a la edad, en pacientes con edad superior a 45 años observamos una mayor prevalencia de HAND aunque esta relación no fue significativa (Ver Tabla 10).

Dada la relevancia de esta variable en el diagnóstico de HAND en otros estudios, analizamos la edad de forma continua, mediante *t* de student, y tampoco observamos diferencias significativas en la edad de los participantes que presentaban HAND (46.2 ± 7.2) respecto a aquellos sin HAND (45.9 ± 7.6) (Ver Figura 7).

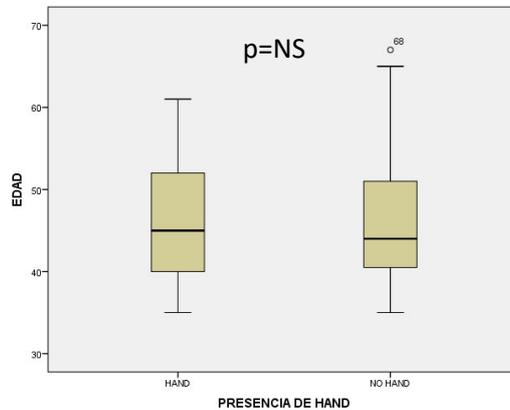


Figura 7. Edad de los participantes analizados según diagnóstico o no de trastorno neurocognitivo.

Si nos centramos en las variables clínicas y de laboratorio de la infección por VIH, los pacientes con diagnóstico de HAND se asociaban de forma significativa a un diagnóstico previo de sida, 10 años o más desde el diagnóstico de la infección por VIH, un recuento nadir de linfocitos CD4+ igual o inferior a 350 células/ μ L y cuatro años o más recibiendo TAR. Sin embargo, en el análisis multivariado, sólo un tiempo desde el diagnóstico de la infección por VIH superior a 10 años se asoció de forma independiente al diagnóstico de HAND (Ver Tabla 18).

RESULTADOS

Tabla 18
Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables clínicas y de laboratorio con la presencia de HAND (n=84)

Variables asociadas a VIH	PRESENCIA DE HAND % (N)	OR _c (IC95%)	P _c	OR _a (IC95%)	P _a
Vía de riesgo de adquisición del VIH					
UDVP	33.3 (2/6)	1.2 (0.2-7.0)	0.843	-	-
No UDVP	29.5 (23/78)	1			
CDC					
sida	50.0 (9/18)	3.1 (1.1-9.2)	0.034	1.4 (0.4-5.4)	0.594
No sida	24.2 (16/66)	1			
Tiempo (años) desde el diagnóstico					
≥ 10 años	41.5 (22/53)	6.6 (1.8-24.6)	0.002	7.7 (1.2-51.6)	0.036
< 10 años	9.7 (3/31)	1			
CD4+/μL nadir					
≤ 350/ μ L	35.9 (23/64)	5.0 (1.1-23.7)	0.027	2.0 (0.3-13.1)	0.491
> 350/ μ L	10.0 (2/20)	1			
CD4+/μL actual					
< 500/ μ L	25.0 (5/20)	0.7 (0.2-2.3)	0.594	-	-
≥ 500/ μ L	31.3 (20/64)	1			
Tiempo en Tratamiento					
≥ 4 años	35.3 (24/68)	8.2 (1.1-65.8)	0.031	0.7 (0.1-10.8)	0.794
< 4 años	6.3 (1/16)	1			

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; OR_c: Odds Ratio cruda; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; P_c: nivel de significación estadística cruda; OR_a: Odds Ratio ajustada; P_a: nivel de significación estadística ajustada; Variables ajustadas por: presencia de síndrome clínico, tiempo (años) desde el diagnóstico e IL-6 pg/mL.

Continuando con los resultados, en la Figura 8 se comparan las variables cuantitativas relacionadas con la infección por VIH, mediante la *t* de Student o de la *U* de Mann-Whitney según corresponde: años desde el diagnóstico de infección por VIH, recuento nadir de linfocitos CD4+, recuento basal de linfocitos CD4+ y años recibiendo TAR con la presencia de HAND. En ninguna de estas variables se encontraron diferencias significativas, excepto en el recuento inferior de nadir de linfocitos CD4+ (HAND 188.6±114.6 frente a no HAND 270.1±157.9) ($p=0.02$).

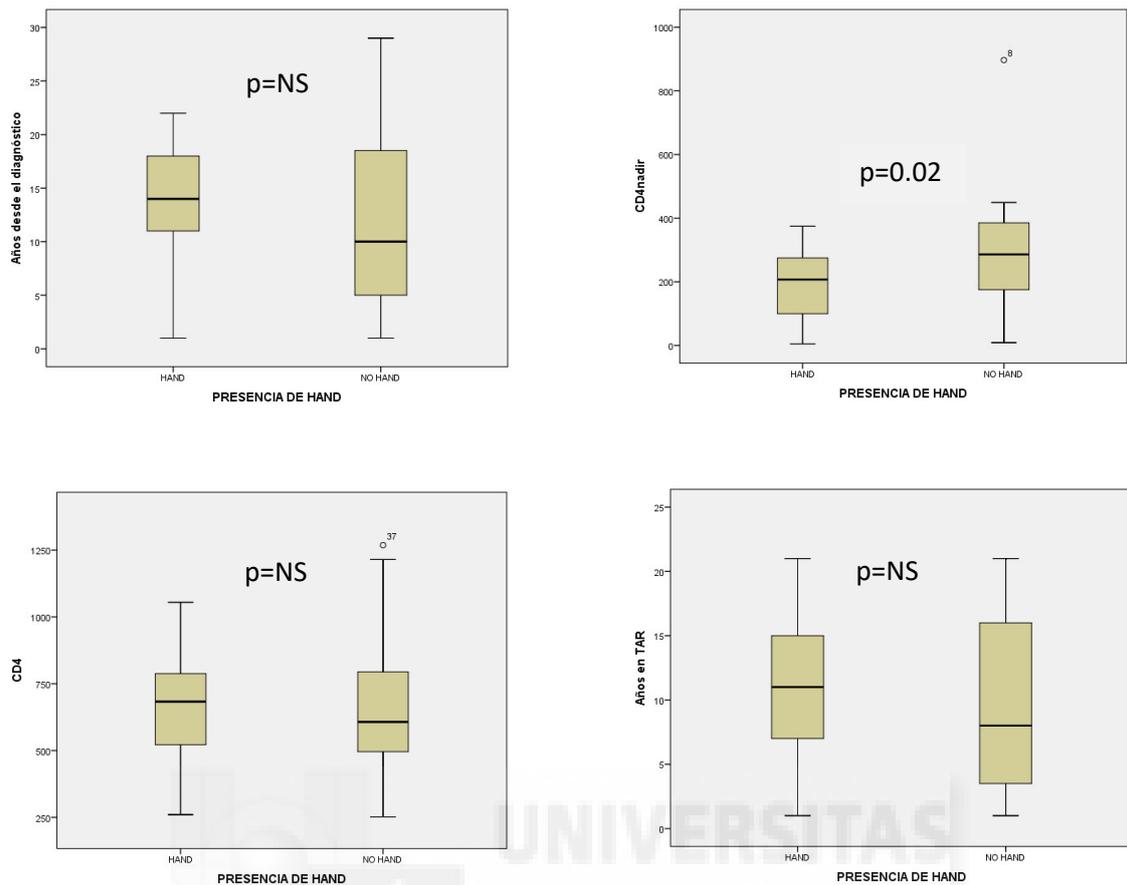


Figura 8. Análisis comparativo de los años desde el diagnóstico de infección por VIH; recuento de linfocitos CD4+ nadir; recuento de linfocitos CD4+ actual, años recibiendo tratamiento antirretroviral según diagnóstico o no de HAND.

En cuanto a la asociación entre los diferentes biomarcadores inflamatorios y de traslocación bacteriana con el diagnóstico de HAND, existe una tendencia a que los pacientes con traslocación bacteriana (ADNr positivo) y con valores superiores de sCD14 ($>10.8\text{ng/mL}$) pudieran presentar una mayor frecuencia de HAND, aunque sin alcanzar significación estadística. Los valores de IL-6 superiores ($\geq 1.8\text{pg/mL}$) se asocian con presencia de HAND, frente a los que tienen una IL-6 menor ($<1.8\text{pg/mL}$). Encontramos esta asociación, tanto en el análisis bivariante ($p=0.019$) como en el multivariante ($p=0.027$) (Ver Tabla 19). Respecto al factor de necrosis tumoral no observamos diferencias en personas con y sin HAND.

RESULTADOS

Tabla 19
Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables de inflamación y traslocación bacteriana con la presencia de HAND (n=84)

Variables de inflamación y traslocación bacteriana	PRESENCIA DE HAND		OR _c (IC95%)	P _c	OR _a (IC95%)	P _a
	%	(N)				
ADNr						
Positivo	40.0	(8/20)	1.8 (0.6-5.3)	0.251	-	-
Negativo	26.6	(17/64)	1			
sCD14 *						
≥10.8 ng/mL	33.3	(21/63)	2.1 (0.6-7.1)	0.215	-	-
<10.8 ng/mL	19.0	(4/21)	1			
IL-6 *						
≥1.8 pg/mL	36.5	(23/65)	5.5 (1.2-25.6)	0.019	7.5 (1.3-45.3)	0.027
<1.8 pg/mL	9.5	(2/21)	1			
TNFα *						
≥6.6 pg/mL	28.6	(18/63)	0.8 (0.3-2.3)	0.679	-	-
<6.6 pg/mL	33.3	(7/21)	1			

* Valor referencia: percentil 25. ADNr: ácido desoxirribonucleico por sus siglas en inglés; sCD14: receptor soluble de CD14; IL-6: interleukina-6; TNFα: factor de necrosis tumoral por sus siglas en inglés; OR_c: Odds Ratio cruda; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; P_c: nivel de significación estadística cruda; OR_a: Odds Ratio ajustada; P_a: nivel de significación estadística ajustada; Variables ajustadas por: presencia de síndrome clínico, tiempo (años) desde el diagnóstico e IL-6 pg/mL.

Los marcadores inflamatorios, con variables continuas (mediante la *t* de Student o la *U* de Mann-Whitnet) con la presencia o no de HAND: sCD14 (HAND 12.7±2.4 vs NO HAND 12.6±3.0), IL-6 [HAND 3.5 (2.4-27.8) vs NO HAND 3.0 (1.7-16.3)], TNFα [HAND 8.4 (6.1-24.9) vs NO HAND 13.1 (6.7-28.3)] no encontramos diferencias estadísticamente significativas (Ver Figura 9).

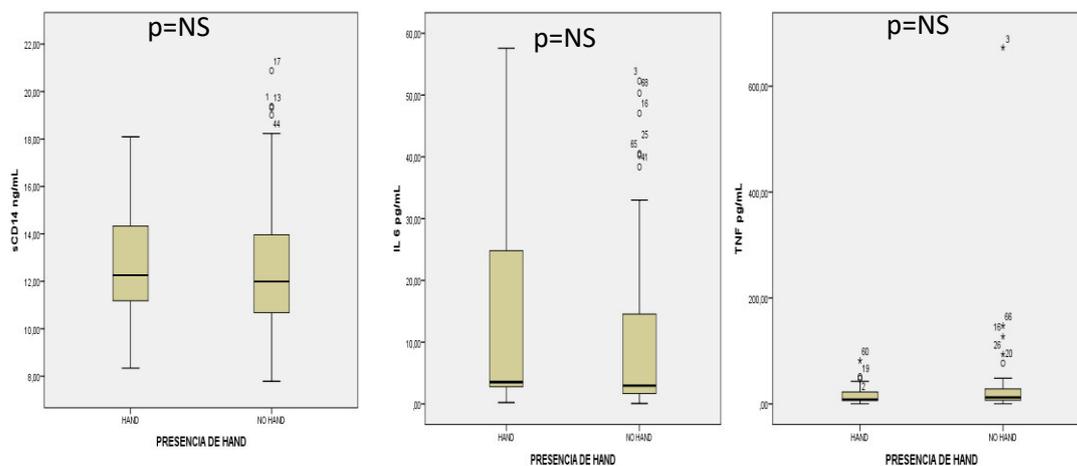


Figura 9. Análisis comparativo entre los marcadores inflamatorios y HAND.

Por último, en la Tabla 20 observamos la relación entre la arteriosclerosis carotídea y la presencia de HAND donde no encontramos relación significativa.

Tabla 20
Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de arteriosclerosis con presencia de HAND (n=84)

Arteriosclerosis	PRESENCIA DE HAND % (N)	OR _c (IC95%)	P _c	OR _a (IC95%)	P _a
Arteriosclerosis					
Positivo	36.8 (7/19)	1.6 (0.5-4.7)	0.408	-	-
Negativo	27.0 (17/63)	1			

OR_c: Odds Ratio cruda; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; P_c: nivel de significación estadística cruda; OR_a: Odds Ratio ajustada; P_a: nivel de significación estadística ajustada.



Asociación entre variables clínicas y de inflamación de la infección por VIH con alteración de los dominios cognitivos

Como se ha comentado previamente decidimos analizar de forma individualizada determinados dominios cognitivos: memoria a largo plazo, función ejecutiva y la función motora. El motivo de este análisis fue la elevada frecuencia de alteración que encontramos en nuestros participantes, y porque estos dominios han sido reportados en la literatura científica como más alterados en pacientes con HAND. Para ello, analizamos su relación como variables categóricas (alteración o no) o variables continuas, con las variables clínicas y de inflamación de la infección por VIH con los puntos de corte ya establecidos previamente relacionados con HAND.

Memoria a largo plazo

En primer lugar, en la tabla 21 se muestra la asociación entre alteración en la memoria a largo plazo (MLP) y las variables clínicas y de laboratorio de la infección por VIH. La alteración de la MLP se relaciona de forma significativa con transmisión del VIH por vía intravenosa, un diagnóstico previo de sida, 10 años o más desde el diagnóstico de la infección por VIH, un recuento nadir de linfocitos CD4+ ≤ 350 células/ μL y un recuento de linfocitos CD4+ basal < 500 células/ μL respecto a aquellos sin alteración de la memoria a largo plazo. En el análisis multivariado, sólo tener sida, tiempo desde el diagnóstico superior o igual a 10 años y el recuento de linfocitos CD4+ actual menor de 500 células/ μL se asoció de forma independiente a la alteración de memoria a largo plazo.

Tabla 21
Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables clínicas y de laboratorio con la alteración de memoria a largo plazo (n=84)

Variables asociadas a VIH	ALTERACIÓN MLP % (N)	OR _c (IC95%)	P _c	OR _a (IC95%)	P _a
Vía de riesgo de adquisición del VIH					
UDVP	66.7 (4/6)	6.2 (1.1-36.6)	0.045	2.4 (0.3-18.5)	0.390
No UDVP	24.4 (19/78)	1			
CDC					
sida	55.6 (10/18)	5.1 (1.7-15.5)	0.006	4.2 (1.1-15.6)	0.034
No sida	19.7 (13/66)	1			
Tiempo (años) desde el diagnóstico					
≥ 10 años	39.6 (21/53)	9.5 (2.1-44.2)	0.001	10.3 (1.6-66.5)	0.014
< 10 años	6.5 (2/31)	1			
CD4+/μL nadir					
≤ 350+/ μ L	34.4 (22/64)	10.1 (1.3-79.3)	0.010	3.7 (0.4-34.8)	0.259
> 350+/ μ L	5.0 (1/20)	1			
CD4+/μL actual					
< 500+/ μ L	45.0 (9/20)	2.9 (1.1-8.5)	0.043	4.7 (1.1-19.8)	0.040
≥ 500+/ μ L	21.9 (14/64)	1			
Tiempo en Tratamiento					
≥ 4 años	32.4 (22/68)	7.2 (0.9-57.8)	0.058	-	-
< 4 años	6.3 (1/16)	1			

MLP: memoria a largo plazo; UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral; OR_c: Odds Ratio cruda; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; P_c: nivel de significación estadística cruda; OR_a: Odds Ratio ajustada; P_a: nivel de significación estadística ajustada; Variables ajustadas por: vía de riesgo de adquisición del VIH, CDC, tiempo (años) desde el diagnóstico, CD4+/ μ L nadir, CD4+/ μ L actual, tiempo en tratamiento, arteriosclerosis.

Decidimos utilizar los puntos de corte previamente establecidos de las variables clínicas e inflamatorias con la memoria a largo plazo de forma continua, sin tener en cuenta su alteración o no.

Calculamos el dominio MLP como variable continua, mediante la *t* de Student o de la *U* de Mann-Whitney, y lo comparamos con el número de años desde el diagnóstico, el recuento de linfocitos CD4+ nadir y los años de TAR. Los resultados indican que los pacientes con ≥10 años desde el diagnóstico de infección por VIH, la memoria a largo plazo era: -0.2 ± 0.8 frente a 0.4 ± 0.6 en aquellos con < 10 años de TAR ($p < 0.001$). Respecto al nadir de linfocitos CD4+, el dominio de MLP fue -0.1 ± 0.8 en aquellos con CD4+ nadir ≤350 células/ μ L frente a 0.5 ± 0.6 en los pacientes con un nadir de CD4+ >350 cels ($p = 0.008$). Respecto al tiempo recibiendo TAR, aquellos con ≥ 4 años con

RESULTADOS

TAR el resultado del test fue de -0.1 ± 0.8 frente a 0.5 ± 0.6 en aquellos con < 4 años ($p < 0.001$) (Ver Figura 10).

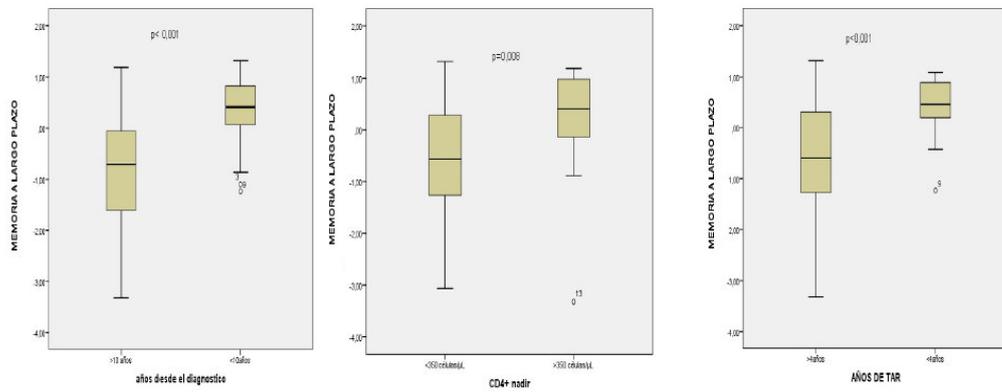


Figura 10. Análisis comparativo entre >10 años desde el diagnóstico, <200 células/ $\mu</math>L de CD4 nadir, más de 4 años de tratamiento y la memoria a largo plazo.$

Respecto a las variables de inflamación y la traslocación bacteriana no encontramos asociaciones significativas con la memoria a largo plazo (Ver Tabla 22).

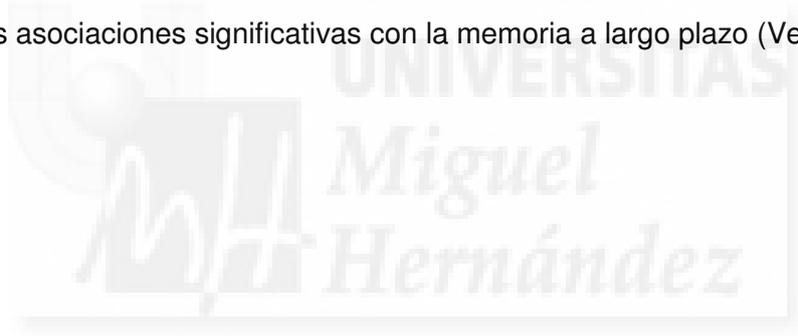


Tabla 22
Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables de inflamación y traslocación bacteriana con la alteración de memoria a largo plazo (n=84)

Variables de inflamación y traslocación bacteriana	ALTERACIÓN MLP		OR _c (IC95%)	P _c	OR _a (IC95%)	P _a
	%	(N)				
ADNr						
Positivo	35.0	(7/20)	1.6 (0.6-4.8)	0.400	-	-
Negativo	25.0	(16/64)	1			
sCD14 *						
≥10.8 ng/mL	27.0	(18/63)	0.9 (0.3-2.8)	0.888	-	-
<10.8 ng/mL	28.6	(5/21)	1			
IL-6 *						
≥1.8 pg/mL	30.8	(20/65)	2.4 (0.6-9.1)	0.198	-	-
<1.8 pg/mL	15.8	(3/19)	1			
TNFα *						
≥6.6 pg/mL	27.0	(17/63)	0.9 (0.3-2.8)	0.204	-	-
<6.6 pg/mL	28.6	(6/21)	1			

* Valor referencia: percentil 25. MLP: memoria a largo plazo; ADNr: ácido desoxirribonucleico por sus siglas en inglés; sCD14: receptor soluble de CD14; IL-6: interleukina-6; TNFα: factor de necrosis tumoral por sus siglas en inglés; OR_c: Odds Ratio cruda; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; P_c: nivel de significación estadística cruda; OR_a: Odds Ratio ajustada; P_a: nivel de significación estadística ajustada.

Si utilizamos la MLP de forma continua, tampoco encontramos diferencias significativas entre las variables de inflamación y traslocación bacteriana con la alteración de la MLP.

Por último, la presencia de placa carotídea se asoció de forma significativa a la alteración de la MLP, aunque perdió la significación estadística, al ajustarla con otras variables (Ver Tabla 23).

RESULTADOS

Tabla 23
Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de arteriosclerosis y alteración memoria a largo plazo (n=82)

Arteriosclerosis	ALTERACIÓN MLP % (N)	OR _c (IC95%)	P _c	OR _a (IC95%)	P _a
Arteriosclerosis					
Positivo	47.4 (9/19)	3.2 (1.1-9.3)	0.032	1.9 (0.5-7.1)	0.343
Negativo	22.2 (14/63)	1			

MLP: memoria a largo plazo; OR_c: Odds Ratio cruda; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; P_c: nivel de significación estadística cruda; OR_a: Odds Ratio ajustada; P_a: nivel de significación estadística ajustada.

En cuanto a la MLP de forma continua, en los participantes con presencia de placa carotídea tienen una M±DE de MLP de -0.9 ± 1.1 frente a los que no tienen placa carotídea de -0.2 ± 1.1 ($p=0.040$), por lo que encontramos que también existe relación estadísticamente significativa (Ver Figura 11).

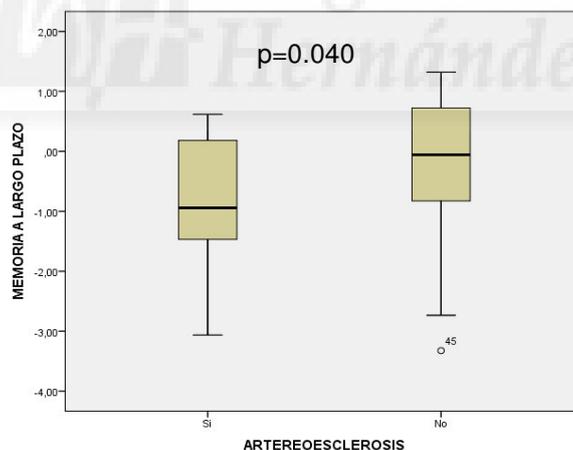


Figura 11. Análisis comparativo entre la arteriosclerosis y la memoria a largo plazo.

