

Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico

Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC)



UNIVERSIDAD DE GRANADA 2019

Programa de Doctorado en Psicología

**Factores asociados al rendimiento neuropsicológico y su
repercusión en la funcionalidad diaria en personas con
VIH**

Doctoranda: **Amalia García Torres**

Dirección: **Dra. Esperanza Vergara Moragues**

Dr. Miguel Pérez García

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Amalia García Torres
ISBN: 978-84-1306-435-2
URI: <http://hdl.handle.net/10481/59554>

A mis padres

“Nada en la vida debe temerse, solo debe ser entendida. Ahora es el momento de comprender más para que podamos temer menos”

Marie Curie

Agradecimientos

Esta Tesis ha sido producto del esfuerzo de muchas personas a las que he tenido la suerte de tener a mi alrededor, más cerca o más lejos físicamente, y a las que me gustaría agradecer haber contribuido a que esto haya sido posible.

En primer lugar a mi directora y a mi director. A la Dr. Esperanza Vergara por su constante apoyo, por creer profesionalmente en mí, por su paciencia, por haberme transmitido tantas cosas, tanto en lo profesional como en lo personal, por ser un ejemplo y por su amistad durante tantos años. Al Dr. Miguel Pérez, por su disponibilidad, sencillez y cercanía, su continuo optimismo y por haberme enseñado tanto de Neuropsicología.

En segundo lugar, a todos los pacientes que han participado en los estudios: pacientes del Hogar Gerasa y del Hospital de Puerto Real en Cádiz, y de Hogar 20 en Granada. Sin ellos no hubiera sido posible este proyecto. Gracias por haberme enseñado tantas cosas, pero la más importante es que a pesar de que la vida ponga las cosas muy difíciles se puede seguir sonriendo.

Este trabajo tampoco podría haberse llevado a cabo sin los profesionales que me han acompañado estos años y me han apoyado en todo. Especialmente el Dr. Antonio Vergara, con el que tuve la suerte de trabajar un año en la Unidad de enfermedades infecciosas del Hospital de Puerto Real y actualmente en Gerasa, gracias por haberme enseñado tanto sobre el VIH, pero sobre todo gracias por transmitirme tu gran humanidad en el trato con los pacientes, y por confiar en mí profesionalmente. También mi agradecimiento al resto de su equipo, el Dr. Alberto Romero, la Dra. Patricia Jimenez, Mari Ángeles y Magui.

También mi agradecimiento a todas y todos los que forman parte del Hogar Gerasa: equipo terapéutico, Dr. Antonio Bascuñana, Hijas de la Caridad y resto de profesionales y

pacientes, por haber conseguido entre todos que seamos una familia y que esto sea mucho más que un trabajo, una causa por la que luchar día a día.

Gracias a Nono Vergara por ser el mejor de mis compañeros y sobre todo mi amigo. Por estar ahí siempre para todo, tanto en los buenos como en los malos momentos. Por haberme acompañado en este camino, haciéndolo más fácil.

Hay otros profesionales cuya colaboración y esfuerzo han sido muy importantes para este proyecto, especialmente Alejandro González Andrade, con el que da gusto poder trabajar, por su profesionalidad y entusiasmo en la investigación. Y a Adolfo Piñón por su optimismo y su lucha constante por mejorar la vida de las personas. A ambos, gracias de corazón por haber colaborado conmigo pero sobre todo por ser tan buenas personas.

Y a las amigas y amigos que me han acompañado y alentado durante este tiempo, desde la distancia o en Cádiz, especialmente a Marian, por su amistad y haber tenido la suerte de reencontrarme con ella.

Agradecimiento también a las personas que me han ayudado con los detalles de última hora, como la maquetación, cuando todo iba a contrarreloj, sobre todo a mi padre y a mi tía Flori.

Y por supuesto a mi familia, especialmente a mis padres, por su apoyo incondicional y su confianza en mí. Por haberme animado en los momentos difíciles y poder contar con ellos siempre.