Función ejecutiva

Respecto a la función ejecutiva (FE), en la tabla 24 podemos observar las asociaciones entre FE y las variables clínicas y de laboratorio de la infección por VIH. No se relacionan de forma significativa ninguna de las variables de la tabla con la alteración de la FE. Pero encontramos una tendencia de los pacientes que tienen más de 10 años desde el diagnóstico y menos de 500/ μ L CD4+ en el momento del estudio con alteración en la FE.

Tabla 24
Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables clínicas y de laboratorio y alteración de función ejecutiva (n=84)

Variables asociadas a VIH	ALTERACIÓN FE		OR _c (IC95%)	P _c	OR _a (IC95%)	P _a
	%	(N)				
Vía de riesgo de adquisición del VIH						
UDVP	0.0	(0/6)	-	0.340	-	-
No UDVP	21.8	(17/78)	1			
CDC						
sida	27.8	(5/18)	1.7 (0.5-5.8)	0.508	-	-
No sida	18.2	(12/66)	1			
Tiempo (años) desde el diagnóstico						
≥ 10 años	26.4	(14/53)	3.3 (0.9-12.8)	0.065	-	-
< 10 años	9.7	(3/31)	1			
CD4+/μL nadir						
≤ 350/ μ L	20.3	(13/64)	1.1 (0.3-3.6)	0.976	-	-
> 350/ μ L	20.0	(4/20)	1			
CD4+/μL actual						
< 500/ μ L	5.0	(1/20)	0.2 (0.1-1.3)	0.061	-	-
≥ 500/ μ L	25.0	(16/64)	1			
Tiempo en Tratamiento						
≥ 4 años	23.5	(16/68)	4.6 (0.6-37.7)	0.174	-	-
< 4 años	6.3	(1/16)	1			

FE: función ejecutiva; UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral; OR_c: Odds Ratio cruda; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; P_c: nivel de significación estadística cruda; OR_a: Odds Ratio ajustada; P_a: nivel de significación estadística ajustada.

Siguiendo con los análisis de los dominios cognitivos, observamos que tener ≥ 10 años desde el diagnóstico de la infección por VIH (-0.5±0.9) se relaciona con menor función ejecutiva respecto a los que tienen < 10 años desde el diagnóstico (-0.1±0.6); p= 0.02 (Ver Figura 12).

RESULTADOS

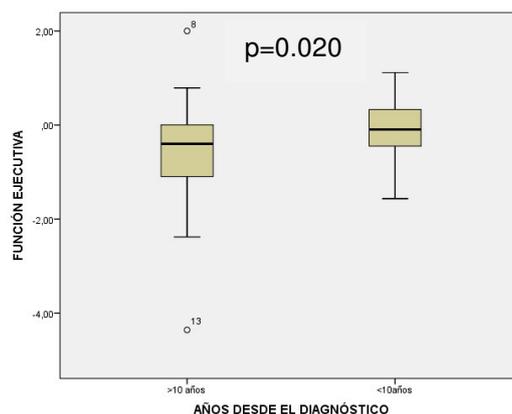


Figura 12. Análisis comparativo entre más de diez años desde el diagnóstico y la función ejecutiva.

Respecto a las variables de inflamación y la traslocación bacteriana no encontramos relaciones significativas con la función ejecutiva (Ver Tabla 25).

Tabla 25
Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables clínicas y de laboratorio con la alteración de la función ejecutiva (n=84)

Variables de inflamación y traslocación bacteriana	ALTERACIÓN FE		OR _c (IC95%)	P _c	OR _a (IC95%)	P _a
	%	(N)				
ADNr						
Positivo	25.0	(5/20)	1.4 (0.4-4.8)	0.537	-	-
Negativo	18.8	(12/64)	1			
sCD14 *						
≥10.8 ng/mL	23.8	(15/63)	3.1 (0.6-14.2)	0.217	-	-
<10.8 ng/mL	9.5	(2/21)	1			
IL-6 *						
≥1.8 pg/mL	23.1	(15/65)	2.5 (0.5-12.3)	0.336	-	-
<1.8 pg/mL	10.5	(2/19)	1			
TNFα *						
≥6.6 pg/mL	19.0	(12/63)	0.8 (0.2-2.5)	0.755	-	-
<6.6 pg/mL	5.0	(5/21)	1			

* Valor referencia: percentil 25. FE: función ejecutiva; ADNr: ácido desoxirribonucleico por sus siglas en inglés; sCD14: receptor soluble de CD4; IL-6: interleukina-6; TNFα: factor de necrosis tumoral por sus siglas en inglés. OR_c: Odds Ratio cruda; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; P_c: nivel de significación estadística cruda; OR_a: Odds Ratio ajustada; P_a: nivel de significación estadística ajustada.

Sin tener en cuenta el punto de corte de alteración para la función ejecutiva, , mediante la *t* de Student, observamos que aquellos pacientes con un valor de IL-6 >1.8pg/mL (mayor inflamación), la función ejecutiva era de -0.5 ± 0.9 y en aquellos con un valor $IL-6 < 1.8 \text{ pg/mL}$ fue de -0.1 ± 0.7 ($p=0.04$) (Ver Figura 13).

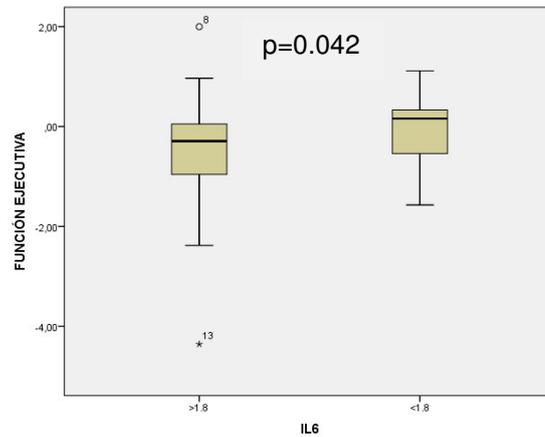


Figura 13. Análisis comparativo entre ≥ 1.8 de IL-6 y la función ejecutiva.

Para finalizar con la FE, no encontramos relación significativa entre ésta y la presencia de placa carotídea, (Ver Tabla 26). Tampoco encontramos esta asociación entre la FE de forma continua y la arteriosclerosis.

Tabla 26
Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de arteriosclerosis y alteración función ejecutiva (n=82)

Arteriosclerosis	ALTERACIÓN FE % (N)	OR _c (IC95%)	P _c	OR _a (IC95%)	P _a
Arteriosclerosis					
Positivo	15.8 (3/19)	0.7 (0.2-2.9)	0.640	-	-
Negativo	20.6 (13/63)	1			

FE: Función ejecutiva; OR_c: Odds Ratio cruda; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; P_c: nivel de significación estadística cruda; OR_a: Odds Ratio ajustada; P_a: nivel de significación estadística ajustada.

RESULTADOS

Función motora

En tercer y último lugar analizamos la función motora (FM). En la tabla 27 se muestran las asociaciones entre la FM y las variables clínicas y de laboratorio de la infección por VIH. Los participantes con alteración de la función motora no se relacionan de forma significativa con ninguna de las variables.

Tabla 27
Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables clínicas y de laboratorio y alteración de función motora (n=84)

Variables asociadas a VIH	ALTERACIÓN FM % (N)	OR _c (IC95%)	P _c	OR _a (IC95%)	P _a
Vía de riesgo de adquisición del VIH					
UDVP	16.7 (1/6)	1.0 (0.1-9.3)	1	-	-
No UDVP	16.7 (13/78)	1			
CDC					
sida	16.7 (3/18)	1.0 (0.3-4.1)	1	-	-
No sida	16.7 (11/66)	1			
Tiempo (años) desde el diagnóstico					
≥ 10 años	22.6 (12/53)	4.2 (0.9-20.4)	0.055	-	-
< 10 años	6.5 (2/31)	1			
CD4+/μL nadir					
≤ 350/ μ L	17.2 (11/64)	1.2 (0.3-4.7)	0.819	-	-
> 350/ μ L	15.0 (3/20)	1			
CD4+/μL actual					
< 500/ μ L	5.0 (1/20)	0.2 (0.1-1.7)	0.171	-	-
≥ 500/ μ L	20.3 (13/64)	1			
Tiempo en Tratamiento					
≥ 4 años	17.6 (16/68)	1.5 (0.3-7.5)	0.619	-	-
< 4 años	12.5 (2/16)	1			

FM: Función motora; UDVP: Usuarios de drogas por vía intravenosa; OR_c: Odds Ratio cruda; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; P_c: nivel de significación estadística cruda; OR_a: Odds Ratio ajustada; P_a: nivel de significación estadística ajustada.

Si utilizamos la función motora como variable continua, mediante la *t* de Student o de la *U* de Mann-Whitney, según corresponde, sin tener en cuenta alteración o no, podemos observar que el resultado del dominio de la FM fue: -0.4 ± 0.7 en aquellos con más de 10 años desde el diagnóstico. En aquellos con <10 años desde el diagnóstico el resultado fue mejor: 0.1 ± 0.5 ($p=0.004$). En los pacientes con un nadir inferior de linfocitos CD4+ < 350, la FM fue: -0.3 ± 0.7 y en aquellos con > 350 CD4+ nadir: 0.1 ± 0.7 ($p=0.030$). Por último, en los pacientes con más de 4 años con TAR, el resultado del

dominio fue -0.3 ± 0.7 y en aquellos con < 4 años de TAR: 0.2 ± 0.6 ($p=0.01$) (Ver Figura 14).

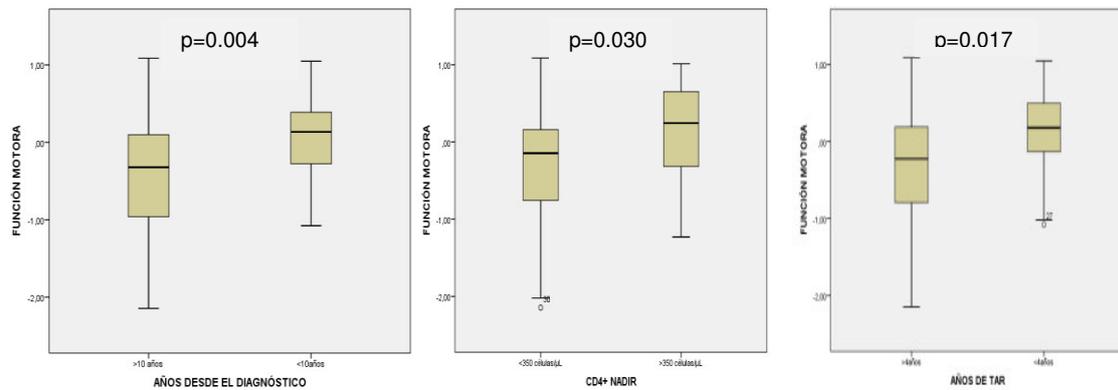
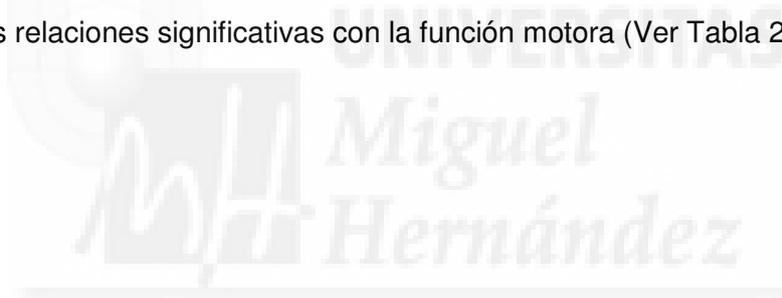


Figura 14. Análisis comparativo entre >10 años desde el diagnóstico, <350 células/ μL de CD4 nadir, más de 4 años de tratamiento y la función motora.

Respecto a las variables de inflamación y la traslocación bacteriana no encontramos relaciones significativas con la función motora (Ver Tabla 28).



RESULTADOS

Tabla 28
Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables de inflamación y traslocación bacteriana y alteración de función motora (n=84)

Variables de inflamación y traslocación bacteriana	ALTERACIÓN FM		OR _c (IC95%)	P _c	OR _a (IC95%)	P _a
	%	(N)				
ADNr						
Positivo	20.0	(4/20)	1.3 (0.4-4.9)	0.733	-	-
Negativo	15.6	(10/64)	1			
sCD14 *						
≥10.8 ng/mL	15.9	(10/63)	0.8 (0.2-3.1)	0.742	-	-
<10.8 ng/mL	19.0	(4/21)	1			
IL-6 *						
≥1.8 pg/mL	20.0	(13/65)	4.5 (0.6-37.1)	0.174	-	-
<1.8 pg/mL	5.3	(1/19)	1			
TNFα *						
≥6.6 pg/mL	15.9	(10/63)	0.8 (0.2-2.9)	0.742	-	-
<6.6 pg/mL	19.0	(4/21)	1			

* Valor referencia: percentil 25. FM: Función motora; ADNr: ácido desoxirribonucleico por sus siglas en inglés; sCD14: receptor soluble de CD14; IL-6: interleukina-6; TNFα: factor de necrosis tumoral por sus siglas en inglés. OR_c: Odds Ratio cruda; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; P_c: nivel de significación estadística cruda; OR_a: Odds Ratio ajustada; P_a: nivel de significación estadística ajustada

Tampoco observamos diferencias significativas entre los marcadores inflamatorios y la FM.

Para finalizar con la función motora, no encontramos relación significativa con la presencia de placa carotídea (Ver Tabla 29). Tampoco encontramos esta asociación entre la FE de forma continua y la arteriosclerosis.

Tabla 29
Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de arteriosclerosis y alteración función motora (n=82)

Arteriosclerosis	ALTERACIÓN FM		OR _c (IC95%)	P _c	OR _a (IC95%)	P _a
	%	(N)				
Arteriosclerosis						
Positivo	26.3	(5/19)	2.1 (0.6-7.4)	0.296	-	-
Negativo	14.3	(9/63)	1			

FM: Función motora; OR_c: Odds Ratio cruda; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%;
P_c: nivel de significación estadística cruda; OR_a: Odds Ratio ajustada; P_a: nivel de significación estadística ajustada



DISCUSIÓN



A continuación vamos a proceder a discutir los resultados del estudio siguiendo los objetivos establecidos.

Hemos realizado un estudio sobre prevalencia de trastorno neurocognitivo asociado a infección por VIH y los factores asociados al mismo en una población con buen control de la infección y sin comorbilidades asociadas a deterioro cognitivo. En el estudio incluimos 84 participantes, el 77.4% de los participantes eran varones, la edad media fue 46.02 ± 7.5 años, y un 64.3% de los participantes tenían estudios secundarios o universitarios. Como corresponde al perfil actual de las personas con VIH en nuestro país, el 78.4% de los participantes habían adquirido la infección por vía sexual, y más del 50% eran hombres que tenían sexo con hombres.

Nuestro primer objetivo fue evaluar la prevalencia del trastorno neurocognitivo asociado a infección por VIH en personas con un tratamiento antirretroviral eficaz y sin comorbilidades o estilos de vida asociados a deterioro neurocognitivo en población general. Nuestra hipótesis era que esta prevalencia sería elevada. En nuestro estudio, la prevalencia de HAND observada fue del 29.8%. Siguiendo los criterios Frascati, el 19% tenía una alteración cognitiva asintomática, el 8.3% un trastorno cognitivo leve y el 2.4% demencia asociada a VIH.

En la bibliografía científica revisada, la prevalencia de HAND puede variar según la metodología utilizada, y las características de la población estudiada: edad, sexo, nivel educacional, consumo de drogas, comorbilidades, y aspectos relacionados con el tratamiento o con el control virológico de la infección.

El grupo CHARTER (*CNS HIV Antiretroviral Effects Research*) de Estados Unidos, es probablemente el grupo que más ha aportado a la literatura científica sobre el HAND en general, y en concreto sobre su prevalencia y los factores asociados. En un estudio publicado en 2011, los autores analizaron la prevalencia de trastorno neurocognitivo en población con y sin infección por VIH y en diferentes periodos de tiempo: en el periodo previo al tratamiento antirretroviral de alta eficacia (1988-1995; N=857) y tras la introducción del TAR eficaz (2000-2007; N=937). En el primer periodo de tiempo y en relación con los estadios clínicos de la infección por VIH, la prevalencia de HAND fue del 25%, 42% y 52% para los estadios clínicos del CDC: A, B y C respectivamente. En el periodo post-TAR, la prevalencia fue del 36%, 40% y 45% para los mismos estadios clínicos. Los autores observaron una mayor prevalencia de HAND en el estadio A de la infección en el periodo del TAR eficaz respecto al periodo previo

DISCUSIÓN

al TAR: 36% frente a 25%. En este estudio los autores también compararon los dominios cognitivos afectados. En el periodo pre-TAR de alta eficacia, los participantes presentaban un mayor deterioro en la capacidad motora, velocidad cognitiva y fluidez verbal, mientras que tras la introducción del TAR eficaz los dominios neurocognitivos más afectados fueron la memoria a largo plazo y la función ejecutiva (Lin et al., 2011).

En otro estudio del grupo CHARTER, los autores realizaron un estudio observacional y transversal para determinar la frecuencia y características de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH. Se incluyeron 1.555 pacientes adultos con infección por VIH reclutados en 6 clínicas universitarias de EEUU. En este estudio se analizó la presencia de comorbilidades diferentes al trastorno neurocognitivo. Un 52% de los participantes incluidos tenían algún tipo de alteración neuropsicológica. La prevalencia de HAND (excluyendo las variables o factores de confusión) fue del 33% para ANI; 12% para MND y 2% para HAD. Los autores concluyen que la prevalencia de demencia asociada a VIH es baja en el periodo del TAR de alta eficacia, sin embargo, la prevalencia de formas moderadas o leves de trastorno neurocognitivo son elevadas incluso en aquellos pacientes que reciben un TAR eficaz. Este estudio, muestra resultados similares al nuestro, donde también se excluyeron las comorbilidades médicas y psiquiátricas (Heaton et al., 2010).

Un estudio suizo analizó la prevalencia de HAND en una cohorte de personas con VIH parecida a la incluida en nuestro estudio, es decir con viremia de VIH suprimida durante largo tiempo. Los autores incluyeron 200 pacientes con CVP-VIH no detectable durante una mediana de tiempo de 48 meses (rango 3.2-13.6), sin antecedentes de infección oportunista del sistema nervioso central en los últimos 3 años, sin adicción a drogas intravenosas en el momento del estudio y sin historia de depresión mayor. Los participantes contestaron un cuestionario sobre problemas neuropsicológicos. En este estudio, la prevalencia de quejas neuropsicológicas obtenidas en el cuestionario alcanzó al 27% de los participantes. La prevalencia de HAND en los pacientes con problemas neuropsicológicos fue del 84% (ANI: 24%; MND: 52%; HAD 8%). Cuando los autores analizaron los participantes que no refirieron problemas neuropsicológicos, el 64% presentaban algún tipo de HAND (ANI: 60%; MND: 4% y HAD: 0%). Los autores concluyen que la prevalencia de HAND es elevada en pacientes con viremia suprimida durante largo tiempo, y en la gran mayoría de casos no repercute en la vida diaria de los pacientes. La prevalencia observada en este estudio es muy superior a la observada en nuestro estudio. Algunas diferencias en la metodología y en la población estudiada pueden explicar estas diferencias. En

este estudio, incluyeron pacientes con Hepatitis C y con consumo de metadona, entre otras variables que se han descrito como factores de confusión del diagnóstico de HAND (Simioni et al., 2010).

En un estudio alemán, Marin-Webb y colaboradores utilizaron la escala internacional de demencia por VIH (IHDS -*International HIV Dementia Scale*-) utilizada y validada en población africana y en algunos países americanos, y no analizada en población europea. Los autores calcularon la prevalencia de demencia por VIH en la población atendida en la *HIV outpatient clinic* de Berlín, para validar la IHDS en población de habla germana. Se analizaron 480 pacientes, 89% de los mismos recibían un TAR estable. Noventa participantes completaron la IHDS y una gran batería de test neurocognitivos. Como grupo control, el mismo cuestionario se aplicó a 30 participantes sin infección por VIH. El diagnóstico de HAND se estableció de acuerdo a los criterios de Frascati como en nuestro estudio.

La prevalencia de HAND en este estudio fue del 43% (20% ANI, 17% MND y 6% HAD). El punto de corte óptimo del IHDS para detectar HAND fue de “11”, con una sensibilidad y especificidad del 80% en ambos casos. En este estudio la prevalencia de HAND es algo mayor que en nuestro estudio. Existen algunas diferencias en la metodología entre ambos estudios. En primer lugar el objetivo principal del estudio alemán fue validar la escala IHDS y aunque se excluyeron a los pacientes con enfermedades neurológicas, psiquiátricas, cáncer, infección oportunista o consumo de drogas, no todos los pacientes recibían TAR, y aunque en pequeña proporción, se incluyeron pacientes con co-infección por virus de la hepatitis C (Marin-Webb, Jessen, Kopp, Jessen, & Hahn, 2016).

Entre los estudios realizados en España, González-Baeza (2014) reportó una prevalencia de HAND del 31.6% (n=30) en pacientes con triple terapia y 22.9% (n=22) en pacientes con monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados. Este estudio tiene algunas similitudes con el nuestro, los autores utilizaron los criterios de Frascati para el diagnóstico y clasificación de HAND e incluyeron pacientes con un tiempo de viremia suprimida de VIH superior a un año. Se excluyeron los pacientes con alteraciones psiquiátricas graves, que recibieran una medicación que pudiera interferir en la evaluación neurocognitiva o con consumo de drogas y alcohol activo. La prevalencia de HAND fue muy parecida a la observada en nuestro estudio. El estudio, realizado en el Hospital La Paz de Madrid, analizó si existían diferencias en la prevalencia de HAND en los participantes que recibían una triple terapia convencional, frente a aquellos que recibían monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados.

DISCUSIÓN

No hubo diferencias en la prevalencia de HAND entre ambos grupos y los autores concluyen que tener una CVP-VIH suprimida en plasma sanguíneo es una buena protección de daño cerebral por VIH independientemente del régimen terapéutico utilizado.

El equipo de Muñoz-Moreno (2014) comunicó una prevalencia de HAND en el 50% de los 268 casos estudiados, superior a la observada en nuestro estudio y en el de la Dra. González-Baeza. Sin embargo, las poblaciones estudiadas difieren en algunos aspectos relevantes. En el estudio de Muñoz-Moreno se incluyeron pacientes naïve, es decir, que nunca han estado expuesto a tratamiento antirretroviral (11%); solo presentaban una CVP-VIH indetectable el 65% de los casos estudiados; el 53% de los casos habían presentado interrupciones previas del TAR; y un 19% estaban co-infectados por virus de la hepatitis C.

Respecto a los dominios cognitivos más afectados en nuestro estudio encontramos la memoria a largo plazo (27.4%), la función ejecutiva (20.2%), la función motora (16.7%) y la función verbal (16.7%).

Estos datos son similares a los reportados en otros estudios donde la memoria a largo plazo es el dominio más alterado en las personas con la infección por VIH (Carey, Woods, Rippeth, Heaton, & Grant, 2006), y en el estudio ya comentado previamente de la cohorte CHARTER. Los déficits cognitivos asociados a la infección por VIH pueden estar relacionados con la neuropatofisiología de los circuitos fronto-striatum-corticales. El estudio de Carey y su grupo examinó 42 personas con infección por VIH y 29 controles sin VIH. Los participantes con VIH presentaron déficit en la memoria prospectiva y más errores que en el grupo control. Análisis secundarios demostraron que la memoria prospectiva se correlacionaba con las funciones ejecutivas, memoria episódica y memoria verbal. En cambio, en estos pacientes la memoria semántica, la memoria de retención o la memoria discriminativa resultó normal.