ÍNDICE

ÍNDICE

Abreviaturas	2
RESUMEN	4
I. INTRODUCCIÓN	10
Capítulo 1. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	12
1. Características fundamentales de la infección por VIH.....	14
1.1. Evolución.....	14
1.2. Vías de transmisión.....	18
1.3. Diagnóstico.....	20
1.4. Tratamiento.....	21
2. Epidemiología.....	23
3. Situación del VIH en la actualidad: en busca de una mejor calidad de vida.....	26
3.1. Factores relacionados con el tratamiento farmacológico y cuidados básicos de la enfermedad.....	26
3.2. Factores que van a incidir en el desarrollo de la enfermedad.....	27
3.2.1. Drogodependencia.....	27
3.2.2. Envejecimiento.....	28
3.2.3. Trastornos psiquiátricos y aspectos psicológicos.....	29
3.2.4. Alteraciones cognitivas.....	30
Capítulo 2. Rendimiento neuropsicológico en personas con VIH	32
1. Afectación cognitiva en VIH y clasificación de las alteraciones cognitivas asociadas al VIH (HAND).....	34
2. Prevalencia de las alteraciones cognitivas asociadas al VIH (HAND).....	39
3. Diagnóstico y factores de riesgo de HAND.....	41
4. Evaluación neuropsicológica.....	47
5. Alteraciones cognitivas y consumo de sustancias en personas con VIH.....	51

Capítulo 3. Factores relacionados con el rendimiento neuropsicológico en personas con VIH.....	54
1. Calidad de vida en personas con VIH.....	56
2. Queja cognitiva subjetiva en personas con VIH.....	59
3. Funcionalidad diaria en personas con VIH.....	61
4. Variables médicas y psiquiátricas en personas con VIH.....	62
4.1. Variables médicas.....	62
4.2. Variables psiquiátricas.....	63
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE LA TESIS.....	66
Capítulo 4. Justificación y objetivos.....	68
1. Justificación.....	70
2. Objetivos e hipótesis.....	71
III. MEMORIA DE TRABAJOS.....	78
Capítulo 5. Alteraciones neuropsicológicas en pacientes con VIH e historia previa de consumo de sustancias. Un estudio preliminar.....	80
1. Introducción.....	82
2. Método.....	85
2.1 Participantes.....	85
2.2 Instrumentos.....	87
2.3 Procedimiento.....	88
2.4 Diseño.....	89
3. Resultados.....	89
4. Discusión.....	93
Capítulo 6. Objective memory as an indicator of functional impairment in native Spanish-speaking patients with HIV infection.....	100
1. Introduction.....	102
2. Material and methods.....	103
2.1. Design and participants.....	103
2.2. Measurement and instruments.....	104

2.3. Data analysis.....	105
3. Results.....	106
4. Discussion.....	112
Capítulo 7. Assessment of the executive functions as a measure of the impairments of the everyday functioning in people with HIV	116
1. Introduction.....	118
2. Methods.....	122
2.1. Design.....	122
2.2. Participants.....	122
2.3. Measurements and instruments.....	123
2.4. Data analysis.....	125
3. Results.....	126
3.1. Descriptive analysis and sample characteristics.....	126
3.2. Association between health, sociodemographic, everyday functioning, and executive functioning variables.....	128
3.3. Prediction of everyday functioning.....	130
4. Discussion.....	132
 IV. DISCUSIÓN GENERAL, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS.....	138
Capítulo 8. Discusión general, conclusiones y perspectivas futuras.....	140
1. Discusión general.....	142
1.1. Implicaciones clínicas.....	147
2. Conclusiones.....	148
3. Perspectivas futuras.....	149
 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	152
 ANEXOS.....	182