Los estudios referidos demuestran que el trastorno neurocognitivo asociado al VIH es frecuente en la población con infección por VIH y varía entre el 27.2-52.2% de los pacientes, dependiendo de la metodología utilizada y de la población estudiada.

Nuestro estudio aporta algunos aspectos relevantes respecto a otros estudios. En primer lugar, la metodología utilizada, basada en el diagnóstico de HAND mediante los criterios de Frascati, y una única observadora y psicóloga con formación previa en neuropsicología. Por otra parte, se han analizado pacientes que reciben tratamiento

antirretroviral, y que actualmente suponen el 85-90% de todas las personas con infección por VIH que son atendidos en las consultas de infección por VIH de países con fácil acceso al tratamiento antirretroviral. Además, la CVP-VIH era menor de 50 copias de ARN/mL, lo que se consiguen con los potentes tratamientos antirretrovirales que se disponen en la actualidad. Por último, se han descartado toda una serie de variables de confusión y de comorbilidades que podrían alterar y aumentar el diagnóstico de HAND.

Teniendo en cuenta las características de la población estudiada, en la que se han conseguido todos los objetivos esperables del tratamiento antirretroviral (viremia de VIH suprimida durante un tiempo prolongado, recuentos elevados de linfocitos CD4+ y ausencia de síntomas), podemos considerar que se cumple nuestra hipótesis y que la prevalencia de HAND es elevada. Esta elevada prevalencia puede tener relevancia clínica en la evolución de estas personas. Como han comentado otros autores, un TAR eficaz que consigue la supresión virológica y mantener niveles elevados de linfocitos CD4+, no elimina el riesgo de HAND (Winston et al., 2013).

Nuestro segundo objetivo fue determinar la prevalencia de patrones de personalidad y síndromes clínicos en personas con infección por VIH que reciben un TAR eficaz. Nuestra hipótesis cuando planteamos el estudio fue que la prevalencia que encontraríamos sería elevada.

Los trastornos de personalidad más prevalentes que observamos en nuestro estudio fueron los patrones de personalidad compulsiva, narcisista e histriónica. Estos resultados deben evaluarse con cautela, dado que cuando las personas sin una patología de personalidad relevante cumplimentan los cuestionarios, la ausencia de patología tiende a elevar estas tres escalas (Cardenal et al., 2007). Además, la elevación de una o más de estas escalas se considera un reflejo de salud y no de patología, ya que dentro de estos patrones de personalidad se encuentran constructos como la autoestima y la sociabilidad. Respecto a los síndromes clínicos, aquellos que aparecieron con mayor frecuencia en nuestra población fueron la ansiedad, el consumo de sustancias y el trastorno bipolar. El consumo de drogas activo es un criterio de exclusión, por lo que las personas con dependencia de sustancias, han presentado una dependencia que en la actualidad es abstinerente.

En la bibliografía científica consultada, destaca un interesante artículo de revisión de Lucia Gallego y colaboradores del Instituto de Salud Mental y Psiquiatría del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (2011). Los autores revisan 159 artículos de la

DISCUSIÓN

literatura científica sobre trastornos neuropsiquiátricos en población con VIH. Los autores estiman que la prevalencia de los trastornos mentales en las personas con infección por VIH se encuentra entre el 5-30%, dependiendo del tipo de estudio, la metodología escogida para el diagnóstico y las características concretas de la población estudiada. La prevalencia para trastornos de ansiedad varía entre el 4-40% de los pacientes, siendo menor en los estudios en los que se utilizaron los criterios del DSM-IV-TR de forma rigurosa para el diagnóstico de ansiedad. Otros trastornos de ansiedad como el pánico, y los trastornos obsesivos compulsivos son infrecuentes en población con VIH.

Respecto a los trastornos del estado del ánimo, Gallego y colaboradores (Gallego, Barreiro y, López-Ibor, 2011) señalan que la prevalencia de depresión mayor en personas con infección por VIH referida en la literatura es elevada y varía entre el 30-61%, superior a la reportada en población general (4-40%). El diagnóstico de depresión es más frecuente en mujeres con infección por VIH. Respecto al trastorno de adicción al alcohol, la prevalencia se sitúa entre un 22-64% y la del consumo de drogas ilegales entre el 30-56%. La prevalencia referida en la literatura científica de consumo de sustancias adictivas, incluido el alcohol, en población con infección es del 20-73%, dependiendo de la población estudiada. En este mismo artículo de revisión, el rango de prevalencia de trastornos psicóticos en población con infección por VIH varía entre el 0.2-15%. Respecto a estos trastornos mencionados, en nuestro estudio encontramos una prevalencia de tener al menos un síndrome clínico de 35.7%, ansiedad del 20.2%, depresión medido como distimia 2.4%, dependencia de alcohol 2.4% y dependencia de sustancias de 8.4%, con abstinencia actual. Nosotros no medimos la presencia de trastornos psicóticos, porque excluimos del estudio los pacientes con trastornos psiquiátricos en fase aguda. En esta revisión de la literatura no se tuvieron en cuenta los trastornos de personalidad de los pacientes.

El consumo de drogas y la depresión son los trastornos mentales más prevalentes encontrados en la bibliografía en población con VIH, aunque con datos discordantes entre los diferentes estudios respecto a la prevalencia concreta de cada trastorno. En un estudio realizado en EEUU, en el que participaron 2864 personas con infección por VIH, se reportó una prevalencia de 12.5% de dependencia de sustancias en esta población. Además también indican que el 47.9% del total de participantes tenían al menos un trastorno mental (Bing et al., 2001).

En un estudio vietnamita, los autores se plantearon analizar la prevalencia de trastornos mentales y su asociación a comportamientos de alto riesgo para la salud en

personas con VIH. El estudio tenía un diseño observacional y transversal e incluyó a 400 pacientes atendidos en dos clínicas de VIH de la ciudad de Ho Chi Min. Se analizó la presencia de depresión, ansiedad, consumo de alcohol, consumo de sustancias ilegales y demencia asociada a sida mediante escalas validadas. Además, los participantes completaron un cuestionario sobre prácticas sexuales de riesgo y consumo de drogas ilegales. La asociación entre trastornos mentales y comportamientos de riesgo se realizó mediante un modelo de regresión logística múltiple. La mayoría de participantes incluidos en el estudio eran varones (63.5%) con una mediana de edad de 34 años. El 13.8% y el 5.5% de los participantes referían prácticas sexuales no protegidas y uso de drogas ilegales respectivamente. Las prevalencias de demencia asociada a VIH, depresión, trastorno por uso de alcohol, ansiedad y trastorno por uso de sustancias fueron 39.8%, 36.5%, 13.3%, 10.5%, 3.3%, respectivamente. No se encontró ninguna asociación entre trastornos mentales y comportamientos de alto riesgo (Thai, Jones, Harris, & Heard, 2017).

En otro estudio realizado en Kenia, se analizó la prevalencia y relación entre las variables sociodemográficas, los trastornos mentales y el abuso de sustancias ilegales. Se incluyeron 420 pacientes, de los que 191 (45.5%) presentaban algún tipo de trastorno mental. De ellos, 66/191 (15.7%) tenían trastorno de ansiedad, 53/191 (12.3%) tenían un trastorno depresivo mayor, 32/191 (7.6%) habían experimentado un episodio psicótico y 69/191 (11.7%) habían tenido un intento de suicidio. Sólo 7 (1.7%) de estos participantes tenían un diagnóstico previo de enfermedad mental. Los autores concluyen que una gran proporción de las personas con infección por VIH atendidos presentan algún tipo de trastorno mental y la mayoría de estas condiciones no habían sido diagnosticadas y por lo tanto tampoco habían recibido ningún tipo de tratamiento (Kwobah, Epstein, Mwangi, Litzelman, & Atwoli, 2017).

Diferentes estudios han señalado la mayor prevalencia del trastorno de estrés postraumático en personas con infección por VIH respecto a la población general (Brief et al., 2004). En una revisión sistemática de la literatura científica sobre TEP en personas con infección por VIH (Sherr et al, 2011), se observó una elevada prevalencia de este trastorno en población con VIH, con un rango del 5% al 74%, muy superior a la observada en población general (7-10%). Las mujeres tenían mayor riesgo de presentar TEP. Así mismo, los autores también observaron una asociación entre TEP y peor adhesión al tratamiento antirretroviral.

Por el contrario, en un artículo publicado en 2016, los autores analizaron la asociación entre TEP y determinados dominios cognitivos en mujeres norteamericanas

DISCUSIÓN

con infección por VIH. Se incluyeron 1004 mujeres con infección por VIH y 496 VIH negativas. La infección por VIH no se asoció al diagnóstico de TEP (17% en mujeres VIH positivas y 16% en mujeres VIH negativas; $p=0.49$); sin embargo, la infección por VIH, se asoció a menor capacidad de aprendizaje verbal ($p<0.01$) y puntuaciones menores en las puntuaciones de memoria ($p<0.01$) (Rubin et al., 2016).

En cuanto a los trastornos de la personalidad, la literatura señala una mayor prevalencia en los trastornos del grupo B en las personas con VIH. Los trastornos de personalidad del grupo B incluyen individuos, emocionales o erráticos en sus emociones y comportamientos, con la personalidad histriónica, narcisista, trastorno límite de la personalidad y antisocial. Concretamente en la población con infección por VIH, resaltan el trastorno antisocial y el trastorno límite de la personalidad (Grupo de Expertos de la Secretaría del SPNS, Sociedad Española de Psiquiatría [SEP], GeSIDA & Sociedad Española de Infectología Pediátrica [SEIP], 2015).

En un estudio de Johnson, Williams, Rabkin, Goetz, y Remien, realizado en 1995, los autores analizaron la prevalencia de trastornos de personalidad en varones homosexuales con y sin infección por VIH y la relación de estos trastornos de personalidad con los del eje I del DSM-III-R, los síndromes clínicos. Se incluyeron 162 HSH, 52 no eran VIH y 110 tenían infección por VIH. El 19% de los HSH, independientemente de tener infección por VIH, tenían algún trastorno de la personalidad. Los participantes con infección por VIH y con trastorno de la personalidad tenían 6 veces más probabilidades de padecer un trastorno del eje I del DSM-III-R en comparación con los participantes sin infección por VIH y sin trastornos de personalidad. Los autores concluyen que en las personas con infección por VIH, los trastornos de personalidad interactúan aumentando la probabilidad de tener síntomas psiquiátricos del Eje I del DSM-III-R.

Jacobsberg y colaboradores analizaron en un estudio los trastornos de personalidad (Eje II del DSM-III-R) en personas con riesgo de infección por VIH. Se incluyeron 260 voluntarios, se evaluaron los trastornos de personalidad y se les realizó una serología de VIH. En el 37% de las personas a las que se realizó la prueba, ésta resultó positiva. En las personas con serología positiva, los autores encontraron la siguiente prevalencia de trastornos de personalidad: esquizotípica: 1.2%, esquizoide 0.0%, paranoide 9.9%, histriónica 8.6%, narcisista 4.9%, antisocial 6.2%, evitativo 9.9% dependiente 11.1%, obsesivo-compulsivo 7.4%, pasivo agresivo 3.7%. El 33% de los participantes presentaba al menos un trastorno de personalidad (Jacobsberg, Frances, & Perry, 1995). En nuestro estudio la prevalencia observada fue

la siguiente, personalidad esquizotípica: 0.0%, esquizoide 2.4%, paranoide 3.6%, histriónica 8.4%, narcisista 27.4%, antisocial 0.0%, evitativo 2.4% dependiente 0.0%, obsesivo-compulsivo 36.9%, pasivo agresivo 0.0%. El 77.4% de los participantes estudiados en nuestro estudio tenía al menos un trastorno de personalidad frente al 33% del estudio de Jacobsberg.

Nuestros datos en relación con los dos últimos estudios comentados previamente no son comparables, dado que estas investigaciones se realizaron en el año 1995 y las características de la población con infección por VIH de esa época son muy diferentes a las actuales. Pero los resultados reportados nos sirven como referencia sobre los trastornos de personalidad más prevalentes en personas con infección por VIH.

Los artículos sobre trastornos de personalidad en personas con infección por VIH son escasos en la literatura científica. Por lo tanto, consideramos novedoso nuestro estudio en este aspecto. Además, aporta datos sobre síndromes clínicos como el trastorno somatomorfo o el trastorno delirante, entre otros. Tampoco hemos encontrado estudios en la literatura revisada sobre prevalencia de trastornos mentales en personas que reciben tratamiento antirretroviral, con adhesión al mismo y a las recomendaciones médicas, y con carga viral de VIH suprimida durante largo tiempo. La mayoría de artículos publicados sobre trastornos mentales analizan poblaciones complejas, poblaciones de países con escasos recursos económicos y con situaciones clínicas y virológicas diferentes. Estos estudios tampoco controlan las comorbilidades médicas que pueden ser las causantes de estos trastornos.

En nuestro estudio, consideramos que la hipótesis no se cumple dado que aunque hemos encontrado patología mental, ésta no es tan elevada como la observada en otros estudios. En nuestro estudio hemos diagnosticado pacientes con distimia, que podríamos comparar con la depresión, y con dependencia de alcohol y dependencia de sustancias, pero por debajo de lo reportado en la bibliografía revisada. Hay que tener en cuenta que nuestros criterios de inclusión/exclusión fueron diferentes respecto a otros estudios. Nosotros establecimos un sesgo en la selección de los participantes, ya que tenían que ser cumplidores del tratamiento, y sin comorbilidades médicas, incluidas las psiquiátricas.

Nuestro tercer objetivo fue estudiar la asociación entre los patrones clínicos de personalidad y síndromes clínicos con la presencia de trastorno neurocognitivo en

DISCUSIÓN

personas con VIH que reciben un tratamiento antirretroviral eficaz. La hipótesis de nuestro estudio era que existiría una asociación entre estas variables.

En nuestro estudio no hemos encontrado ninguna asociación entre ninguno de los síndromes clínicos ni de los trastornos de personalidad con el diagnóstico de HAND. Probablemente, el número tan pequeño de pacientes con determinados trastornos de la personalidad o síndromes clínicos impidió encontrar algún tipo de asociación. Sin embargo, cuando los analizamos globalmente, el padecer al menos un síndrome clínico mostró una asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico, tanto en el análisis bivariado [ORc: 3.4 (IC95%: 1.3-9.1) $p=0.012$]; como en el análisis multivariado [ORa: 4.1 (IC:95% 1.2-14.1) $p=0.026$]. Los pacientes que presentaban al menos un síndrome clínico en el MCMI-III tenían casi 4 veces más posibilidades de ser diagnosticados de HAND respecto a aquellos sin ningún diagnóstico de síndrome clínico.

En la literatura científica, existe una gran controversia entre las relaciones de los trastornos mentales y HAND. La depresión ha sido uno de los problemas más analizados dada su elevada prevalencia en esta población. Los estudios sobre la asociación entre trastorno depresivo y HAND muestran resultados discordantes. Algunos estudios sugieren que los síntomas depresivos no afectan al rendimiento de las pruebas neuropsicológicas. Cysique y colaboradores (2007) sugieren que el trastorno neurocognitivo y la depresión mayor deben ser considerados como procesos independientes. Sin embargo, otros autores (Castellón et al., 2006) refieren que la depresión mayor estaría asociada a un menor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas y en concreto a la memoria verbal, capacidad ejecutiva y la velocidad motora.

Fialho y su grupo, exploraron la relación entre síntomas depresivos y el rendimiento neuropsicológico en una muestra de mujeres con VIH. Además, examinaron la contribución de variables demográficas relacionadas con el VIH con el rendimiento neurocognitivo. Los autores diseñaron un estudio transversal en el que incluyeron 103 mujeres con VIH, en las que se evaluó los síntomas depresivos (con el Inventario de Depresión de Beck) y el rendimiento neurocognitivo (con la escala de demencia del VIH). El 31.1% de las mujeres informaron de síntomas depresivos graves. Los niveles de síntomas depresivos se asociaron significativamente con el funcionamiento cognitivo de las mujeres con VIH, en los ámbitos de la atención, la velocidad psicomotora y la construcción. La edad avanzada y el bajo nivel de educación se asociaron significativamente con deterioro neurocognitivo en el análisis

bivariante. En el modelo multivariado, sólo los síntomas depresivos se asociaron con significación estadística a deterioro neurocognitivo. Los autores no encontraron relación entre HAND y el tiempo de diagnóstico (categorizado por más o menos de 8 años), ni con el recuento de linfocitos CD4+ actuales (categorizados por más o menos de 500 cels./ μ L). Este estudio tiene algunas limitaciones: sólo incluyó mujeres que presentan una prevalencia elevada de depresión, no todas ellas tenían una CVP-VIH indetectable ni eran adherentes a su tratamiento antirretroviral (Fialho, Pereira, Mendonça, & Ouakinin, 2013), lo que impide comparar los resultados del estudio con el nuestro.

En un estudio en Uganda (Nakasujja et al., 2010) en el que buscaban la relación entre la depresión y HAND, se reclutaron 102 participantes con VIH con riesgo de trastorno neurocognitivo que estaban iniciando TAR y 25 participantes sin VIH, emparejadas por edad y nivel educativo. Los resultados del estudio mostraron que el grupo de personas con infección por VIH tenía mayor probabilidad de padecer trastorno neurocognitivo (OR: 8.88, IC95%: 2.64-29.89, $p < 0.001$) y una disminución significativa en las puntuaciones medias de depresión ($p = 0.002$) en comparación con las personas sin infección por VIH.

En el estudio de Bloch y colaboradores (2016) que tenía como objetivo desarrollar un procedimiento de cribado para diagnosticar HAND, observaron que existía una correlación entre depresión y HAND ($r=0.21$ $p<0.01$), pero no con el consumo de alcohol o de sustancias. En este estudio, a diferencia del nuestro, se incluyeron participantes con viremia no suprimida y con depresión (26%), consumo de alcohol (9.2%), consumo de drogas (19.9%) y hepatitis C (4.1%), entre otras comorbilidades.

En el estudio del grupo CHARTER, ya referido previamente, que comparó el periodo pre-TAR y el periodo post-TAR eficaz, también se demostró la asociación entre depresión y HAND, pero no con el trastorno de abuso de alcohol y drogas (Heaton et al., 2010).

En el estudio PIVOT, los autores no observaron relación entre ansiedad o depresión con el diagnóstico de HAND. Estos datos son similares a los nuestros, coincidiendo ambos estudios en que se analizaron solo pacientes con buena respuesta al tratamiento antirretroviral (Winston et al., 2013).

En otro estudio realizado en una cárcel de Malasia, se incluyeron 301 pacientes, observando una correlación significativa entre HAND y depresión ($r = 0.370$, $p < 0.001$)

DISCUSIÓN

y consumo de alcohol ($r = 0.117$, $p < 0.05$;) (Shrestha, Weikum, Copenhaver, & Altice, 2016).

Además de la depresión y el consumo de drogas o alcohol, existen otros trastornos mentales que pueden relacionarse con la presencia de HAND. En la revisión realizada por Gallego y su equipo (2011) sobre el diagnóstico y características clínicas de los principales trastornos neuropsiquiátricos en la infección por el VIH los resultados indican que los trastornos psicóticos son muy habituales en pacientes con HAND (Gallego et al., 2011).

En el estudio de Milanini y su grupo (2017) que evalúa la relación entre síntomas neuropsiquiátricos y trastorno neurocognitivo, se incluyeron 74 personas con infección por VIH con una edad superior a 60 años. Evaluaron como síntomas el estado de ánimo (euforia, depresión, apatía y apetito); inquietud (actividad motora aberrante, trastornos nocturnos del comportamiento, ansiedad y desinhibición); agitación (agitación /agresividad e irritabilidad) y psicosis (delirios y alucinaciones), así como la escala de depresión geriátrica. Los resultados del estudio mostraron un mayor número de síntomas psiquiátricos en las personas con infección por VIH en comparación con los controles de ancianos sanos ($p < 0.05$), predominando la agitación, depresión, ansiedad, apatía, irritabilidad y trastornos nocturnos del comportamiento ($p < 0.05$). Los autores concluyeron que no existe una mayor comorbilidad psiquiátrica en pacientes con edad superior a 60 años que presentan HAND, aunque sí determinados síntomas de trastornos psicológicos y del comportamiento.

El “Mind Exchange Working Group” recomienda evaluar las condiciones psiquiátricas que pueden influir en la cumplimentación de los cuestionarios y en el rendimiento de algunas pruebas neurocognitivas. La mayoría de los estudios, siguiendo estas recomendaciones, utilizan la escala hospitalaria de ansiedad y depresión, HAD, el cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo, STAI, y el cuestionario de depresión de Beck (The Mind Exchange Working Group, 2012).

En nuestro estudio evaluamos en profundidad la relación entre los trastornos mentales y el trastorno neurocognitivo asociado a VIH. Además de la ansiedad y depresión que han sido analizadas en diferentes estudios sobre HAND, nos planteamos que podrían existir otros trastornos asociados al diagnóstico de HAND o interferir en la realización de las baterías de test neuropsicológicos. Andrea Antinori, que lidera el documento “Mind Exchange Program” publicado en 2012, sugiere que el trastorno de estrés post-traumático, la psicosis, el trastorno bipolar (actual o previo) y

el consumo de drogas o alcohol (actual o previo) debe ser descartado previamente al diagnóstico de HAND (The Mind Exchange Working Group, 2012).

En nuestro estudio no observamos ninguna relación entre la presencia de HAND y los trastornos de personalidad o síndromes clínicos cuando los analizamos individualmente. Sin embargo, esta asociación sí apareció cuando analizamos la variable “tener al menos un trastorno o síndrome clínico”, y esta asociación continuó siendo significativa cuando se ajustó por otras variables relacionadas con el HAND. En base a los resultados de nuestro estudio, tener uno de estos trastornos podría asociarse al diagnóstico de HAND. Estos resultados deben tomarse con precaución y analizarse en nuevos estudios. Por tanto consideramos que se cumple nuestra hipótesis. En nuestro estudio no hemos podido diferenciar si esta asociación estaría en relación con la complejidad a la hora de cumplimentar la batería de test neurocognitivos o con el propio HAND.

Nuestro siguiente objetivo, fue estudiar la asociación entre las variables sociodemográficas, clínicas y de inflamación sistémica con el diagnóstico de trastorno neurocognitivo asociado a infección por VIH en personas que reciben un tratamiento antirretroviral eficaz. Nuestra hipótesis era que las variables sociodemográficas, la propia infección por VIH, la inmunodepresión o la inflamación sistémica que acompaña a la infección, contribuyen directamente a la presencia de HAND.

En relación con las características sociodemográficas encontramos una asociación estadísticamente significativa entre tener un nivel de estudio inferior (sin estudios o primarios) y tabaquismo activo con el diagnóstico de HAND. La significación estadística se pierde en el análisis multivariante al ajustarlo con otras variables relacionadas. En nuestro estudio la edad no se asoció a un mayor riesgo de HAND. La evaluación neurocognitiva utilizada en nuestro estudio realizamos ajustes normativos, por edad, sexo y nivel de estudios. Respecto al tabaquismo, se asocio en el bivarante con HAND, pero no en el multivariante. Teniendo en cuenta que uno de nuestros criterios de exclusión fue fumar más de 10 cigarrillos al día, y por tanto los resultados significativos del bivarante son con sólo 10 cigarrillos al día.

En la bibliografía científica revisada encontramos que en el estudio PIVOT comentado previamente, que incluía solo pacientes con viremia suprimida, el HAND no se relacionó con ninguna de las variables sociodemográficas estudiadas (sexo, edad, nivel de estudios, o tabaquismo activo) (Winston et al., 2013).

DISCUSIÓN

En el estudio del grupo CHARTER, en el periodo de tiempo que los autores denominan post-TAR eficaz y por tanto similar a nuestro estudio, tampoco observaron asociación con ninguna de las variables sociodemográficas: sexo, edad y nivel de estudios. En este estudio no evaluó el tabaquismo activo (Heaton et al., 2010).

En el consenso “The Mind Exchange Working Group”, los autores categorizaron la edad avanzada y el nivel bajo de estudios como riesgo de padecer HAND. Los autores de este consenso afirman que las mujeres tienen un mayor riesgo de HAND. Nosotros no hemos constatado esta asociación, aunque el número de mujeres incluidos en nuestro estudio fue pequeño (Mind Exchange Working Group, 2012).

En el estudio de Behrman-Lay (Behrman-Lay, 2016) en el que se realizó una investigación sobre la relación entre trastorno neurocognitivo y sexo, en el que se incluyeron varones (n = 93) y mujeres (n = 44) con infección por VIH, en tratamiento estable y se compararon con personas no VIH, varones (n = 42) y mujeres (n = 49). El rendimiento cognitivo fue evaluado mediante una batería neuropsicológica y mediante un estudio de imagen sobre la volumetría cerebral. Los criterios de exclusión del estudio fueron: personas con un nivel educativo inferior a 9 años de estudios, con contraindicación para la resonancia magnética, con antecedentes de abuso o dependencia de sustancias en los últimos 6 meses (incluyendo alcohol) o con depresión. Los autores no observaron diferencias en la batería neuropsicológica ni en las imágenes volumétricas cerebrales entre mujeres y hombres con infección por VIH. Estos resultados sugieren que tanto hombres como mujeres con infección por VIH experimentan los mismos cambios en términos de integridad cerebral.

El estudio CHARTER de 2014, sobre progresión del trastorno neurocognitivo, demostró que las mujeres con infección por VIH asintomáticas, en estadio clínico A, triplicaban el riesgo de desarrollar formas más graves de deterioro cognitivo en comparación con los varones asintomáticos, estadio clínico A (Grant et al., 2014).

En la literatura podemos encontrar otros estudios discordantes sobre la relación de sexo y trastorno neurocognitivo (Hestad et al. 2012; Pfefferbaum et al. 2006, 2007).

Pinheiro y colaboradores (2016) analizaron la relación de la edad con el diagnóstico de HAND en un estudio realizado en población brasileña. Los autores incluyeron 392 pacientes, el 29% de ellos con una edad superior a 50 años. Los autores reportaron que, en comparación con los participantes más jóvenes, los participantes de mayor edad presentaban un mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo [OR 2.28 (IC del 95%: 1.35-3.82, p = 0.002)]. Los autores también

observaron asociación con significación estadística entre tener HAND y menos de 7 años de estudios. En este estudio no todos los participantes incluidos tenían CVP-VIH indetectable.

En la cohorte de Berlín también se observó que los participantes de mayor edad tenían más HAND ($R = 0.22$; $p = 0.015$), así como aquellos con un menor nivel de estudios ($r = 0.35$; $p < 0.001$) (Marin-Webb et al., 2016).

Respecto al tabaquismo, en un estudio los autores evaluaron los efectos independientes y combinados de ser VIH (+) y fumador crónico en relación con la impulsividad, los síntomas psicopatológicos y el estado cognitivo. En el estudio incluyeron 104 participantes, 27 eran VIH negativos no fumadores, 26 VIH negativos fumadores, 29 VIH positivos no fumadores, 22 VIH positivos fumadores. Los resultados indicaron que los pacientes fumadores obtuvieron puntuaciones “Z” más bajas en todos los dominios cognitivos, con las puntuaciones más bajas en fumadores con infección por VIH (Chang, Lim, Lau, & Alicata, 2017).

Teniendo en cuenta que el tabaquismo es casi 3 veces superior en las personas con infección por VIH (42%) (Mascolini 2013; Tesoriero et al. 2010) en comparación con la tasa media de fumadores en los Estados Unidos (15.1%) (Centers for Disease Control and Prevention, 2015), estos datos tienen relevancia respecto a una posible mayor incidencia HAND en pacientes fumadores.

Siguiendo con las variables del cuarto objetivo, discutiremos aquellas relacionadas con la infección por VIH. En nuestro estudio y en el análisis bivalente, las variables que se asociaron de forma significativa con el diagnóstico de HAND fueron: tener un diagnóstico previo de sida, un periodo prolongado de infección por VIH (≥ 10 años desde el diagnóstico), un recuento de linfocitos CD4+ nadir $\leq 350/\mu\text{L}$ y ≥ 4 años de tratamiento antirretroviral. En el análisis multivariante y ajustándolo por las diferentes variables, sólo el tiempo de infección por VIH (≥ 10 años) se asoció a HAND. Los participantes con más de 10 años desde el diagnóstico de HAND tenían 8 veces más probabilidades de tener HAND respecto a aquellos con menos tiempo de infección (ORa: 6.6 [1.8-24.6]; $p < 0.05$). Es importante resaltar, que las personas pueden estar infectados desde mucho antes de ser diagnosticados, especialmente hace 10 años cuando el acceso a realizarse la serología de VIH no era tan fácil como en la actualidad. Por otra parte, hasta hace 3 años no se recomendaba el inicio del TAR hasta que el recuento de linfocitos CD4+ descendía de 500 cels./ μL , incluso por debajo de 350 cels./ μL y ello supone que estos pacientes presentaban mayor tiempo

DISCUSIÓN

niveles elevados de VIH en sangre y probablemente en las reservas celulares, y por tanto en el SNC.

La bibliografía científica sobre la asociación de HAND y diferentes variables clínicas y de laboratorio asociada a VIH es extensa y con resultados parecidos o diferentes a los encontrados en nuestro estudio. Es muy posible, que las diferencias entre las poblaciones estudiadas expliquen algunos de los resultados discordantes observados en los diferentes estudios.

Los miembros de “The Mind Exchange Working Group” categorizaron el tiempo desde el diagnóstico de la infección por VIH, los niveles bajos de linfocitos CD4+ nadir y los CD4+ actuales como factores de riesgo de HAND. La diferencia con nuestro estudio, fue que estos autores analizaron estas variables antes del inicio del TAR eficaz (Mind Exchange Working Group, 2012).

En nuestro estudio un recuento de linfocitos CD4+ nadir $\leq 350/\mu\text{L}$ se asoció al diagnóstico de HAND en el análisis bivalente (OR: 5.0 [1.1-23.7]; $p=0.02$), aunque en el análisis multivalente pierde la significación estadística. Un recuento bajo de linfocitos CD4+ nadir es probablemente la variable que más se ha asociado al diagnóstico de HAND (Cysique, Maruff, & Brew, 2004; Heaton et al., 2008).

En el estudio del grupo CHARTER que comparó la prevalencia de HAND en el periodo pre-TAR y post-TAR, un nivel bajo de linfocitos CD4+ nadir también se asoció al diagnóstico de HAND en ambos periodos de estudio, en cambio la duración de la infección por VIH solo se asoció a HAND en la época pre-TAR ($p<0.001$). En la época post-TAR, con una población más parecida a la analizada en nuestro estudio, el HAND no se asoció al tiempo desde el diagnóstico y tampoco a la transmisión del VIH por uso de drogas por vía parenteral o a un diagnóstico previo de sida (Lin et al., 2011).

En el estudio de Simioni y su grupo (2010) no se observó ninguna asociación de HAND con el tiempo de infección por VIH, recuento de linfocitos CD4+ en el momento del estudio, recuento de linfocitos CD4+ nadir y el tiempo en tratamiento antirretroviral. En este estudio se incluyeron pacientes sin tratamiento o con co-infección por virus de la hepatitis C. En el mencionado estudio PIVOT que incluyó solo pacientes con viremia suprimida de VIH, pero con diferentes modalidades de TAR (monoterapia frente a triple terapia convencional), los autores tampoco observaron asociación entre un diagnóstico previo de sida, el recuento de linfocitos CD4 nadir, y el recuento de linfocitos CD4+ basal con la presencia de HAND (Winston et al., 2013).

En un estudio de McCuthan del grupo CHARTER (2012) que evaluó la relación entre trastorno neurocognitivo asociado al VIH y el trastorno metabólico, se incluyeron 130 participantes que fueron evaluados mediante una batería cognitiva. Las puntuaciones obtenidas se transformaron para obtener la puntuación global de déficit, GDS. Los autores diagnosticaron HAND al 40% de los participantes en el estudio. En los análisis bivariante, la edad, la mayor duración de la infección por el VIH, la obesidad y un índice aumentado de la circunferencia cintura-cadera, pero no el índice de masa corporal, se asociaron con el deterioro cognitivo. Al igual que en nuestro estudio la duración de la infección por VIH se asoció de forma significativa al diagnóstico de HAND.

Por último, en otro estudio que buscaba la relación entre el deterioro cognitivo y los hallazgos encontrados en la resonancia magnética de SNC (Bonnet et al., 2013), se investigó a 400 adultos con infección por VIH pertenecientes a la cohorte francesa ANRS CO3 Aquitaine Cohort. En este estudio se realizaron pruebas neurocognitivas estandarizadas. La mitad de los participantes tenían una resonancia magnética cerebral que permitió la medición de volumen de materia gris y blanca del SNC. Los factores asociados a HAND fueron estudiados por modelos de regresión logística. Los participantes evaluados tenían una mediana de edad de 47 años, el 79% eran varones y el 89% recibían TAR, de los cuales el 93% tenían una CVP-VIH <500 cop. de ARN viral/ μ L con una mediana de recuento de células CD4+: 515 células/ μ L. La prevalencia del HAND fue del 59%, incluyendo 21% de ANI, 31% de MND y 7% de HAD. El bajo nivel de educación, una enfermedad definitoria de sida relacionada con trastornos neurológicos, la ansiedad, síntomas de depresión y antecedentes de daño cerebral se asociaron independientemente con MND o HAD. Sin embargo, las variables relacionadas con la infección por VIH como el mecanismo de transmisión, el recuento actual de linfocitos CD4+, los linfocitos CD4+ nadir y el tiempo desde el diagnóstico de la infección no se asociaron al diagnóstico de HAND. La presencia del deterioro cognitivo se asoció de forma significativa con menor fracción de materia gris. En este estudio no se controlaron algunos factores de confusión en el diagnóstico de HAND, como la depresión o el riesgo cardiovascular que pudieran tener los participantes.

En cuanto a las variables relacionadas con la inflamación sistémica asociada al VIH y la traslocación bacteriana, nosotros sólo observamos una relación entre los niveles elevados de la citoquina IL-6 con el deterioro neurocognitivo. Esta asociación se encontró tanto en el análisis bivariante como en el multivariante.

DISCUSIÓN

Las variables inflamatorias y de traslocación bacteriana han sido analizadas en otros estudios sobre HAND. En un estudio de NeuroAIDS en Africa se encontró que las personas con MND o HAD tenían niveles más elevados de interferón gamma en el LCR en comparación con las personas sin infección o con diagnóstico de ANI. Los autores sugieren que las diferencias observadas en las citoquinas del LCR en las personas con HAND explicarían que la inflamación, expresada por los niveles de citoquinas inflamatorias, tendría un papel importante en la progresión del deterioro neurocognitivo en adultos con VIH (Buch et al., 2016).

Respecto a la traslocación bacteriana, en la literatura científica encontramos, un estudio sobre el $(1 \rightarrow 3)\text{-}\beta\text{-D-Glucan}$ (BDG) que es un componente de la mayoría de las paredes celulares de hongos y podría ser un indicador útil de la alteración de la barrera mucosa intestinal. El objetivo de este estudio fue evaluar si los niveles más altos de BDG en sangre se correlacionaban con el deterioro del funcionamiento neurocognitivo en una cohorte de adultos con VIH con niveles suprimidos de ARN del VIH en el plasma sanguíneo. En este estudio transversal, se midieron los niveles de BDG en muestras de plasma sanguíneo y líquido cefalorraquídeo en una cohorte de adultos con infección aguda/temprana por VIH, que iniciaron la terapia antirretroviral durante la fase más temprana de la infección y lograron niveles suprimidos de ARN del VIH en el plasma sanguíneo (<50 copias/ μL). Los autores compararon el BDG con biomarcadores establecidos de traslocación bacteriana, activación inmunológica y disfunción cognitiva (evaluados por GDS). En el estudio se observó que los niveles más altos de BDG en sangre estaban significativamente relacionados con mayores puntuaciones de déficit global, lo que refleja un peor rendimiento neurocognitivo ($r=0.47$; $P <0.05$) entre los adultos con VIH con cargas virales suprimidas que recibieron TAR de forma temprana tras el diagnóstico de infección por VIH. En nuestro estudio, utilizamos el ADN bacteriano en plasma para determinar la traslocación bacteriana, sin encontrar ninguna asociación con el diagnóstico de HAND (Hoenigl et al., 2016).

En otro estudio (Kamat et al., 2012), los autores analizaron 67 personas con infección por VIH los niveles de sCD14, e IL-6 en plasma en sujetos con nadir CD4 <300 . Los biomarcadores inflamatorios se midieron en LCR en 14 participantes que recibían TAR. En LCR, los niveles de sCD14 estaban aumentados en los participantes con pruebas neurocognitivas deterioradas ($p = 0.02$). Los autores concluyeron que el sCD14 se asocia con las pruebas neurocognitivas alteradas en personas con VIH con TAR no eficaz, lo que sugiere su utilidad potencial como biomarcador para controlar la

progresión de HAND. Nosotros, como ya hemos comentado, no encontramos alteración con el sCD14 en plasma pero no realizamos ningún estudio en el LCR de los pacientes. Por tanto, el sCD14 podría ser un buen marcador de HAND en LCR pero no en plasma.

En otro estudio transversal (Sattler et al., 2015) realizado en 6 centros hospitalarios que reclutaron pacientes con menos de 1000 copias/mL de CVP-VIH y se realizaron medidas somatométricas (índice cintura-cadera), y la determinación de niveles de IL-6, sCD163 y sCD14, además de otros marcadores inflamatorios en LCR. El deterioro cognitivo se evaluó mediante el GDS. El índice de la circunferencia de la cintura y los niveles de IL-6 en plasma se correlacionaron positivamente con GDS. La correlación de la circunferencia de la cintura fue más fuerte en el tercil alto de IL-6 ($R = 0.39$, $P = 0.005$). En este modelo, el índice de cintura afectó a GDS tanto directamente como a través del IL-6. El deterioro cognitivo fue más común en hombres y en individuos con componentes del síndrome metabólico. Los autores concluyeron que la función neurocognitiva estuvo significativamente relacionada con la obesidad abdominal, la inflamación sistémica (IL-6 alta) y los niveles elevados de sCD14 en plasma y LCR.

Anderson y su equipo (2015) analizaron si la inflamación asociada a biomarcadores se asociaba con lesión cerebral en la resonancia magnética en personas con VIH con un régimen de TAR estable durante al menos 12 semanas, y con un recuento nadir de linfocitos $CD4^+ \leq 200/\mu L$. Se midieron cinco biomarcadores, entre ellos sCD14 en 197 personas con VIH. Los cambios observados en los metabolitos de la materia blanca frontal fueron explicados casi exclusivamente por un solo factor, el sCD14. Este estudio concluye que la elevación de los niveles de sCD14 se asocia a alteraciones en el SNC en personas con VIH.

En un estudio trasversal realizado por Wright y su equipo (2006) en la ciudad de Nueva York, examinaron los niveles séricos de PCR y de las citoquinas IL-1, IL-2, IL-6, TNF α y otras y su relación con el rendimiento neurocognitivo del MMSE. Sus hallazgos indicaron que los niveles de IL-6 se correlacionaban negativamente con la puntuación del MMSE, incluso después de ajustarla por las variables sociodemográficas y factores de riesgo vasculares, lo que sugiere que altos niveles de inflamación pueden tener efectos sobre la cognición. Como señalan los investigadores, las limitaciones del estudio es el diseño transversal del mismo y el uso de MMSE como única medida de resultado de la función cognitiva. El MMSE presenta una sensibilidad baja para

DISCUSIÓN

detectar cambios leves en la cognición, especialmente en los participantes en estudios con nivel de estudios elevado.

Yaffe y su grupo (2003) realizaron un estudio longitudinal de los marcadores inflamatorios y el deterioro cognitivo global en población adulta de EEUU, constituida en un 42% por afro-americanos. Utilizando el MMSE como medida de la función cognitiva, los autores analizaron los niveles séricos de IL-6, PCR y TNF α al inicio del estudio en relación con la cognición basal y el riesgo de presentar deterioro cognitivo durante dos años. Los resultados indicaron que los participantes del tercil más alto de las concentraciones séricas de IL-6 o PCR basal y seguimiento con MMSE, tenían un aumento del 24% en el riesgo de presentar deterioro cognitivo tras dos años de seguimiento en comparación con aquellos con el tercil más bajo de IL-6. El TNF α no fue un marcador significativo de la función cognitiva en este estudio.

Siguiendo con los resultados encontrados en relación al 4 objetivo, la arteriosclerosis subclínica, medida mediante el grosor de la íntima media de la carótida, no presentan ninguna asociación con el deterioro neurocognitivo en nuestros participantes.

La enfermedad vascular es frecuente en personas con VIH (Wang, Yi, Green, Chelvanambi, Seimetz, & Clauss, 2015), por lo que algunos estudios (Su et al., 2016) sugieren que debido a estas alteraciones los pacientes pueden desarrollar alteraciones vasculares cognitivas. A pesar de estos datos, también se han encontrado otros factores como el abuso de sustancias, envejecimiento acelerado o tener trastornos mentales que intervienen en el desarrollo del trastorno neurocognitivo de forma independiente a los factores vasculares. De hecho, nuestro grupo ha estudiado el factor de la arteriosclerosis como factor vascular y no hemos encontrado asociación entre ésta y el diagnóstico de HAND. Sin embargo, observamos una relación estadísticamente significativa entre una menor memoria a largo plazo y la presencia de arteriosclerosis subclínicas. Es posible que los factores vasculares afecten a determinados dominios cognitivos y éstos a su vez al desarrollo de deterioro cognitivo.

Fabbiani y colaboradores (2013) investigaron la relación entre las comorbilidades metabólicas, los factores de riesgo cardiovascular o el grosor íntima media carotídeo común con el rendimiento cognitivo en personas con VIH. Para ello se incluyeron pacientes asintomáticos, con infección por VIH, que acudían rutinariamente a dos consultas de dos centros clínicos. Todos los participantes se sometieron a una extensa batería neuropsicológica y la evaluación de comorbilidades metabólicas y factores de

riesgo cardiovascular, y al grosor de la íntima media carotídea mediante ultrasonografía. El rendimiento cognitivo se evaluó mediante el cálculo de un puntuación de deterioro cognitivo global obtenido sumando las puntuaciones asignados a cada prueba (0 si es normal y 1 si es patológico). En la investigación se incluyeron 245 pacientes (mediana de edad 46 años, 84.1% con CVP-VIH <50 copias/mL, mediana de linfocitos CD4+: 527 céls/ μ L). Los factores de riesgo cardiovascular fueron frecuentes: dislipidemia (61.2%), tabaquismo (54.3%) e hipertensión arterial (15.1%). El grosor de la íntima media carotídea fue anormal (≥ 0.9 mm) en el 31.8% de los pacientes. En general, la mediana de puntuación de deterioro neurocognitivo fue de 2 (IQR: 1-4). El deterioro neurocognitivo fue mayor en pacientes con diabetes ($p = 0.004$), hipertensión arterial ($p = 0.030$) o grosor de la íntima media ≥ 0.9 mm ($p < 0.001$). En el análisis multivariado, se confirmó que la diabetes ($P = 0.007$) y el grosor de la íntima-media ≥ 0.9 mm ($P = 0.044$) tenían una asociación independiente con menor rendimiento cognitivo. Los autores concluyeron que la diabetes, los factores de riesgo cardiovascular y el grosor de la íntima media carotídea mostraron una fuerte asociación con un menor rendimiento cognitivo. Los autores sugieren que las comorbilidades metabólicas podrían desempeñar un papel relevante en la patogénesis de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH en personas que reciben un TAR eficaz.

Schouten y colaboradores (2016) analizaron los posibles factores determinantes de disminución del rendimiento cognitivo en 103 hombres con infección por VIH y viremia suprimida que recibían TAR durante al menos 12 meses. Los autores incluyeron 74 controles varones sin VIH. Los autores diagnosticaron HAND en el 17% de los participantes con VIH. El uso de cannabis, antecedentes de enfermedad cardiovascular previa, deterioro de la función renal, diabetes mellitus tipo 2, índice de la cintura-cadera por encima de la normal, la presencia de síntomas depresivos y un recuento de linfocitos CD4+ nadir bajo fueron determinantes de una disminución del rendimiento cognitivo. Los autores concluyen que la disminución del rendimiento cognitivo probablemente es multifactorial, incluyendo factores asociados al VIH, antecedentes de inmunodepresión, factores cardiovasculares y metabólicos, consumo de cannabis y síntomas depresivos. Este estudio tiene aspectos parecidos al nuestro, como por ejemplo pacientes con viremia suprimida, pero incluye factores de confusión de HAND como pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular y fumadores de cannabis.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, el trastorno neurocognitivo se asocia de forma significativa con el tiempo desde el diagnóstico de la infección (≥ 10 años con el diagnóstico de la infección por VIH) y concentraciones elevadas de IL-6, tanto en el análisis bivalente como en el multivalente. Por ello podemos afirmar que nuestra hipótesis se cumple en la población estudiada y es indicativa del papel que puede jugar la propia infección por VIH, concretamente el tiempo de infección, y la inflamación sistémica, determinada por la IL-6, en la patogenia del HAND. Es importante resaltar que en nuestro estudio se ha tenido en cuenta el momento en que la persona fue diagnosticado de infección por VIH, pero podía ser portadora de la infección desde mucho antes de su diagnóstico.

Para finalizar con el análisis de los factores asociados a HAND, nuestro estudio señala que existe asociación entre la presencia de síndrome clínico, el nivel de estudios, el tabaquismo, el diagnóstico previo de sida, los años desde el diagnóstico de la infección por VIH, el recuento de linfocitos CD4+ nadir, tiempo recibiendo TAR y los niveles de IL-6. Tras el análisis multivalente solo la presencia de síndrome clínico, el tiempo de la infección por VIH y la IL-6 son las únicas variables que de manera independiente se asocian a trastorno neurocognitivo.

Todo ello sugiere que el trastorno neurocognitivo tendría un origen multifactorial. En los estudios que hemos revisado en la literatura científica, hemos encontrado estudios que coinciden con nuestros resultados y otros que no. Hemos de tener en cuenta de que no todas las poblaciones tienen las mismas características. Los resultados de nuestro estudio sugieren que en pacientes que reciben un TAR eficaz, con CVP-VIH indetectable y sin comorbilidades asociadas el HAND, la propia infección por VIH, la inflamación sistémica asociada y la situación psicológica del paciente en ese momento intervienen en la patogénesis del HAND.

Nuestro último objetivo fue estudiar la asociación entre las variables clínicas y de inflamación de la infección por VIH con los dominios cognitivos alterados más prevalentes en personas con infección por VIH. Nuestra hipótesis era que existían relaciones con determinados dominios al igual que existen con el deterioro cognitivo de forma global.

Decidimos estudiar la memoria a largo plazo (MLP), la función ejecutiva y la función motora por su alta prevalencia en nuestro estudio y por su gran importancia reflejada en la bibliografía.

En cuanto a la memoria a largo plazo encontramos que en el análisis bivalente, la vía de transmisión “consumo de drogas por vía parenteral”, tener diagnóstico previo de

sida, tener ≥ 10 años desde el diagnóstico de la infección, el nivel de linfocitos CD4+ nadir ≤ 350 cels./ μ L y unos linfocitos CD4+ actuales < 500 cels./ μ L, se relacionan con la alteración de MLP. En el análisis multivariante solo un diagnóstico previo de sida ($p=0.034$), 10 años o más desde el diagnóstico de la infección por VIH ($p=0.014$) y el nivel de linfocitos CD4+ ≤ 500 cels./ μ L en el momento del estudio ($p= 0.040$) mantuvieron la significación estadística.

Utilizando los puntos de corte de las variables clínicas y de inflamación de la infección por VIH ya establecidos para el deterioro cognitivo, y tras correlacionarlo con la cuantificación del test que mide la MLP, independientemente de que tenga alteración o no, observamos que los pacientes con ≥ 10 años desde el diagnóstico de la infección por VIH, un nivel de linfocitos CD4+ nadir ≤ 350 cels./ μ L y menos de 4 años recibiendo TAR se asociaban a menor memoria a largo plazo.

En cuanto a las variables inflamatorias y de traslocación bacteriana no encontramos relación entre éstas y la MLP, pero sí con la arteriosclerosis en el análisis bivariante (ORc 3.2 [1.1-9.2], $p=0.03$), perdiendo esta significación en el análisis multivariante.

La alteración de la función ejecutiva no se asoció con ninguna de las variables clínicas y de inflamación de la infección por VIH. Pero los pacientes con 10 años o más desde el diagnóstico de infección por VIH ($p=0.020$) y los que tenían concentraciones de IL-6 más elevadas presentaban una menor puntuación en la función ejecutiva ($p=0.042$).

Respecto a la alteración de la función motora no encontramos ninguna asociación estadísticamente significativa con ninguna de las variables clínicas y de inflamación de la infección por VIH. También en este dominio, observamos peores resultados en aquellos pacientes con 10 años o más tiempo desde el diagnóstico de la infección por VIH ($p=0.004$), recuento de linfocitos CD4+ nadir ≤ 350 cels/ μ L ($p=0.040$) y ≤ 4 años recibiendo TAR ($p=0.017$).

Revisando la literatura científica encontramos escasas referencias sobre los dominios de forma separada en la relación con las variables relacionadas con la infección por VIH y de inflamación. En la mayoría de los estudios sólo se estudia de forma global el deterioro cognitivo. Nosotros quisimos profundizar en el trastorno neurocognitivo y para ello evaluamos los dominios cognitivos más prevalentes y de forma separada.

DISCUSIÓN

Por destacar algunos de los estudios encontrados en la bibliografía, Seider y colaboradores (2014) investigaron la influencia combinada de la edad y la infección por el VIH en los cambios longitudinales en el aprendizaje verbal, viso-espacial y en la memoria. Para ello realizaron un estudio longitudinal, con un diseño casos-control, con 54 personas con VIH y 30 sin infección, con una edad entre 40 y 74 años. A todos los participantes se les practicaron dos evaluaciones neurocognitivas con un año de diferencia entre ellas. La evaluación incluía pruebas de aprendizaje verbal, viso-espacial y de memoria. Para predecir el rendimiento basal y el cambio longitudinal en cada prueba se usó la regresión lineal utilizando la infección por VIH y la edad como predictores. La prueba de análisis de multivariante de la varianza se utilizó para evaluar los efectos de estos predictores sobre el rendimiento general de referencia y el cambio longitudinal general. Los autores encontraron que la interacción entre el VIH y la edad predijo significativamente el cambio longitudinal en el rendimiento de la memoria verbal, al igual que el estado del VIH, lo que indica que, aunque el grupo de personas con VIH dedicó más tiempo a la prueba que el grupo no VIH en general, el tiempo dedicado dependió de la edad. Los modelos de regresión para el aprendizaje viso-espacial y la memoria fueron significativos en el estudio basal, pero no predicen el cambio con el tiempo. El estado de VIH predijo significativamente el rendimiento en el estudio basal y en el estudio realizado al año. Los hallazgos sugieren que la edad y el VIH interactúan para producir declives mayores en la memoria verbal con el tiempo.

Respecto a los dominios cognitivos en relación con los marcadores inflamatorios encontramos estudios, pero con pacientes con características diferentes a las nuestras.

Baune y su grupo (2008) examinaron las citoquinas (IL-1 β en suero, IL-4R, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 y TNF α) y los dominios neuropsicológicos del funcionamiento cognitivo (memoria a corto plazo, atención y velocidad de procesamiento), en una población de 369 personas mayores de la comunidad de adultos incluidos en el estudio "Memoria y Morbilidad en Ancianos de Augsburg, MEMO" (Augsberg, Alemania). Estos investigadores observaron que los niveles más altos de IL-8 se asociaron con menor memoria, función motora y menor velocidad de procesamiento. No se encontraron asociaciones significativas con otras citoquinas o con otros dominios cognitivos.

Ravaglia y su equipo (2003) examinaron los predictores de rendimiento en la prueba del dibujo del reloj, una medida de la función ejecutiva y la capacidad viso-espacial, en una gran cohorte compuesta por personas italianas \geq 65 años. En un

análisis transversal, estos investigadores encontraron una asociación inversa y significativa entre el rendimiento en el Test de Dibujo del Reloj y los niveles séricos de la proteína C reactiva a pesar de que no había evidencia de enfermedad inflamatoria manifiesta o infección aguda en los participantes.

En una investigación similar, Dik y colaboradores (2005) evaluaron marcadores de inflamación sistémica asociada con el riesgo de deterioro cognitivo durante un período de tres años en una población (N =1.284) de adultos mayores inscritos en el “Estudio de Envejecimiento Longitudinal de Amsterdam”. Los marcadores inflamatorios incluidos fueron α 1-antiquimotripsina (ACT), PCR, IL-6 y albúmina. La cognición fue evaluada en las siguientes categorías: cognición general (MMSE); Memoria (auditivo verbal) Tarea de Aprendizaje, (*Rey Auditory Verbal Learning Test*); Inteligencia fluida (Matrices Progresivas Coloreadas de Raven); y Velocidad de procesamiento de la información (tarea de codificación). Después de ajustar por edad, sexo y educación, la ACT se asoció con el rendimiento de la memoria basal en el *Rey Auditory Verbal Learning Test* y el 60% tenía una disminución clínicamente relevante en el MMSE. La ACT no fue predictiva de otras medidas cognitivas y, tampoco la PCR, ni IL-6, se asociaron con el descenso del rendimiento cognitivo, lo que contrasta con los hallazgos previos. Los autores señalan algunas limitaciones del estudio: la baja sensibilidad para la IL-6 (que se categorizó alrededor de un límite de detección seleccionado), la falta de respuesta de los participantes y la pérdida de seguimiento de los ancianos más frágiles.

Cohen y su equipo (2011) para comprobar la hipótesis de que el rendimiento en medidas de la atención y las funciones ejecutivas y psicomotoras estarían asociadas con las citoquinas plasmáticas en personas con VIH, estudiaron las muestras de plasma extraídas de 30 personas con VIH y 37 sin infección. También midieron la función cognitiva a través del Trail Making A / B, Stroop Test, Secuenciación de Números y Letras, Prueba de Dígitos, Búsqueda de símbolos y Pruebas de Grooved Pegboard. Los análisis estadísticos se realizaron para examinar las diferencias de grupo en las concentraciones de citoquinas y asociaciones entre las variables clínicas de VIH y las variables neurocognitivas. Encontraron efectos significativos en siete de las trece citoquinas analizadas. Los factores clínicos del VIH (concentraciones de linfocitos CD4+ y de ARN del VIH, duración de la enfermedad, tratamiento antirretroviral) y la co-infección por virus de la hepatitis C se asociaron con las citoquinas plasmáticas. Las medidas neurocognitivas se asociaron con concentraciones de las interleucinas y la IP-10. Concretamente el funcionamiento

DISCUSIÓN

motor se relacionó con la IL-6 ($p=0.01$) y la función ejecutiva con el TNF α ($p=0.003$). En general, las concentraciones de citoquinas fueron predictores más fuertes de la función neurocognitiva en comparación con otros factores clínicos, lo que indica la importancia de su evaluación en relación con los procesos neuropatológicos del VIH.

De acuerdo con Raz y Rodríguez (2006), el sistema límbico y sus estructuras cerebrales asociadas, con el hipocampo y los ganglios basales tienen una función importante en procesos cognitivos como la memoria, la atención, la emoción y la percepción. Estas áreas tienen un mayor riesgo de daño acumulativo por la inflamación subclínica.

En cuanto a la arteriosclerosis, Becker y colaboradores (2009) analizaron la relación entre el rendimiento cognitivo, los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, y la infección por VIH en pacientes con TAR. Evaluaron las funciones cognitivas en un subestudio de la "*Multicenter AIDS Cohort Study*" que incluyó varones ≥ 40 años y sin antecedentes de enfermedad cardíaca o enfermedad cerebrovascular. Los resultados de los estudios neuropsicológicos midieron la velocidad psicomotora y la memoria. La enfermedad cardiovascular y cerebrovascular subclínica fueron evaluados mediante la medición del calcio de la arteria coronaria y el grosor de la íntima media de la arteria carótida. Los datos de laboratorio, incluyeron el colesterol total, la glucemia en ayunas, la hemoglobina glicosilada, la tasa de filtración glomerular (estimada), la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Después de ajustar los datos por educación, depresión y raza, el grosor de la íntima-media carotídea y la tasa de filtración glomerular se asociaron significativamente con la velocidad psicomotora, mientras que la memoria se asoció solo con el grosor de la íntima media carotídea. En este estudio, una CVP-VIH detectable en plasma se asoció a un menor rendimiento de memoria. Al igual que en nuestro estudio, los autores observaron una asociación estadísticamente significativa entre la memoria a largo plazo y el grosor de la íntima media carotídea.

A pesar de no haber encontrado excesiva literatura científica al respecto sí que existen evidencias previas de asociación entre los dominios neurocognitivos y las variables clínicas y de inflamación de la infección por VIH. Volviendo a nuestro estudio, consideramos que se cumple nuestra hipótesis, dado que encontramos relación entre variables clínicas y de inflamación del VIH con determinados dominios cognitivos. Es muy posible que estudios longitudinales futuros definirán estas alteraciones como predictoras de HAND.

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones metodológicas que conviene resaltar. En primer lugar, el propio diseño observacional y transversal solo permite extraer conclusiones de asociaciones entre diferentes variables clínicas, de inflamación y psicopatológicas con el trastorno neurocognitivo asociado a VIH. El diseño transversal tampoco permite conocer si algunas de las variables relacionadas con HAND, como la persistencia de la inflamación, se asocian a progresión del HAND. En la actualidad estos pacientes están en seguimiento clínico y el grupo de investigación ha decidido realizar periódicamente una evaluación neurocognitiva para conocer su evolución. La segunda limitación es el tamaño de la población estudiada, 84 participantes. Una muestra más amplia podría habernos dado más información, especialmente en cuanto a la prevalencia de síndromes clínicos y trastornos de personalidad. Es muy posible que, si hubiéramos incluido más participantes, y sin unos criterios de selección tan estrictos, la prevalencia de síndromes clínicos y trastornos de la personalidad hubiera sido mayor, lo que habría permitido conocer mejor su implicación en el diagnóstico del HAND. La tercera limitación, es precisamente la que hemos comentado previamente. Los pacientes del estudio han sido muy seleccionados, personas con infección por VIH con CVP-VIH indetectable gracias a un TAR eficaz y sin comorbilidades asociadas al deterioro cognitivo. No todas las personas con infección por VIH cumplen con estas características. Por tanto, no podremos hacer una traslación de nuestros resultados a toda la población con infección por VIH. Otra limitación ha sido que el HAND sólo se ha evaluado mediante pruebas neurocognitivas. Nuestro grupo, en el futuro, realizará en los pacientes con HAND, técnicas de neuroimagen (RM de SNC) y punción de LCR con determinación de marcadores virológicos e inflamatorios en aquellos pacientes que presenten empeoramiento del HAND. Además, tampoco hemos podido evaluar la penetración del TAR en el SNC dado que 10 de los participantes que hemos incluido estaban en ensayos clínicos doble ciego en los que desconocemos que rama de tratamiento estaban recibiendo. Algunos de nuestros participantes recibían dolutegravir, rilpivirina o tenofovir alafenamida que son fármacos de los que se desconoce su penetración en SNC y por lo tanto carecen de una puntuación en el CPE *score*.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio tiene una serie de fortalezas metodológicas respecto a otros estudios que permiten extraer conclusiones. La población estudiada ha sido muy bien seleccionada, y hemos controlado los posibles sesgos de inclusión de pacientes, reclutando secuencialmente aquellos pacientes que cumplían estrictamente los criterios de inclusión. Estos criterios eran precisamente aquellos sin las variables de confusión ya descritas que pueden influir en el diagnóstico de HAND. Por ello, y en nuestra opinión, esta es la mayor fortaleza de nuestro estudio, en cuanto que hemos analizado a las personas que en la actualidad reciben un TAR muy eficaz de forma prolongada. Además, son personas con una buena adhesión al tratamiento y una implicación proactiva en el control de su infección, con estilos de vida saludables y en los que se espera una esperanza y calidad de vida similar a la población general con estilos de vida saludables. La siguiente fortaleza de nuestro estudio ha sido la evaluación neuropsicológica que ha sido realizada por la misma persona, con formación en neuropsicología, y con estancia formativa en una unidad líder en HAND en España. Además, se ha utilizado siempre la misma batería de test y siempre con las mismas normas, evitando así que el evaluador o la batería pudieran influir en los resultados. En nuestro estudio, hemos evaluado los trastornos de personalidad como variable asociada al trastorno neurocognitivo. Esta variable es poco convencional y ha sido muy poco utilizada en los artículos publicados sobre diagnóstico de HAND. En nuestra opinión, el diagnóstico de síndromes clínicos y trastornos de la personalidad debería incluirse en el seguimiento de las personas con infección por VIH, tanto para el diagnóstico del HAND, como para el control de la adhesión al tratamiento antirretroviral.

En nuestro estudio hemos demostrado 4 de las 5 hipótesis planteadas. La prevalencia de trastorno neurocognitivo asociado a VIH, no diagnosticado previamente, en una población con infección por VIH que recibe una TAR eficaz y sin factores de confusión, es elevada, y alcanza a un 29.8% de la población estudiada. Las variables que se han asociado en los análisis multivariantes al diagnóstico de HAND han sido: tener al menos un diagnóstico de síndrome clínico (ORa:3.7 [IC:95% 1.1-11.9] $p=0.031$), una duración prolongada de la infección, categorizada en nuestro estudio por ≥ 10 años, (ORa: 6.6 [1.8-24.6]; $p < 0.05$) y niveles elevados del marcador inflamatorio IL-6, categorizada por IL-6 ≥ 1.8 pg/mL (ORa: 7.5 [1.3-45.3]; $p < 0.027$) Por otra parte, ciertas variables clínicas e inflamatorias asociadas a la infección por VIH tiene implicación en la alteración de determinados dominios neurocognitivos, especialmente en la memoria a largo plazo (diagnóstico previo de sida, duración de la

infección, el recuento de linfocitos CD4+, y los niveles elevados de IL-6) y en la función ejecutiva (> 10 años desde el diagnóstico de la infección por VIH).

Por todo ello pensamos que es trascendental que se impulse la presencia del psicólogo/a en las unidades de enfermedades infecciosas que tratan a las personas con infección por VIH. El papel del psicólogo/a sería, entre otros, prevenir, detectar precozmente y tratar estos trastornos neurocognitivos además del resto de trastornos mentales que están presentes en las personas que tienen infección por VIH. Las personas con trastorno neurocognitivo asociado a VIH necesitaran un seguimiento estrecho por parte de clínicos y psicólogos para valorar y prevenir su progresión.



CONCLUSIONES



1. La prevalencia de trastorno neurocognitivo asociado a infección por VIH es elevada en aquellas personas en los que se considera que el tratamiento antirretroviral es un éxito. Estas personas se caracterizan por una buena adhesión al tratamiento, con viremia de VIH suprimida de forma prolongada, recuentos elevados de linfocitos CD4+, y sin comorbilidades o estilos de vida asociados a deterioro neurocognitivo en población general.
2. La prevalencia de HAND observada en esta población fue del 29.8%. Siguiendo los criterios Frascati, el 19% de los participantes tenía una alteración cognitiva asintomática, el 8.3% un trastorno cognitivo leve y el 2.4% demencia asociada a VIH.
3. En personas con infección por VIH con buena adhesión a un tratamiento antirretroviral eficaz, la prevalencia de trastornos mentales no diagnosticados es baja respecto a la referida en población VIH sin estas características. Los trastornos de personalidad más prevalentes que observamos en nuestro estudio fueron los patrones de personalidad compulsiva, narcisista e histriónica. Respecto a los síndromes clínicos, los más frecuentes fueron la ansiedad, el consumo de sustancias recreativas y el trastorno bipolar.
4. Los factores que se asociaron de forma independiente al diagnóstico de HAND en la población estudiada fueron tener al menos un síndrome clínico, 10 o más años desde el diagnóstico de la infección y la inflamación sistémica marcada por unos niveles de IL-6 igual o superior a 1.8 pg/mL en plasma.
5. Las personas con infección por VIH pueden presentar alteraciones aisladas de determinados dominios neurocognitivos sin alcanzar el diagnóstico de HAND según los criterios establecidos. Los dominios neurocognitivos más alterados son la memoria a largo plazo, la función ejecutiva y la función motora.
6. En nuestro estudio observamos una asociación entre determinadas variables clínicas y de inflamación con los dominios cognitivos estudiados. Un tiempo superior a 10 años desde el diagnóstico de la infección se asocia a menor memoria a largo plazo, y menor puntuación en la función ejecutiva y en la capacidad motora. Un recuento nadir de linfocitos CD4+ <350 cels/ μ L y la arterioesclerosis subclínica se asocia a menor memoria a largo plazo. Los pacientes con niveles de IL-6 \geq 1.8 pg/mL presentaban una menor puntuación en la función ejecutiva.

CONCLUSIONES

7. Según los resultados de nuestro estudio, el deterioro neurocognitivo en pacientes bien controlados sería multifactorial. Los factores que pueden tener un papel en su patogénesis serían: (1) la duración de la infección y probablemente un tiempo prolongado sin tratamiento antirretroviral; (2) un diagnóstico previo de sida o un nadir de linfocitos CD4+ bajo; (3) la inflamación sistémica y la consecuente neuroinflamación producida por la infección crónica por el VIH; (4) trastornos mentales no diagnosticados; (5) y las comorbilidades no diagnosticadas, especialmente la arterioesclerosis subclínica.
8. La prevención del HAND precisa un diagnóstico precoz de la infección y tratamiento antirretroviral inmediato e independientemente del recuento de linfocitos CD4+. Además, un estilo de vida saludable y seguimiento estricto de los factores de riesgo para el desarrollo del HAND.
9. Sería necesaria la implantación del psicólogo/a en las unidades de personas con infección por VIH con la función de prevenir, detectar precozmente y tratar estos trastornos neurocognitivos además del resto de trastornos mentales que están presentes en las personas que tienen infección por VIH. Las personas con trastorno neurocognitivo asociado a VIH necesitarán un seguimiento estrecho por parte de clínicos y psicólogos para valorar y prevenir su progresión.

ÍNDICES DE TABLAS Y FIGURAS



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Situaciones clínicas diagnósticas de sida para adultos y adolescentes (>13 años).</i>	14
Tabla 2. <i>Causas posibles de deterioro cognitivo en personas con infección por VIH diferentes a HAND</i>	34
Tabla 3. <i>Factores de riesgo para desarrollo de trastorno neurocognitivo asociado a VIH</i>	35
Tabla 4. <i>Clasificación de los fármacos antirretrovirales en base de su capacidad de penetración en el Sistema Nervioso Central</i>	38
Tabla 5. <i>Descripción de los test utilizados para cada dominio cognitivo</i>	58
Tabla 6. <i>Estudio descriptivo de las características sociodemográficas (n=84)</i>	73
Tabla 7. <i>Estudio descriptivo de las variables clínicas relacionadas con la infección por VIH (n=84)</i>	74
Tabla 8. <i>Estudio descriptivo de los biomarcadores inflamatorios y de la traslocación bacteriana (n=84)</i>	75
Tabla 9. <i>Prevalencia de trastorno neurocognitivo asociado a infección por VIH según los criterios de Frascati (n=84)</i>	76
Tabla 10. <i>Estudio descriptivo de los dominios cognitivos alterados en los participantes incluidos a estudio (n=84)</i>	78
Tabla 11. <i>Prevalencia de síndromes clínicos en la población estudiada (n=84)</i>	80
Tabla 12. <i>Prevalencia de patrones de personalidad en la población estudiada (n=84)</i>	82
Tabla 13. <i>Prevalencia de diagnósticos de psicopatología en la población estudiada (n=84)</i>	83
Tabla 14. <i>Análisis univariante y multivariante sobre la asociación entre síndromes clínicos con presencia de HAND (n= 84)</i>	84
Tabla 15. <i>Análisis univariante y multivariante sobre la asociación entre trastornos de personalidad con presencia de HAND (N= 84)</i>	86
Tabla 16. <i>Análisis univariante y multivariante sobre la asociación entre</i>	87

ÍNDICES DE TABLAS Y FIGURAS

psicopatología con presencia de HAND (n=84)

Tabla 17. <i>Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables sociodemográficas con presencia de HAND (n=84)</i>	88
Tabla 18. <i>Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables clínicas y de laboratorio con la presencia de HAND (n=84)</i>	90
Tabla 19. <i>Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables de inflamación y traslocación bacteriana con la presencia de HAND (n=84)</i>	92
Tabla 20. <i>Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de arteriosclerosis con presencia de HAND (n=84)</i>	93
Tabla 21. <i>Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables clínicas y de laboratorio con la alteración de memoria a largo plazo (n=84)</i>	95
Tabla 22. <i>Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables de inflamación y traslocación bacteriana con la alteración de memoria a largo plazo (n=84)</i>	97
Tabla 23. <i>Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de arteriosclerosis y alteración memoria a largo plazo (n=82)</i>	98
Tabla 24. <i>Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables clínicas y de laboratorio y alteración de función ejecutiva (n=84)</i>	99
Tabla 25. <i>Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables clínicas y de laboratorio con la alteración de la función ejecutiva (n=84)</i>	100
Tabla 26. <i>Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de arteriosclerosis y alteración función ejecutiva (n=82)</i>	101
Tabla 27. <i>Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables clínicas y de laboratorio y alteración de función motora (n=84)</i>	102
Tabla 28. <i>Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de variables de inflamación y traslocación bacteriana y alteración de función motora (n=84)</i>	104
Tabla 29. <i>Análisis univariante y multivariante sobre la asociación de arteriosclerosis y alteración función motora (n=8)</i>	105

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i> Prevalencia de trastorno neurocognitivo en la población estudiada	76
<i>Figura 2.</i> Dominios neurocognitivos alterados en la población estudiada. Resultados expresados en porcentaje	77
<i>Figura 3.</i> Prevalencia de Síndromes Clínicos en la población estudiada.	79
<i>Figura 4.</i> Prevalencia de Patrones de Personalidad (P. P.) en la población estudiada.	81
<i>Figura 5.</i> Prevalencia de diagnósticos psicopatológicos en la población estudiada (IC 95%).	83
<i>Figura 6.</i> Análisis comparativo de las puntuaciones obtenidas en ansiedad, trastorno bipolar, dependencia de sustancias y dependencia de alcohol según presencia o no de HAND	85
<i>Figura 7.</i> Edad de los participantes analizados según diagnóstico o no de trastorno neurocognitivo.	89
<i>Figura 8.</i> Análisis comparativo de los años desde el diagnóstico de infección por VIH; recuento de linfocitos CD4+ nadir; recuento de linfocitos CD4+ actual, años recibiendo tratamiento antirretroviral según diagnóstico o no de HAND.	91
<i>Figura 9.</i> Análisis comparativo entre los marcadores inflamatorios y HAND.	92
<i>Figura 10.</i> Análisis comparativo entre >10 años desde el diagnóstico, <200 células/ μ L de CD4 nadir, más de 4 años de tratamiento y la memoria a largo plazo.	96
<i>Figura 11.</i> Análisis comparativo entre la arteriosclerosis y la memoria a largo plazo.	98
<i>Figura 12.</i> Análisis comparativo entre más de diez años desde el diagnóstico y la función ejecutiva.	100
<i>Figura 13.</i> Análisis comparativo entre ≥ 1.8 de IL-6 y la función ejecutiva.	101
<i>Figura 14.</i> Análisis comparativo entre >10 años desde el diagnóstico, <350 células/ μ L de CD4 nadir, más de 4 años de tratamiento y la función motora.	103

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



- Abramson, L. Y., Metalsky, G. I., & Alloy, L. B. (1989). Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression. *Psychological Review*, 96(2), 358–372. <http://doi.org/10.1037/0033-295X.96.2.358>
- Alcami, J., Bermejo, M., García, J., González, N., Coyras, M. T., Mateos E.,... Polao, O. (2011) Inmunopatogenia del sida. En J. M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczer & J. M. Miro (Ed.) *Guía Práctica del Sida. Clínica, Diagnóstico y Tratamiento* (pp.23-58).
- Alfahad, T. B., & Nath, A. (2013). Update on HIV-associated neurocognitive disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(10), 387. <http://doi.org/10.1007/s11910-013-0387-7>
- American Psychiatric Association (2000). *DSM-IV-TR. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th Edition Reviewed)*. Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association (2013). *DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th Edition)*. Washington, DC: Author
- Anderson, A. M., Harezlak, J., Bharti, A., Mi, D., Taylor, M. J., Daar, E. S., ... & Singer, E. J. (2015). Plasma and cerebrospinal fluid biomarkers predict cerebral injury in HIV-infected individuals on stable combination antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 69(1), 29-35. <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0000000000000532>
- Ann, H. W., Jun, S., Shin, N. Y., Han, S., Ahn, J. Y., Ahn, M. Y., ... & Ku, N. S. (2016). Characteristics of Resting-State Functional Connectivity in HIV-Associated Neurocognitive Disorder. *PloS one*, 11(4), e0153493. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0153493>
- Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M., ... Wojna, V. E. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. <http://doi.org/10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b>
- Antonelli, L. R. V, Mahnke, Y., Hodge, J. N., Porter, B. O., Barber, D. L., DerSimonian, R., ... Sereti, I. (2010). Elevated frequencies of highly activated CD4+ T cells in HIV+ patients developing immune reconstitution inflammatory syndrome. *Blood*, 116(19), 3818–3827. <http://doi.org/10.1182/blood-2010-05-285080>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Armah, K. A., McGinnis, K., Baker, J., Gibert, C., Butt, A. A., Bryant, K. J., ... Freiberg, M. (2012). HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. *Clinical Infectious Diseases*, 55(1), 126–136. <http://doi.org/10.1093/cid/cis406>
- Bagasra, O., Lavi, E., Bobroski, L., Khalili, K., Pestaner, J. P., Tawadros, R., & Pomerantz, R. J. (1996). Cellular reservoirs of HIV-1 in the central nervous system of infected individuals: identification by the combination of in situ polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *AIDS*, 10(6), 573–585. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780811>
- Barré-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., ... Montagnier, L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science (New York, N.Y.)*, 220(4599), 868–71. <http://doi.org/10.1126/science.6189183>
- Bassel, C., Rourke, S. B., Halman, M. H., & Smith, M. Lou. (2002). Working memory performance predicts subjective cognitive complaints in HIV infection. *Neuropsychology*, 16(3), 400–10. <http://doi.org/10.1037//0894-4105.16.3.400>
- Baune, B. T., Ponath, G., Rothermundt, M., Riess, O., Funke, H., & Berger, K. (2008). Association between genetic variants of IL-1b, IL-6 and TNF-a cytokines and cognitive performance in the elderly general population of the MEMO-study. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 68–76. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.10.002>
- Bavinger, C., Bendavid, E., Niehaus, K., Olshen, R. A., Olkin, I., Sundaram, V., ... Desai, M. (2013). Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One*, 8(3), e59551. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0059551>
- Becker, J. T., Kingsley, L., Mullen, J., Cohen, B., Martin, E., Miller, E. N., ... Visscher, B. R. (2009). Vascular risk factors, HIV serostatus, and cognitive dysfunction in gay and bisexual men. *Neurology*, 73(16), 1292–1299. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bd10e7>
- Behrman-Lay, A. M., Paul, R. H., Heaps-Woodruff, J., Baker, L. M., Usher, C., & Ances, B. M. (2016). Human immunodeficiency virus has similar effects on brain

volumetrics and cognition in males and females. *Journal of NeuroVirology*, 22(1), 93–103. <http://doi.org/10.1007/s13365-015-0373-8>

Benedet Álvarez, M. J., & Alexandre, M. A. (1998). *Test de Aprendizaje Verbal España Complutense*. Madrid: TEA.

Benedict, R. H. (1997). *Brief visuospatial memory test--revised: professional manual*. PAR.

Bing, E. G., Burnam, M. a, Longshore, D., Fleishman, J. a, Sherbourne, C. D., London, a S., ... Shapiro, M. (2001). Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Archives of General Psychiatry*, 58(8), 721–8. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.58.8.721>

Bladowska, J., Knysz, B., Zimny, A., Małyszczak, K., Kołtowska, A., Szewczyk, P., ... Sęsiadek, M. J. (2014). Value of perfusion-weighted MR imaging in the assessment of early cerebral alterations in neurologically asymptomatic HIV-1-positive and HCV-positive patients. *PLoS ONE*, 9(7). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0102214>

Bloch, M., Kamminga, J., Jayewardene, A., Bailey, M., Carberry, A., Vincent, T., ... Cysique, L. A. (2016). A Screening Strategy for HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND) that Accurately Identifies Patients Requiring Neurological Review. *Clinical Infectious Diseases*, 63, ciw399. <http://doi.org/10.1093/cid/ciw399>

Bonnet, F., Amieva, H., Marquant, F., Bernard, C., Bruyand, M., Dauchy, F.-A., ... Cohort, S. C. A. (2013). Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? *AIDS (London, England)*, 27(3), 391–400. <http://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835b1019>

Bots, M. L. (2006). Carotid intima-media thickness as a surrogate marker for cardiovascular disease in intervention studies. *Current Medical Research and Opinion*, 22(11), 2181–2190. <http://doi.org/10.1185/030079906X148472>

Brabers, N. A. C. H., & Nottet, H. S. L. M. (2006). Role of the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-1 β in HIV-associated dementia. *European Journal of Clinical Investigation*. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01657.x>

Brickenkamp, R., & Cubero, N. S. (2002). *D2: test de atención*. Tea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brief, D. J., Bollinger, A. R., Vielhauer, M. J., Berger-Greenstein, J. a, Morgan, E. E., Brady, S. M., ... Keane, T. M. (2004). Understanding the interface of HIV, trauma, post-traumatic stress disorder, and substance use and its implications for health outcomes. *AIDS Care, 16 Suppl 1*(September 2013), S97-120. <http://doi.org/10.1080/09540120412301315259>
- Brown, T. T., & Qaqish, R. B. (2006). Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *Aids, 20*(17), 2165-2174. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32801022eb>
- Buch, S., Chivero, E. T., Hoare, J., Jumare, J., Nakasujja, N., Mudenda, V., ... Joseph, J. (2016). Proceedings from the NIMH symposium on “NeuroAIDS in Africa: neurological and neuropsychiatric complications of HIV” *Journal of NeuroVirology, 22*(5), 699–702. <http://doi.org/10.1007/s13365-016-0467-y>
- Burdo, T. H., Lo, J., Abbara, S., Wei, J., DeLelys, M. E., Preffer, F., ... Grinspoon, S. (2011). Soluble CD163, a novel marker of activated macrophages, is elevated and associated with noncalcified coronary plaque in HIV-infected patients. *Journal of Infectious Diseases, 204*(8), 1227–1236. <http://doi.org/10.1093/infdis/jir520>
- Burdo, T. H., Weiffenbach, A., Woods, S. P., Letendre, S., Ellis, R. J., & Williams, K. C. (2013). Elevated sCD163 in plasma but not cerebrospinal fluid is a marker of neurocognitive impairment in HIV infection. *AIDS (London, England), 27*(9), 1387–95. <http://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32836010bd>
- Butters, N., Grant, I., Haxby, J., Judd, L. L., Martin, A., McClelland, J., ... Stover, E. (1990). Assessment of AIDS-related cognitive changes: recommendations of the NIMH Workshop on Neuropsychological Assessment Approaches. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 12*(6), 963–78. <http://doi.org/10.1080/01688639008401035>
- Caniglia, E. C., Cain, L. E., Justice, A., Tate, J., Logan, R., Sabin, C., ... Olson, A. (2014). Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions. *Neurology, 83*(2), 134-141. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000564>
- Cardenal, V., Sánchez, M. P., & Ortiz-Tallo, M. (2007). *Adaptación y baremación al español del Inventario Clínico Multiaxial de Millon-III (MCMI-III)*. Madrid: Pearson

- Carey, C. L., Woods, S. P., Gonzalez, R., Conover, E., Marcotte, T. D., Grant, I., & Heaton, R. K. (2004). Predictive validity of global deficit scores in detecting neuropsychological impairment in HIV infection. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(3), 307–319. <http://doi.org/10.1080/13803390490510031>
- Carey, C. L., Woods, S. P., Rippeth, J. D., Heaton, R. K., & Grant, I. (2006). Prospective memory in HIV-1 infection. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(4), 536–48. <http://doi.org/10.1080/13803390590949494>
- Carrico, A. W., & Antoni, M. H. (2008). Effects of psychological interventions on neuroendocrine hormone regulation and immune status in HIV-positive persons: a review of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine*, 70(5), 575–584. <http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31817a5d30>
- Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L.,... Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para los test de fluencia verbal. *Neurología*, 28(1), 33-40. <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.02.010>
- Castellon, S. A., Hardy, D. J., Hinkin, C. H., Satz, P., Stenquist, P. K., van Gorp, W. G., ... Moore, L. (2006). Components of depression in HIV-1 infection: their differential relationship to neurocognitive performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(3), 420-437. <http://dx.doi.org/10.1080/13803390590935444>
- Castro, K. G., Ward, J. W., Slutsker, L., Buehler, J. W., Jaffe, H. W., Berkelman, R. L., & Curran, J. W. (1993). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Clinical Infectious Diseases*, 17(4), 802–810. <http://doi.org/10.1093/clinids/17.4.802>
- Centers for Disease Control. (1987). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Recuperado de <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/other/mmsu3601.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention (2015) HIV and Substance Use in the United States. Recuperado de. <https://www.cdc.gov/hiv/risk/substanceuse.html>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Centro Nacional de Epidemiología. (2015). Vigilancia epidemiológica del VIH/Sida en España. Actualización 30 de junio de 2015. Recuperado de https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2015.pdf
- Chang, L., Lim, A., Lau, E., & Alicata, D. (2017). Chronic Tobacco-Smoking on Psychopathological Symptoms, Impulsivity and Cognitive Deficits in HIV-Infected Individuals. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 1-13. <http://doi.org/10.1007/s11481-017-9728-7>
- Cherner, M., Letendre, S., Heaton, R. K., Durelle, J., Marquie-Beck, J., Gragg, B., & Grant, I. (2005). Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. *Neurology*, 64(8), 1343–1347. <http://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158328.26897.0D>
- Chow, J. Y., Konda, K. A., Calvo, G. M., Klausner, J. D., & Cáceres, C. F. (2017). Demographics, Behaviors, and Sexual Health Characteristics of High Risk Men Who Have Sex With Men and Transgender Women Who Use Social Media to Meet Sex Partners in Lima, Peru. *Sexually Transmitted Diseases*, 44(3), 143-148. <http://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000566>
- Clifford, D. B. (2017). HIV-associated neurocognitive disorder. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 30(1), 117-122. <http://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000328>
- Clifford, D. B., Mitike, M. T., Mekonnen, Y., Zhang, J., Zenebe, G., Melaku, Z., ... Evans, S. (2007). Neurological evaluation of untreated human immunodeficiency virus infected adults in Ethiopia. *Journal of Neurovirology*, 13(1), 67–72. <http://doi.org/10.1080/13550280601169837>
- Cohen, M., Deamant, C., Barkan, S., Richardson, J., Young, M., Holman, S., ... Melnick, S. (2000). Domestic violence and childhood sexual abuse in HIV-infected women and women at risk for HIV. *American Journal of Public Health*, 90(4), 560–565. <http://doi.org/10.2105/AJPH.90.4.560>
- Cohen, M. S., Chen, Y. Q., McCauley, M., Gamble, T., Hosseinipour, M. C., Kumarasamy, N., ... Fleming, T. R. (2016). Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *New England Journal of Medicine*, 375(9), 830–839. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1600693>

- Cohen, R. A., de la Monte, S., Gongvatana, A., Ombao, H., Gonzalez, B., Devlin, K. N., ... Tashima, K. T. (2011). Plasma cytokine concentrations associated with HIV/hepatitis C coinfection are related to attention, executive and psychomotor functioning. *Journal of Neuroimmunology*, 233(1–2), 204–210. <http://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.11.006>
- Cresswell, F., Waters, L., Briggs, E., Fox, J., Harbottle, J., Hawkins, D., ... Fisher, M. (2016). UK guideline for the use of HIV Post-Exposure Prophylaxis Following Sexual Exposure, 2015. *International Journal of STD & AIDS*, 0(0), 1–26. <http://doi.org/10.1177/0956462416641813>
- Culbertson, W. C., & Zillmer, E. (2001). *Tower of London-Drexel University (TOLDX)*. Multi-Health Systems.
- Cysique, L. A., Deutsch, R., Atkinson, J. H., Young, C., Marcotte, T. D., Dawson, L., ... Heaton, R. K. (2007). Incident major depression does not affect neuropsychological functioning in HIV-infected men. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 13(1), 1–11. <http://doi.org/10.1017/S1355617707070026>
- Cysique, L. A., Maruff, P., & Brew, B. J. (2004). Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus–infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: A combined study of two cohorts. *Journal of NeuroVirology*, 10, 350–357. <http://doi.org/10.1080/13550280490521078>
- Cysique, L. A., Vaida, F., Letendre, S., Gibson, S., Cherner, M., Woods, S. P., ... Ellis, R. J. (2009). Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*, 73(5), 342–348. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ab2b3b>
- Dawes, S., & Grant, I. (2007). Neurocognitive assessment of persons with HIV disease. *Handbook of Clinical Neurology*. [http://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)85007-X](http://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)85007-X)
- Dawes, S., Suarez, P., Casey, C. Y., Cherner, M., Marcotte, T. D., Letendre, S., ... Heaton, R. K. (2008). Variable patterns of neuropsychological performance in HIV-

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 infection. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(6), 613–26.
<http://doi.org/10.1080/13803390701565225>
- De Clercq, E. (1995). Antiviral therapy for human immunodeficiency virus infections. *Clinical Microbiology Reviews*.
- Deeks, SG; Lewin, SR; Havlir, D. (2013). The End of AIDS: HIV Infection as a Chronic Disease. *Lancet*, 382(9903), 1525–1533. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61809-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61809-7)
- Dik, M. G., Jonker, C., Hack, C. E., Smit, J. H., Comijs, H. C., & Eikelenboom, P. (2005). Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons. *Neurology*, 64(8), 1371–1377.
<http://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158281.08946.68>
- Dingle, G., & Oei, T. (1997). Is alcohol a cofactor of HIV and AIDS? Evidence from immunological and behavioral studies. *Psychological Bulletin*, 122(1), 56–71.
<http://doi.org/10.1037/0033-2909.122.1.56>
- D'Arminio, A., Sabin, C. A., Phillips, A. N., Reiss, P., Weber, R., Kirk, O., ... Writing Committee of the D:A:D: Study Group. (2004). Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS (London, England)*, 18(13), 1811–7.
<http://doi.org/10.1097/00002030-200409030-00010>
- Ellis, R. J., Badiee, J., Vaida, F., Letendre, S., Heaton, R. K., Clifford, D., ... Grant, I. (2011). CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *Aids*, 25(14), 1747–1751.
<http://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32834a40cd>
- Ellis, R. J., Calero, P., & Stockin, M. D. (2009). HIV infection and the central nervous system: A primer. *Neuropsychology Review*. <http://doi.org/10.1007/s11065-009-9094-1>
- Everall, I., Vaida, F., Khanlou, N., Lazzaretto, D., Achim, C., Letendre, S., ... Masliah, E. (2009). Cliniconeuropathologic correlates of human immunodeficiency virus in the era of antiretroviral therapy. *Journal of Neurovirology*, 15(5-6), 360–70.
<http://doi.org/10.3109/13550280903131915>

- Fabbiani, M., Ciccarelli, N., Tana, M., Farina, S., Baldonero, E., Di Cristo, V., ... Di Giambenedetto, S. (2013). Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness are associated with lower cognitive performance in HIV-infected patients. *HIV Medicine*, 14(3), 136–144. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2012.01044.x>
- Falutz, J. (2011). HIV infection, body composition changes and related metabolic complications: contributing factors and evolving management strategies. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 14(3), 255-260. <http://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283457a8f>
- Fauci, A. S., & Morens, D. M. (2012). The Perpetual Challenge of Infectious Diseases. *New England Journal of Medicine*, 366(5), 454–461. <http://doi.org/10.1056/NEJMra1108296>
- Fialho, R. M., Pereira, M., Mendonça, N., & Ouakinin, S. (2013). Depressive symptoms and neurocognitive performance among HIV-infected women. *Women & Health*, 53(2), 117–34. <http://doi.org/10.1080/03630242.2013.767301>
- Fishman, M., Lyketsos, C. G., & Treisman, G. (1996). Mood disorders in HIV infection. *International Review of Psychiatry*, 8(2-3), 267–276. <http://doi.org/10.3109/09540269609046311>
- Foley, J., Ettenhofer, M., Wright, M. J., Siddiqi, I., Choi, M., Thames, A. D., ... Hinkin, C. H. (2010). Neurocognitive functioning in HIV-1 infection: effects of cerebrovascular risk factors and age. *The Clinical Neuropsychologist*, 24(2), 265–85. <http://doi.org/10.1080/13854040903482830>
- Francés, R., González-Navajas, J. M., Zapater, P., Muñoz, C., Caño, R., Pascual, S., ... Such, J. (2007). Translocation of bacterial DNA from Gram-positive microorganisms is associated with a species-specific inflammatory response in serum and ascitic fluid of patients with cirrhosis. *Clinical and Experimental Immunology*, 150(2), 230–237. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03494.x>
- Freiberg, M. S., Chang, C.-C. H., Kuller, L. H., Skanderson, M., Lowy, E., Kraemer, K. L., ... Justice, A. C. (2013). HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Internal Medicine*, 173(8), 614–22. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.3728>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- .Gallego, L., Barreiro, P., & Lopez-Ibor, J. J. (2011). Diagnosis and clinical features of major neuropsychiatric disorders in HIV infection. *AIDS Reviews*, *13*(3), 171–179.
- Gallo, R. C., Sarin, P. S., Gelmann, E. P., Robert-Guroff, M., Richardson, E., Kalyanaraman, V. S., ... Popovic, M. (1983). Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science (New York, N.Y.)*, *220*(4599), 865–7. <http://doi.org/10.1126/science.6601823>
- Galvan, F. H., Burnam, M. A., & Bing, E. G. (2003). Co-occurring Psychiatric Symptoms and Drug Dependence or Heavy Drinking Among HIV-Positive People. *Journal of Psychoactive Drugs*, *35*(sup1), 153–160. <http://doi.org/10.1080/02791072.2003.10400510>.
- Gandhi, N., Saiyed, Z. M., Napuri, J., Samikkannu, T., Reddy, P. V. B., Agudelo, M., ... Nair, M. P. N. (2010). Interactive role of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) clade-specific Tat protein and cocaine in blood-brain barrier dysfunction: implications for HIV-1-associated neurocognitive disorder. *Journal of Neurovirology*, *16*(4), 294–305. <http://doi.org/10.3109/13550284.2010.499891>
- Giulian, D., Vaca, K., & Noonan, C. A. (1990). Secretion of neurotoxins by mononuclear phagocytes infected with HIV-1. *Science*, *250*(4987), 1593-1597.
- Giunti, D., Borsellino, G., Benelli, R., Marchese, M., Capello, E., Valle, M. T., ... Uccelli, A. (2003). Phenotypic and functional analysis of T cells homing into the CSF of subjects with inflammatory diseases of the CNS. *Journal of Leukocyte Biology*, *73*(5), 584–590. <http://doi.org/10.1189/jlb.1202598>
- Gongvatana, A., Harezlak, J., Buchthal, S., Daar, E., Schifitto, G., Campbell, T., ... Navia, B. (2013). Progressive cerebral injury in the setting of chronic HIV infection and antiretroviral therapy. *Journal of NeuroVirology*, *19*(3), 209–218. <http://doi.org/10.1007/s13365-013-0162-1>
- González-Baeza, A., Carvajal, F., Bayón, C., Pérez-Valero, I., Estébanez, M., Bernardino, J. I., ... Arribas, J. R. (2014). Pattern of neurocognitive function in patients receiving boosted protease inhibitor monotherapy: A detailed neuropsychological study. *Journal of NeuroVirology*, *20*(4), 362–370. <http://doi.org/10.1007/s13365-014-0251-9>

- Gonzalez, E., Rovin, B. H., Sen, L., Cooke, G., Dhanda, R., Mummidi, S., ... Ahuja, S. K. (2002). HIV-1 infection and AIDS dementia are influenced by a mutant MCP-1 allele linked to increased monocyte infiltration of tissues and MCP-1 levels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(21), 13795–13800. <http://doi.org/10.1073/pnas.202357499>
- Gore-Felton, C., & Koopman, C. (2008). Behavioral mediation of the relationship between psychosocial factors and HIV disease progression. *Psychosomatic Medicine*, 70(5), 569–74. <http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318177353e>
- Grant, I., Franklin, D. R., Deutsch, R., Woods, S. P., Vaida, F., Ellis, R. J., ... Heaton, R. K. (2014). Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*, 82(23), 2055–2062. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000492>
- Grant, I., Heaton, R. K., Marcotte, T. D., Mindt, M. R., Sadek, J., Moore, D. J., ... Grant, I. (2008). Neurocognitive disturbances in HIV. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 20(1), 33–47. <http://doi.org/10.1080/09540260701877894>
- Greene, K., Frey, L. R., & Darlega, V. J. (2002). Interpersonalizing AIDS: Attending to the personal and social relationships of individuals living with HIV and/or AIDS. *Journal of Social and Personal Relationships*, 19(1), 5–17. <http://doi.org/10.1177/0265407502191001>.
- Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS). (2014). Documento de consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (enero 2013). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 32(1), 37-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.03.005>
- Guha, A., Brier, M. R., Ortega, M., Westerhaus, E., Nelson, B., & Ances, B. M. (2016). Topographies of Cortical and Subcortical Volume Loss in HIV and Aging in the cART Era. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 73(4), 374-383. <http://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001111>
- Guinan, M. (1982). Epidemiologic Aspects of the Current Outbreak of Kaposi's Sarcoma and Opportunistic Infections. *New England Journal of Medicine*, 306(4), 246.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hammond, E. R., Crum, R. M., Treisman, G. J., Mehta, S. H., Marra, C. M., Clifford, D. B., ... McArthur, J. C. (2014). The cerebrospinal fluid HIV risk score for assessing central nervous system activity in persons with HIV. *American Journal of Epidemiology*, *180*(3), 297–307. <http://doi.org/10.1093/aje/kwu098>
- Hardy, D. J., & Hinkin, C. H. (2002). Reaction time slowing in adults with HIV: Results of a meta-analysis using brinley plots. *Brain and Cognition*, *50*(1), 25–34. [http://doi.org/10.1016/S0278-2626\(02\)00007-6](http://doi.org/10.1016/S0278-2626(02)00007-6)
- Haverkos, H. W., & Curran, J. W. (1982). The current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections. *CA: a cancer journal for clinicians*, *32*(6), 330-339.
- Heaton, R. K., Clifford, D. B., Franklin, D. R., Woods, S. P., Ake, C., Vaida, F., ... Grant, I. (2010). HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: Charter Study. *Neurology*, *75*(23), 2087–2096. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318200d727>
- Heaton, R. K., Cysique, L. A., Jin, H., Shi, C., Yu, X., Letendre, S., ... Wu, Z. (2008). Neurobehavioral effects of human immunodeficiency virus infection among former plasma donors in rural China. *Journal of Neurovirology*, *14*(6), 536–49. <http://doi.org/10.1080/13550280802378880>
- Heaton, R. K., Franklin, D. R., Ellis, R. J., McCutchan, J. A., Letendre, S. L., LeBlanc, S., ... Grant, I. (2011). HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: Differences in rates, nature, and predictors. *Journal of NeuroVirology*, *17*(1), 3–16. <http://doi.org/10.1007/s13365-010-0006-1>
- Hestad, K. A., Menon, J. A., Silalukey-Ngoma, M., Franklin Jr., D. R., Imasiku, M. L., Kalima, K., & Heaton, R. K. (2012). Sex differences in neuropsychological performance as an effect of human immunodeficiency virus infection: A pilot study in Zambia, Africa. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *200*(4), 336–342. <http://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31824cc225>
- Hoenigl, M., Oliveira, M. F. de, Pérez-Santiago, J., Zhang, Y., Morris, S., McCutchan, A. J., ... Gianella, S. (2016). (1→3)-β-D-Glucan Levels Correlate With Neurocognitive Functioning in HIV-Infected Persons on Suppressive Antiretroviral Therapy: A Cohort Study. *Medicine*, *95*(11), e3162. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000003162>

- Hong, S., & Banks, W. A. (2015). Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications. *Brain, behavior, and immunity*, 45, 1-12. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.10.008>
- Hunt, P. W., Martin, J. N., Sinclair, E., Bredt, B., Hagos, E., Lampiris, H., & Deeks, S. G. (2003). T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 187(10), 1534-1543. <http://doi.org/10.1086/374786>
- Instrument, L. (2002). *Grooved Pegboard test user instructions*. Lafayette: Lafayette Instrument.
- Ironson, G., Balbin, E., Stuetzle, R., Fletcher, M., O'Cleirigh, C., Laurenceau, J., ... Solomon, G. (2005). Dispositional optimism and the mechanisms by which it predicts slower disease progression in HIV: proactive behavior, avoidant coping, and depression. *International Journal of Behavioral Medicine*, 12(2), 86–97. <http://doi.org/10.1207/s15327558ijbm1202>.
- Ironson, G., O'Cleirigh, C., Fletcher, M. A., Laurenceau, J. P., Balbin, E., Klimas, N., ... Solomon, G. (2005). Psychosocial factors predict CD4 and viral load change in men and women with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral treatment. *Psychosomatic Medicine*, 67(6), 1013–1021. <http://doi.org/10.1097/01.psy.0000188569.58998.c8>.
- Iudicello, J. E., Woods, S. P., Deutsch, R., Grant, I., & HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. (2012). Combined effects of aging and HIV infection on semantic verbal fluency: a view of the cortical hypothesis through the lens of clustering and switching. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(5), 476-488. <http://doi.org/10.1080/13803395.2011.651103>
- Iudicello, J. E., Woods, S. P., Weber, E., Dawson, M. S., Scott, J. C., Carey, C. L., ... & HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. (2008). Cognitive mechanisms of switching in HIV-associated category fluency deficits. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(7), 797-804. <http://doi.org/10.1080/13803390701779578>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jacobsberg, L., Frances, A., & Perry, S. (1995). Axis II diagnoses among volunteers for HIV testing and counseling. *American Journal of Psychiatry*, *152*(8), 1222–1224.
- Janssen, R. S., Cornblath, D. R., Epstein, L. G., & Foa, R. P. (1991). Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology* (*41*), 778 -85
- Janssen, R. S., Cornblath, D. R., Epstein, L. G., McArthur, J., & Price, R. W. (1989). Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the nervous system Report from the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology*, *39*(1), 119-122.
- Jayadev, S., & Garden, G. A. (2009). Host and viral factors influencing the pathogenesis of HIV-associated neurocognitive disorders. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. <http://doi.org/10.1007/s11481-009-9154-6>
- Jespersen, S., Pedersen, K. K., Anesten, B., Zetterberg, H., Fuchs, D., Gisslén, M., ... Nielsen, S. D. (2016). Soluble CD14 in cerebrospinal fluid is associated with markers of inflammation and axonal damage in untreated HIV-infected patients: a retrospective cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*, *16*(1), 176. <http://doi.org/10.1186/s12879-016-1510-6>
- Jin, H., Hurliaux, E., Loughran, E., Packer, T., & Raymond, H. F. (2014). Differences in HIV risk behaviors among people who inject drugs by gender and sexual orientation, San Francisco, 2012. *Drug Alcohol Dependence*, *145*, 180–184. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.10.015>
- Johnson, J. G., Williams, J. B., Rabkin, J. G., Goetz, R. R., & Remien, R. H. (1995). Axis I psychiatric symptoms associated with HIV infection and personality disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *152*(4), 551–554. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7694903>
- Kahouadji, Y., Dumurgier, J., Sellier, P., Lapalus, P., Delcey, V., Bergmann, J., ... Paquet, C. (2013). Cognitive function after several years of antiretroviral therapy with stable central nervous system penetration score. *HIV Medicine*, *14*(5), 311–315. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2012.01052.x>

- Kamat, A., Lyons, J. L., Misra, V., Uno, H., Morgello, S., Singer, E. J., & Gabuzda, D. (2012). Monocyte activation markers in cerebrospinal fluid associated with impaired neurocognitive testing in advanced HIV infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, *60*(3), 234. <http://doi.org/10.1097/QAI.0b013e318256f3bc>
- Klatt, N. R., Funderburg, N. T., & Brechley, J. M. (2013). Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. *Trends in microbiology*, *21*(1), 6-13. <http://doi.org/10.1016/j.tim.2012.09.001>
- Kresina, T. F., Flexner, C. W., Sinclair, J., Correia, M. A., Stapleton, J. T., Adeniyi-Jones, S., ... Cheever, L. W. (2002). Alcohol use and HIV pharmacotherapy. *AIDS research and human retroviruses*, *18*(11), 757-770. <http://doi.org/10.1089/08892220260139495>
- Kuller, L. H., Tracy, R., Bellosso, W., De Wit, S., Drummond, F., Lane, H. C., ... Neaton, J. D. (2008). Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Medicine*, *5*(10), 1496–1508. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050203>
- Kwobah, E., Epstein, S., Mwangi, A., Litzelman, D., & Atwoli, L. (2017). Prevalence of psychiatric morbidity in a community sample in Western Kenya. *BMC psychiatry*, *17*(1), 30. <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-017-1202-9>
- Latkin, C. A., Curry, A. D., Hua, W., & Davey, M. A. (2007). Direct and indirect associations of neighborhood disorder with drug use and high-risk sexual partners. *American journal of preventive medicine*, *32*(6), S234-S241. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2007.02.023>
- Letendre, S., FitzSimons, C., Ellis, R., Clifford, D., Collier, A. C., Gelman, B., ... & Grant, I. (2010, February). Correlates of CSF viral loads in 1221 volunteers of the CHARTER cohort. In *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections* (Vol. 172).
- Letendre, S. L., Lanier, E. R., & McCutchan, J. A. (1999). Cerebrospinal fluid β chemokine concentrations in neurocognitively impaired individuals infected with human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Infectious Diseases*, *180*(2), 310-319. <http://doi.org/10.1086/314866>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Letendre, S., Marquie-Beck, J., Capparelli, E., Best, B., Clifford, D., Collier, A. C., ... CHARTER Group. (2008). Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Archives of Neurology*, 65(1), 65–70. <http://doi.org/10.1001/archneurol.2007.31>
- Letendre, S. L., McCutchan, J. A., Childers, M. E., Woods, S. P., Lazzaretto, D., Heaton, R. K., ... Ellis, R. J. (2004). Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Annals of Neurology*, 56(3), 416–423. <http://doi.org/10.1002/ana.20198>
- Levine, A. J., Hinkin, C. H., Castellon, S. A., Mason, K. I., Lam, M. N., Perkins, A., ... Hardy, D. J. (2005). Variations in patterns of highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence. *AIDS and Behavior*, 9(3), 355–362. <http://doi.org/10.1007/s10461-005-9009-y>
- Lewthwaite, P., & Wilkins, E. (2009). Natural history of HIV/AIDS. *Medicine*. <http://doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.04.015>
- Lima, V. D., Geller, J., Bangsberg, D. R., Patterson, T. L., Daniel, M., Kerr, T., ... Hogg, R. S. (2007). The effect of adherence on the association between depressive symptoms and mortality among HIV-infected individuals first initiating HAART. *AIDS (London, England)*, 21(9), 1175–83. <http://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32811ebf57>
- Lin, K., Taylor, M. J., Heaton, R., Franklin, D., Jernigan, T., Fennema-Notestine, C., ... CHARTER group. (2011). Effects of traumatic brain injury on cognitive functioning and cerebral metabolites in HIV-infected individuals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(3), 326–34. <http://doi.org/10.1080/13803395.2010.518140>
- Lopes, M., Olfson, M., Rabkin, J., Hasin, D. S., Alegría, A. A., Lin, K.-H., ... Blanco, C. (2012). Gender, HIV status, and psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(3), 384–91. <http://doi.org/10.4088/JCP.10m06304>
- Lovejoy, T. I., & Suhr, J. A. (2009). The relationship between neuropsychological functioning and HAART adherence in HIV-positive adults: A systematic review. *Journal of Behavioral Medicine*, 32(5), 389–405. <http://doi.org/10.1007/s10865-009-9212-9>

- Lucas, G. M., Ross, M. J., Stock, P. G., Shlipak, M. G., Wyatt, C. M., Gupta, S. K., ... Lennox, J. L. (2014). Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 59(9), 96-138. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu617>
- MacQuarrie, T. W., González, M., Pando, A. C., & Cubero, N. S. (1982). *Test de aptitudes mecánicas: manual*. Tea.
- Maj, M., D'Elia, L., Satz, P., Janssen, R., Zaudig, M., Uchiyama, C., ... & Chervinsky, A. (1993). Evaluation of two new neuropsychological tests designed to minimize cultural bias in the assessment of HIV-1 seropositive persons: a WHO study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 8(2), 123-135. <http://dx.doi.org/10.1093/arclin/8.2.123>
- Manda, K. R., Banerjee, A., Banks, W. a, & Ercal, N. (2011). Highly active antiretroviral therapy drug combination induces oxidative stress and mitochondrial dysfunction in immortalized human blood-brain barrier endothelial cells. *Free Radical Biology & Medicine*, 50(7), 801–810. <http://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.029>
- Marcus, J. L., Leyden, W. a, Chao, C. R., Chow, F. C., Horberg, M. a, Hurley, L. B., ... Silverberg, M. J. (2014). HIV infection and incidence of ischemic stroke. *AIDS (London, England)*, 28(13), 1911–9. <http://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000352>
- Marin-Webb, V., Jessen, H., Kopp, U., Jessen, A. B., & Hahn, K. (2016). Validation of the International HIV Dementia Scale as a Screening Tool for HIV-Associated Neurocognitive Disorders in a German-Speaking HIV Outpatient Clinic. *PloS one*, 11(12), e0168225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168225>
- McArthur, J. C., Brew, B. J., & Nath, A. (2005). Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurology*. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70165-4](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70165-4)
- McArthur, J. C., Hoover, D. R., Bacellar, H., Miller, E. N., Cohen, B. A., Becker, J. T., ... Jacobson, L. P. (1993). Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*, 43, 2245–2252. <http://doi.org/10.1212/WNL.43.11.2245>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- McCutchan, J. A., Marquie-Beck, J. A., FitzSimons, C. A., Letendre, S. L., Ellis, R. J., Heaton, R. K., ... Grant, I. (2012). Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive disorder. *Neurology*, 78(7), 485–492. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182478d64>
- McGuire, J. L., Gill, A. J., Douglas, S. D., & Kolson, D. L. (2015). Central and peripheral markers of neurodegeneration and monocyte activation in HIV-associated neurocognitive disorders. *Journal of neurovirology*, 21(4), 439-448. <http://doi.org/10.1007/s13365-015-0333-3>
- McLaughlin, J.-A., Miller, P., & Warwick, H. (1996). Deliberate self-harm in adolescents: hopelessness, depression, problems and problem-solving. *Journal of Adolescence*, 19, 523–532. <http://doi.org/10.1006/jado.1996.0051>.
- McManus, H., Li, P. C. K., Nolan, D., Bloch, M., Kiertiburanakul, S., Choi, J. Y., ... & Brew, B. J. (2011). Does use of antiretroviral therapy regimens with high central nervous system penetration improve survival in HIV-infected adults? *HIV medicine*, 12(10), 610-619. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2011.00938.x>
- Medina, M., Barbosa, C., Sánchez-Merino, V. & Yuste, E. (2011) El virus de la inmunodeficiencia humana: agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. En J. M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczar & J. M. Miro (Eds.) *Guía Práctica del Sida. Clínica, Diagnóstico y Tratamiento* (pp. 27-42).
- Meucci, O., Fatatis, A., Simen, A. A., & Miller, R. J. (2000). Expression of CX3CR1 chemokine receptors on neurons and their role in neuronal survival. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(14), 8075–80. <http://doi.org/10.1073/pnas.090017497>
- Miguez-Burbano, M. J., Burbano, X., Ashkin, D., Pitchenik, A., Allan, R., Pineda, L., ... Shor-Posner, G. (2003). Impact of tobacco use on the development of opportunistic respiratory infections in HIV seropositive patients on antiretroviral therapy. *Addiction Biology*, 8(1), 39–43. <http://doi.org/10.1080/1355621031000069864>
- Milanini, B., Catella, S., Perkovich, B., Esmaeili-Firidouni, P., Wendelken, L., Paul, R., ... Valcour, V. (2017). Psychiatric symptom burden in older people living with HIV with and without cognitive impairment: the UCSF HIV over 60 cohort study. *AIDS care*, 1-8. <http://dx.doi.org/10.1080/09540121.2017.1281877>

- Millon, T., Millon, C., Davis, R., & Grossman, S. (2009). *MCMI-III: Millon Clinical Multiaxial Inventory*. Pearson.
- Mind Exchange Working Group. (2012). Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clinical Infectious Diseases*, *56*(7), 1004-1017. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis975>
- Mohammed, H., Kieltyka, L., Richardson-Alston, G., Magnus, M., Fawal, H., Vermund, S. H., ... Kissinger, P. (2004). Adherence to HAART among HIV-infected persons in rural Louisiana. *AIDS Patient Care and STDs*, *18*(5), 289–96. <http://doi.org/10.1089/108729104323076025>
- Moore, D. J., Arce, M., Moseley, S., McCutchan, J. A., Marquie-Beck, J., Franklin, D. R., ... Grant, I. (2011). Family history of dementia predicts worse neuropsychological functioning among HIV-infected persons. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *23*(3), 316–23. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.23.3.316>
- Mukerji, S. S., Locascio, J. J., Misra, V., Lorenz, D. R., Holman, A., Dutta, A., ... & Gabuzda, D. (2016). Lipid Profiles and APOE4 Allele Impact Midlife Cognitive Decline in HIV-Infected Men on Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, *63*(8), 1130–1139. <http://doi.org/10.1093/cid/ciw495>
- Muñoz-Moreno, J. A., Perez-Alvarez, N., Munoz-Murillo, A., Prats, A., Garolera, M., Jurado, M. A., ... Clotet, B. (2014). Classification models for neurocognitive impairment in HIV infection based on demographic and clinical variables. *PLoS One*, *9*(9), e107625. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0107625>
- Muratori, C., Mangino, G., Affabris, E., & Federico, M. (2010). Astrocytes contacting HIV-1-infected macrophages increase the release of CCL2 in response to the HIV-1-dependent enhancement of membrane-associated TNF α in macrophages. *GLIA*, *58*(16), 1893–1904. <http://doi.org/10.1002/glia.21059>
- Murphy, D. A., Durako, S. J., Moscicki, A. B., Vermund, S. H., Ma, Y., Schwarz, D. F., & Muenz, L. R. (2001). No change in health risk behaviors over time among HIV infected adolescents in care: role of psychological distress. *The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*,

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

29(3 Suppl), 57–63. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1054-139X\(01\)00287-7](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1054-139X(01)00287-7)

Nakagawa, F., May, M., & Phillips, A. (2013). Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 26(1), 17–25. <http://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32835ba6b1>

Nakasujja, N., Skolasky, R. L., Musisi, S., Allebeck, P., Robertson, K., Ronald, A., ... Sacktor, N. (2010). Depression symptoms and cognitive function among individuals with advanced HIV infection initiating HAART in Uganda. *BMC Psychiatry*, 10, 44. <http://doi.org/10.1186/1471-244X-10-44>

Nasi, M., De Biasi, S., Gibellini, L., Bianchini, E., Pecorini, S., Bacca, V., ... Cossarizza, A. (2016). Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clinical and Experimental Immunology*, 187, 44-52. <http://doi.org/10.1111/cei.12814>

Neuhaus, J., Jacobs, D. R., Baker, J. V., Calmy, A., Duprez, D., La Rosa, A., ... Shlipak, M. G. (2010). Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *Journal of Infectious Diseases*, 201(12), 1788-1795. <http://doi.org/10.1086/652749>

Nguyen, M. L., Farrell, K. J., & Gunthel, C. J. (2010). Non-AIDS-defining malignancies in patients with HIV in the HAART era. *Current Infectious Disease Reports*. <http://doi.org/10.1007/s11908-009-0075-6>

Nisida, I. V., Nisida, A. C., & Pinotti, J. A. (1996). HIV transmission (sexuality, blood, semen, placenta). *Archives of AIDS Research*, 10(1–2), 29–39.

ONUSIDA, (s/f) Principales resultados globales “30 años del SIDA: las Naciones Unidas en la encrucijada”. Recuperado de http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/restores/AIDS30_KEY_FINDINGS_es.pdf

ONUSIDA, (2015) El sida en cifras 2015. Recuperado de http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/restores/AIDS30_KEY_FINDINGS_es.pdf

Palella Jr., F. J., Delaney, K. M., Moorman, A. C., Loveless, M. O., Fuhrer, J., Satten, G. A., ... Holmberg, S. D. (1998). Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *New England Journal of Medicine*, 338(13), 853–860. <http://doi.org/10.1056/NEJM199803263381301>

Panel de Expertos de GeSIDA y Plan Nacional Sobre el Sida. (2013). Consensus Statement by GeSIDA/National AIDS Plan Secretariat on antiretroviral treatment in adults infected by the human immunodeficiency virus (Updated January 2013). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31(9), 602 e1-602 e98. <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.009>

Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., ... & Barquero, M. S. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical ...*, 24(August), 395–411. <http://doi.org/10.1093/arclin/acp042>

Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana, M., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., ... & Antúnez, C. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 413-429. <http://doi.org/10.1093/arclin/acp043>

Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., ... Blesa, R. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): norms for verbal Span, visuospatial Span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 321–341. <http://doi.org/10.1093/arclin/acp038>

Perez-Valero, I., Gonzalez-Baeza, A., Estebanez, M., Monge, S., Montes-Ramirez, M. L., Bayon, C., ... Arribas, J. R. (2014). A prospective cohort study of neurocognitive function in aviremic HIV-infected patients treated with 1 or 3 antiretrovirals. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59(11), 1627–1634. <http://doi.org/10.1093/cid/ciu640>

Pérez-Valero, I., González-Baeza, A., Estébanez, M., Montes-Ramírez, M. L., Bayón, C., Pulido, F., ... Arribas, J. R. (2013). Neurocognitive Impairment in Patients

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Treated with Protease Inhibitor Monotherapy or Triple Drug Antiretroviral Therapy. *PLoS ONE*, 8(7). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0069493>

Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M. J., Adalsteinsson, E., & Sullivan, E. V. (2007). Diffusion tensor imaging with quantitative fibre tracking in HIV infection and alcoholism comorbidity: Synergistic white matter damage. *Brain*, 130(1), 48–64. <http://doi.org/10.1093/brain/awl242>

Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M. J., Rohlfing, T., Adalsteinsson, E., Kemper, C. A., Deresinski, S., & Sullivan, E. V. (2006). Contribution of alcoholism to brain dysmorphology in HIV infection: Effects on the ventricles and corpus callosum. *NeuroImage*, 33(1), 239–251. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.052>

Plan Nacional sobre el Sida; S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología; Centro Nacional de Epidemiología & ISCIII (2016). *Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida*. Madrid.

Pinheiro, C. A. T., Souza, L. D. D. M., Motta, J. V. D. S., Kelbert, E. F., Martins, C. D. S. R., Souza, M. S. D., ... & Pinheiro, R. T. (2016). Aging, neurocognitive impairment and adherence to antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 20(6), 599-604. <http://doi.org/016/j.bjid.2016.09.006>

Power, C., McArthur, J. C., Nath, A., Wehrly, K., Mayne, M., Nishio, J., ... Chesebro, B. (1998). Neuronal death induced by brain-derived human immunodeficiency virus type 1 envelope genes differs between demented and nondemented AIDS patients. *Journal of Virology*, 72(11), 9045–9053. Recuperado de <http://jvi.asm.org/content/72/11/9045.short>

Rabin, L. A., Barr, W. B., & Burton, L. A. (2005). Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(1), 33-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acn.2004.02.005>

Rasmussen, L. D., May, M. T., Kronborg, G., Larsen, C. S., Pedersen, C., Gerstoft, J., & Obel, N. (2015). Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-

based cohort study. *The Lancet HIV*, 2(7), 288-98.
[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00077-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00077-6)

Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Arnone, G., Pantieri, G., Cocci, C., ... Mariani, E. (2003). The clock-drawing test in elderly Italian community dwellers: Associations with sociodemographic status and risk factors for vascular cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 16(4), 287–295.
<http://doi.org/10.1159/000072815>

Raz, N., & Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
<http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.07.001>

Reed, G. M., Kemeny, M. E., Taylor, S. E., & Visscher, B. R. (1999). Negative HIV-specific expectancies and AIDS-related bereavement as predictors of symptom onset in asymptomatic HIV-positive gay men. *Health Psychology : Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 18(4), 354–363. <http://doi.org/10.1037/0278-6133.18.4.354>

Reed, G. M., Kemeny, M. E., Taylor, S. E., Wang, H. Y., & Visscher, B. R. (1994). Realistic acceptance as a predictor of decreased survival time in gay men with AIDS. *Health Psychology : Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 13(4), 299–307. <http://doi.org/10.1037/0278-6133.13.4.299>

Reger, M., Welsh, R., Razani, J., Martin, D. J., & Boone, K. B. (2002). A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 8(3), 410–424.
<http://doi.org/10.1017/S1355617702813212>

Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test: Manual for administration and scoring*. Reitan Neuropsychology Laboratory.

Reus Bañuls, S., Portilla Sogorb, J., Sanchez-Paya, J., Boix Martínez, V., Giner Oncina, L., Frances, R., ... Gimeno Gascón, A. (2014). Asociación entre marcadores inflamatorios y traslocación bacteriana en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral. *Medicina Clínica*, 142(2), 47–52. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.044>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Robertson, K. R., Smurzynski, M., Parsons, T. D., Wu, K., Bosch, R. J., Wu, J., ... Ellis, R. J. (2007). The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *Aids*, *21*(14), 1915-1921. <http://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32828e4e27>
- Rodkjaer, L., Sodemann, M., Ostergaard, L., & Lomborg, K. (2011). Disclosure decisions: HIV-positive persons coping with disease-related stressors. *Qualitative Health Research*, *21*(9), 1249–59. <http://doi.org/10.1177/1049732311405803>
- Rognoni, T., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Calvo, L., ... & Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para las pruebas Stroop Color-Word Interference Test y Tower of London-Drexel University. *Neurología*, *28*(2), 73–80. <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.02.009>
- Ross, R. (1986). The Pathogenesis of Atherosclerosis — An Update. *New England Journal of Medicine*, *10*(314), 488–500. <http://doi.org/10.1056/NEJM198602203140806>
- Rubin, L. H., Pyra, M., Cook, J. A., Weber, K. M., Cohen, M. H., Martin, E., ... Alden, C. (2016). Post-traumatic stress is associated with verbal learning, memory, and psychomotor speed in HIV-infected and HIV-uninfected women. *Journal of neurovirology*, *22*(2), 159-169. <http://dx.doi.org/10.1007/s13365-015-0380-9>
- Ryom, L., Mocroft, A., Kirk, O., Worm, S. W., Kamara, D. A., Reiss, P., ... Lundgren, J. D. (2013). Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: The D:A:D Study a. *Journal of Infectious Diseases*, *207*(9), 1359–1369. <http://doi.org/10.1093/infdis/jit043>
- Safren, S. a, Reisner, S. L., Herrick, A., Mimiaga, M. J., & Stall, R. D. (2010). Mental health and HIV risk in men who have sex with men. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, *55* Suppl 2(Suppl 2), S74–S77. <http://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181fbc939>
- Samet, J. H., Horton, N. J., Meli, S., Freedberg, K. A., & Palepu, A. (2004). Alcohol consumption and antiretroviral adherence among HIV-infected persons with alcohol problems. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *28*(4), 572-577. <http://doi.org/10.1097/01.ALC.0000122103.74491.78>

- Samet, J. H., Horton, N. J., Traphagen, E. T., Lyon, S. M., & Freedberg, K. A. (2003). Alcohol consumption and HIV disease progression: are they related? *Alcoholism, 30 Clinical and Experimental Research*, 27(5), 862–7. <http://doi.org/10.1097/01.ALC.0000065438.80967.56>
- Sandler, N. G., Wand, H., Roque, A., Law, M., Nason, M. C., Nixon, D. E., ... Douek, D. C. (2011). Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *Journal of Infectious Diseases*, 203(6), 780–790. <http://doi.org/10.1093/infdis/jiq118>
- Sartori, A. C., Vance, D. E., Slater, L. Z., & Crowe, M. (2012). The impact of inflammation on cognitive function in older adults: implications for healthcare practice and research. *The Journal of Neuroscience Nursing: Journal of the American Association of Neuroscience Nurses*, 44(4), 206–17. <http://doi.org/10.1097/JNN.0b013e3182527690>
- Sattler, F. R., He, J., Letendre, S., Wilson, C., Sanders, C., Heaton, R., ... McCutchan, J. A. (2015). Abdominal obesity contributes to neurocognitive impairment in HIV-infected patients with increased inflammation and immune activation. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 68(3), 281–8. <http://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000458>
- Scale, W. D. W. A. I. (2008). (WAIS-IV). *Administration and scoring manual*. San Antonio, TX, USA: The Psychological Corporation.
- Scherzer, R., Estrella, M., Li, Y., Choi, A. I., Deeks, S. G., Grunfeld, C., & Shlipak, M. G. (2012). Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS (London, England)*, 26(7), 867–75. <http://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328351f68f>
- Schneiderman, N., Antoni, M. H., Saab, P. G., & Ironson, G. (2001). Health psychology: psychosocial and biobehavioral aspects of chronic disease management. *Annual Review of Psychology*, 52, 555–580. <http://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.555>
- Schouten, J., Cinque, P., Gisslen, M., Reiss, P., & Portegies, P. (2011). HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS*, 25(5), 561–575. <http://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283437f9a>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schouten, J., Su, T., Wit, F. W., Kootstra, N. A., Caan, M. W. A., Geurtsen, G. J., ... Reiss, P. (2016). Determinants of reduced cognitive performance in HIV-1-infected middle-aged men on combination antiretroviral therapy. *Aids*, (November 2015), 1. <http://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001017>
- Schouten, J., Wit, F. W., Stolte, I. G., Kootstra, N., van der Valk, M., Geerlings, S. G., ... AGEHIV Cohort Study Group (2014). Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 59(12), 1787-1797. <http://doi.org/10.1093/cid/ciu701>
- Schuster, R., Bornovalova, M., & Hunt, E. (2012). The Influence of Depression on the Progression of HIV: Direct and Indirect Effects. *Behavior Modification*, 36(2), 123–145. <http://doi.org/10.1177/0145445511425231>
- Sedó, M., de Paula, J. J., & Malloy-Diniz, L. F. (2007). Test de los cinco dígitos. Madrid: TEA Ediciones.
- Seider, T. R., Luo, X., Gongvatana, A., Devlin, K. N., de la Monte, S. M., Chasman, J. D., ... Cohen, R. A. (2014). Verbal memory declines more rapidly with age in HIV infected versus uninfected adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(4), 356–67. <http://doi.org/10.1080/13803395.2014.892061>
- (SEIP), G. de E. de la S. del P. N. S. el S. (SPNS) Sociedad E. de P. (SEP) Grupo de E. de S. (GESIDA) Sociedad E. de I. P. (2016). Documento de consenso sobre las alteraciones psiquiátricas y psicológicas en adultos y niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 34(1), 53.e1-53.e14. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.07.018>
- Serrano-Villar, S., Gutierrez, F., Miralles, C., Berenguer, J., Rivero, A., Martinez, E., & Moreno, S. (2016). Human Immunodeficiency Virus as a Chronic Disease: Evaluation and Management of Nonacquired Immune Deficiency Syndrome-Defining Conditions. *Open Forum Infectious Diseases*, 3(2), ofw097. <http://doi.org/10.1093/ofid/ofw097>
- Sevigny, J. J., Albert, S. M., McDermott, M. P., Schifitto, G., McArthur, J. C., Sacktor, N., ... Palumbo, D. (2007). An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV

infection. *Archives of Neurology*, 64(1), 97-102.
<http://dx.doi.org/10.1001/archneur.64.1.97>

Shapshak, P., Kanguane, P., Fujimura, R. K., Commins, D., Chiappelli, F., Singer, E., ... Sinnott, J. T. (2011). Editorial NeuroAIDS review. *Aids*, 25(2), 123–141.
<http://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328340fd42>

Sherr, L., Nagra, N., Kulubya, G., Catalan, J., Clucas, C., & Harding, R. (2011). HIV infection associated post-traumatic stress disorder and post-traumatic growth - A systematic review. *Psychology, Health & Medicine*, 16(5), 612–629.
<http://doi.org/10.1080/13548506.2011.579991>

Shrestha, R., Weikum, D., Copenhaver, M., & Altice, F. L. (2016). The influence of neurocognitive impairment, depression, and alcohol use disorders on health-related quality of life among incarcerated, HIV-infected, opioid dependent Malaysian men: A moderated mediation analysis. *AIDS and Behavior*, 21(4), 1070-1081. <http://doi.org/10.1007/s10461-016-1526-3>

Simioni, S., Cavassini, M., Annoni, J.-M., Rimbault Abraham, A., Bourquin, I., Schiffer, V., ... Du Pasquier, R. A. (2010). Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS (London, England)*, 24(9), 1243–50.
<http://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283354a7b>

Smith, C., Sabin, C. a, Lundgren, J. D., Thiebaut, R., Weber, R., Law, M., ... Worm, S. W. (2010). Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS (London, England)*, 24(10), 1537–48.
<http://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833a0918>

Somsouk, M., Estes, J. D., Deleage, C., Dunham, R. M., Albright, R., Inadomi, J. M., ... Hunt, P. W. (2015). Gut epithelial barrier and systemic inflammation during chronic HIV infection. *AIDS (London, England)*, 29(1), 43–51.
<http://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000511>

Su, T., Wit, F. W., Caan, M. W., Schouten, J., Prins, M., Geurtsen, G. J., ... & Portegies, P. (2016). White matter hyperintensities in relation to cognition in HIV-infected men with sustained suppressed viral load on combination antiretroviral therapy. *Aids*, 30(15), 2329-2339.
<http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000001133>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Such, J., Francés, R., Muñoz, C., Zapater, P., Casellas, J. a, Cifuentes, A., ... Pérez-Mateo, M. (2002). Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 36(1), 135–41. <http://doi.org/10.1053/jhep.2002.33715>
- Szczech, L. A., Gange, S. J., Van Der Horst, C., Bartlett, J. A., Young, M., Cohen, M. H., ... & Svetkey, L. P. (2002). Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney international*, 61(1), 195-202. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00094.x>
- Tamayo, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., ... Peña-Casanova, J. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas span verbal, span visuoespacial, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test y Symbol Digit Modalities Test. *Neurologia*, 27(6), 319–329. <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.020>
- Tegger, M. K., Crane, H. M., Tapia, K. a, Uldall, K. K., Holte, S. E., & Kitahata, M. M. (2008). The effect of mental illness, substance use, and treatment for depression on the initiation of highly active antiretroviral therapy among HIV-infected individuals. *AIDS Patient Care and STDs*, 22(3), 233–243. <http://doi.org/10.1089/apc.2007.0092>
- Tesoriero, J. M., Gieryic, S. M., Carrascal, A., & Lavigne, H. E. (2010). Smoking among HIV positive New Yorkers: Prevalence, frequency, and opportunities for cessation. *AIDS and Behavior*, 14(4), 824–835. <http://doi.org/10.1007/s10461-008-9449-2>
- Thai, T. T., Jones, M. K., Harris, L. M., & Heard, R. C. (2017). The association between symptoms of mental disorders and health risk behaviours in Vietnamese HIV positive outpatients: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 17(1), 250. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-017-4162-6>
- Thompson, P. M., & Jahanshad, N. (2015). Novel neuroimaging methods to understand how hiv affects the brain. *Current HIV/AIDS Reports*, 12(2), 289-298. <http://doi.org/10.1007/s11904-015-0268-6>

- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of clinical neuropsychology*, 19(2), 203-214. [http://dx.doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00039-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8)
- Treviño, A., de Mendoza, C., González-Lahoz, J. & Soriano V. Diagnóstico de Laboratorio de la infección por VIH-1 (2011) Inmunopatogenia del sida. En J. M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczar & J. M. Miro (Eds.) *Guía Práctica del Sida. Clínica, Diagnóstico y Tratamiento* (pp.59-75).
- Tully, S., Cojocar, M., & Bauch, C. T. (2015). Sexual behavior, risk perception, and HIV transmission can respond to HIV antiviral drugs and vaccines through multiple pathways. *Scientific reports*, 5. <http://doi.org/10.1038/srep15411>
- Urmacher, C., Myskowski, P., Ochoa Jr, M., Kris, M., & Safai, B. (1982). Outbreak of Kaposi's sarcoma with cytomegalovirus infection in young homosexual men. *The American Journal of Medicine*, 72(4), 569–575.
- Valcour, V. G., Ananworanich, J., Agsalda, M., Sailasuta, N., Chalermchai, T., Schuetz, A., ... Shiramizu, B. (2013). HIV DNA Reservoir Increases Risk for Cognitive Disorders in cART-Naïve Patients. *PLoS ONE*, 8(7). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0070164>
- Valcour, V., Shikuma, C., Shiramizu, B., Watters, M., Poff, P., Selnes, O. A., ... Sacktor, N. (2004). Age, apolipoprotein E4, and the risk of HIV dementia: The Hawaii Aging with HIV Cohort. In *Journal of Neuroimmunology* (Vol. 157, pp. 197–202). <http://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2004.08.029>
- Van Dalen, Y. W., Blokhuis, C., Cohen, S., Ter Stege, J. A., Teunissen, C. E., Kuhle, J., ... & Majoie, C. B. (2016). Neurometabolite Alterations Associated With Cognitive Performance in Perinatally HIV-Infected Children. *Medicine*, 95(12). <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000003093>
- Vera, J. H., Guo, Q., Cole, J. H., Boasso, A., Greathead, L., Kelleher, P., ... Winston, A. (2016). Neuroinflammation in treated HIV-positive individuals: A TSPO PET study. *Neurology*, 86(15), 1425–1432. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002485>
- Vives, N., Folch, C. & Casabona, J. Epidemiología de la infección por VIH/sida. Mecanismos de transmisión y prevención de la infección por VIH. En J. M. Gatell,

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- B. Clotet, D. Podzamczar & J. M. Miro (Eds.) *Guía Práctica del Sida. Clínica, Diagnóstico y Tratamiento* (pp.139-54).
- Walsh, J. G., Reinke, S. N., Mamik, M. K., McKenzie, B. A., Maingat, F., Branton, W. G., ... Power, C. (2014). Rapid inflammasome activation in microglia contributes to brain disease in HIV/AIDS. *Retrovirology*, 11(1), 35. <http://doi.org/10.1186/1742-4690-11-35>
- Wang, H., Wolock, T. M., Carter, A., Nguyen, G., Kyu, H. H., Gakidou, E., ... Murray, C. J. L. (2016). Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2015: the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet HIV*, 3(8), e361–e387. [http://doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30087-X](http://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30087-X)
- Wang, T., Yi, R., Green, L. A., Chelvanambi, S., Seimetz, M., & Clauss, M. (2015). Increased cardiovascular disease risk in the HIV-positive population on ART: potential role of HIV-Nef and Tat. *Cardiovascular Pathology*, 24(5), 279–282. <http://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.07.001>
- Warriner, A. H., Mugavero, M., & Overton, E. T. (2014). Bone alterations associated with HIV. *Current HIV/AIDS Reports*, 11(3), 233–240. <http://doi.org/10.1007/s11904-014-0216-x>
- Weber, R., Ruppik, M., Rickenbach, M., Spoerri, A., Furrer, H., Battegay, M., ... & Swiss HIV Cohort Study (SHCS) (2013). Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV medicine*, 14(4), 195-207. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2012.01051>
- Whetten, K., Reif, S., Whetten, R., & Murphy-McMillan, L. K. (2008). Trauma, mental health, distrust, and stigma among HIV-positive persons: implications for effective care. *Psychosomatic Medicine*, 70(5), 531–538. <http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31817749dc>
- Whitney, J. B., Lim, S. Y., & Wainberg, M. A. (2011). Evolutionary mechanisms of retroviral persistence. *AIDS Reviews*, 13(4), 234-239.
- Winston, A., Arenas-Pinto, A., Stöhr, W., Fisher, M., Orkin, C. M., Aderogba, K., ... Paton, N. I. (2013). Neurocognitive Function in HIV Infected Patients on Antiretroviral Therapy. *PLoS ONE*, 8(4). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0061949>

- Woods, S. P., Moore, D. J., Weber, E., & Grant, I. (2009). Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychology review*, 19(2), 152-168. <http://doi.org/10.1007/s11065-009-9102-5>
- Wright, C. B., Sacco, R. L., Rundek, T. R., Delman, J. B., Rabbani, L. E., & Elkind, M. S. V. (2006). Interleukin-6 is associated with cognitive function: The Northern Manhattan Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 15(1), 34–38. <http://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.08.009>
- Yaffe, K., Lindquist, K., Penninx, B. W., Simonsick, E. M., Pahor, M., Kritchevsky, S., ... Harris, T. (2003). Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology*, 61(1), 76–80. <http://doi.org/10.1212/01.WNL.0000073620.42047.D7>
- Yilmaz, A., Yiannoutsos, C. T., Fuchs, D., Price, R. W., Crozier, K., Hagberg, L., ... & Gisslén, M. (2013). Cerebrospinal fluid neopterin decay characteristics after initiation of antiretroviral therapy. *Journal of neuroinflammation*, 10(1), 62.
- Yilmaz, A., Yiannoutsos, C. T., Fuchs, D., Price, R. W., Crozier, K., Hagberg, L., ... Gisslén, M. (2013). Cerebrospinal fluid neopterin decay characteristics after initiation of antiretroviral therapy. *Journal of Neuroinflammation*, 10(1), 62. <http://doi.org/10.1186/1742-2094-10-62>
- Young, B., Dao, C. N., Buchacz, K., Baker, R., Brooks, J. T., & HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. (2011). Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000–2006. *Clinical Infectious Diseases*, 52(8):1061-8 <http://doi.org/10.1093/cid/ciq242>

ANEXOS



Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante



(Ref. CEIC PI2013/25)

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante, en su sesión del día 26 de Noviembre de 2014, y una vez estudiada la documentación presentada por el **Dr. Sergio Reus Bañuls**, Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **"Estudio de la asociación de traslocación bacteriana e inflamación persistentes en el tiempo con aterosclerosis y síndrome neurocognitivo en pacientes VIH con buen control virológico"**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste, lo firma en Alicante con fecha uno de diciembre de dos mil catorce.

Fdo. Mayte Domenech Varón
Secretaria del CEIC

Hoja de Información al participante y Hoja de consentimiento informado por escrito

TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio de la asociación de traslocación bacteriana e inflamación persistentes en el tiempo con aterosclerosis y síndrome neurocognitivo en pacientes VIH con buen control virológico

Hoja de información para el participante

Naturaleza y finalidad del estudio:

Este impreso contiene una explicación completa del estudio al que se le invita a participar y el consentimiento que deberá firmar si decide participar. Le pedimos que participe en el estudio que se va a realizar en la Unidad de Infecciosas con el objetivo de evaluar si los pacientes con infección por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral (TAR) presentan traslocación bacteriana e inflamación persistentes en el tiempo, y en ese caso si aumenta el riesgo de presentar aterosclerosis y síntomas neurocognitivos.

Aproximadamente el 25% de los pacientes con infección por VIH que reciben TAR, presenta un fenómeno denominado **traslocación bacteriana** consistente en el paso de bacterias (o partes de ellas) desde el intestino a la sangre, lo que provocaría **inflamación**. Los efectos de este fenómeno sobre el organismo están por determinar, pero se han implicado en la aparición de diversos problemas que son más frecuentes en el paciente con infección VIH que en la población general. Entre ellos se encuentran la aterosclerosis y los síntomas neurológicos o psiquiátricos, que son el objeto de este estudio.

La **aterosclerosis** es una enfermedad asociada al envejecimiento y cuya aparición se ve favorecida por determinados factores como el tabaquismo, hipertensión, dislipemia, diabetes y el propio VIH. Consiste en el engrosamiento de las paredes de las arterias, y cuando es severo puede llegar a dificultar el paso de sangre. El método más preciso en la práctica clínica para conocer la presencia de aterosclerosis es el estudio mediante **ecografía de la carótida** (una arteria del cuello).

Los síntomas neurológicos o psiquiátricos que presentan con frecuencia los pacientes con infección por VIH sin otras complicaciones se denominan "**síndrome neuropsiquiátrico asociado al VIH**" (HAND en inglés). La aparición de este síndrome, como ocurre con la aterosclerosis, podría estar relacionada con la presencia de inflamación en la sangre. La forma de diagnosticarlo es mediante la realización de una serie de test o cuestionarios por parte de un psicólogo experimentado.

No es de esperar que los estudios analíticos realizados influyan en el manejo de la infección por el VIH, que será tratada de manera convencional por su médico habitual según las recomendaciones científicas del momento. Por el contrario, los hallazgos de la ecografía carotídea podrían conducir a la realización de otras pruebas diagnósticas o incluso de alguna recomendación terapéutica por parte de su médico habitual si lo cree oportuno.

Procedimientos:

Una vez firmado el consentimiento se le realizará una entrevista y se revisará su historia clínica para obtener información relacionada con su enfermedad. En caso de que usted cumpla todos los criterios para participar en el estudio, se procederá a su inclusión en el mismo.

El estudio tiene una duración de 1 año y los controles analíticos, que se realizarán cada 4 meses aproximadamente, coincidirán con sus revisiones habituales.

En la primera visita, con la misma punción de la analítica habitual pedida por su médico (hemograma, bioquímica, carga viral de VIH, linfocitos CD4+), se obtendrán 5 ml más de sangre para la determinación de marcadores de traslocación bacteriana e inflamación. Este mismo estudio se repetirá cada 4 meses, siendo la última determinación 8 meses después de la primera. La sangre extraída no se utilizará para otros propósitos distintos a los referidos en este documento sin su consentimiento.

En la primera visita también se programará la realización de una ecografía de la carótida para valorar la aterosclerosis, y un estudio neuropsicológico para detectar alteraciones neuropsiquiátricas asociadas al VIH.

La **ecografía** es una prueba inocua, sin riesgos para usted, no dolorosa, y que será realizada por un neurólogo experto en su realización, en aproximadamente 10-15 minutos.

En el **estudio neuropsicológico**, una psicóloga experta le realizará una serie de test psicológicos que valorarán la atención, memoria, velocidad de procesamiento de la información, lenguaje y actividad motora. Lo hará en un ambiente tranquilo que le permita concentrarse. La duración será aproximadamente de 1 hora.

Duración esperada del estudio: 1 año.

Número de pacientes que se espera que participen: 81 personas aproximadamente.

Posibles efectos secundarios, riesgos, molestias: mínimos, los derivados de la extracción sanguínea (hematoma y dolor en el lugar de la punción).

Nota adicional

El facultativo que le atiende le permitirá realizar todas las observaciones y le aclarará todas las dudas que se plantee informándole con un lenguaje claro y sencillo. Puede ponerse en contacto con el responsable del estudio, el Dr. Reus, en el teléfono 965913575.

La decisión de participar en este estudio es **voluntaria**. Puede decidir no participar o abandonar el estudio en cualquier momento. No perderá ningún beneficio a los que de otro modo tendría derecho. Su decisión no afectará a su atención médica futura. Los datos del estudio son **confidenciales** y los nombres de los participantes no aparecerán en ninguna información o publicación de los datos del estudio, cumpliendo con lo establecido en la ley 15/1999 de protección de datos de carácter personal. Su participación en el estudio será tratada con la misma confidencialidad que su documentación clínica, y sólo tendrán acceso a ellos los investigadores del estudio.

El estudio, que ha sido aprobado por el Comité de Ética del hospital, se realizará respetando los principios de la declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica.

Hoja de consentimiento informado por escrito

TÍTULO DEL ESTUDIO:

Yo, *(nombre y apellidos en MAYUSCULAS)*

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.
He hablado con *(nombre del investigador)*

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Consiento que los datos clínicos referentes a mi enfermedad sean almacenados en un fichero cuya información podrá ser manejada exclusivamente para fines científicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y recibo una copia de este impreso de consentimiento firmado.

PACIENTE *(debe firmar y fechar este impreso de su puño y letra)*

Firma: _____

Fecha: _____

INVESTIGADOR

Firma: _____

Fecha: _____