Abreviaturas

- **ABVD:** actividades básicas de la vida diaria
- **AIVD:** actividades instrumentales de la vida diaria
- **ANI:** *Asymptomatic Neurocognitive Impairment* (trastorno cognitivo asintomático asociado al VIH)
- **CD4:** linfocitos T CD4
- **CDC:** *Centers for Disease Control and Prevention* (Centros para el control y la prevención de enfermedades)
- **FDT:** *Five Digit Test* (Test de los cinco dígitos)
- **FFEE:** funciones ejecutivas
- **HAD:** *HIV-Associated Dementia* (demencia asociada al VIH)
- **HADS:** *Hospital Anxiety and Depression Scale* (Escala Hospitalaria de ansiedad y depresión)
- **HAND:** *HIV-associated neurocognitive disorder* (alteraciones cognitivas asociadas al VIH)
- **HSH:** hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres
- **MND:** *Mild Neurocognitive Disorder* (trastorno cognitivo leve asociado al VIH)
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **SIDA:** síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- **SNC:** sistema nervioso central
- **TARGA:** tratamiento antirretroviral de gran actividad
- **TAVEC:** Test de aprendizaje verbal España Complutense
- **TMT-B:** *Trail Making Test Part B*
- **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana

RESUMEN

Aunque la aparición de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA), han reducido de forma notable las alteraciones cognitivas graves asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Heaton et al., 2010), las alteraciones cognitivas leves continúan siendo muy frecuentes en esta población (Saloner & Cysique, 2017). Las consecuencias que estos déficits tienen sobre la vida de estas personas son muy importantes, causando un deterioro en su calidad de vida (Cooper, Clatworthy, Harding & Whetham, 2017) y en su funcionalidad diaria (Heaton et al., 2011; Scott et al., 2011). Aunque existe un consenso entre los expertos sobre las áreas neuropsicológicas más afectadas en estos pacientes (Antinori et al., 2007), el perfil de afectación cognitiva es heterogéneo, y la magnitud y la gravedad de las alteraciones cognitivas en las personas con VIH van a depender de muchos factores, entre otros, de las variables médicas relacionadas con la enfermedad y de las comorbilidades (Chan, Hellmuth, Spudich & Valcour, 2016; Rosenthal & Tyor, 2019). Una de las comorbilidades que con más frecuencia se asocia al VIH es el consumo actual o previo de sustancias psicoactivas, el cual puede agravar el posible deterioro cognitivo que el paciente presente (Skalski, Towe, Sikkema & Meade, 2018; Woods et al., 2016). Detectar los déficits cognitivos lo antes posible, va a ser fundamental para poder mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

El objetivo general de esta Tesis Doctoral es profundizar sobre los factores asociados al rendimiento neuropsicológico y analizar su repercusión en la funcionalidad diaria en personas con VIH.

La presente Tesis consta de ocho capítulos estructurados como se muestra a continuación: a) Introducción (capítulos 1, 2 y 3); Justificación y objetivos de la Tesis (capítulo 4); c) Memoria de trabajos (capítulos 5, 6 y 7), y d) Discusión general, conclusiones y perspectivas futuras (capítulo 8).

El primer apartado se compone de la introducción teórica de esta Tesis. En el capítulo 1 se exponen las características generales del VIH y la evolución de la enfermedad desde los inicios de la epidemia hasta la actualidad, así como los datos epidemiológicos y la situación del VIH en el momento presente. En el capítulo 2 se abordan los trastornos neurocognitivos en personas con VIH, se describe la clasificación actual de las alteraciones cognitivas en VIH, sus manifestaciones clínicas, prevalencia, diagnóstico y factores de riesgo, así como las características fundamentales de la evaluación neuropsicológica en estos pacientes. Por último, se analiza el consumo de drogas y su relación con las alteraciones cognitivas en población VIH. En el tercer capítulo de la introducción, se describen y analizan distintos factores relacionados con el rendimiento neuropsicológico de las personas con VIH: calidad de vida, queja cognitiva subjetiva, funcionalidad diaria y variables médicas y psiquiátricas.

El segundo apartado lo compone el capítulo 4, que incluye la justificación, los objetivos de la Tesis Doctoral (general y específicos) y las principales hipótesis de los estudios incluidos en la Tesis.

El tercer apartado lo componen tres capítulos (capítulos 5, 6 y 7), que incluyen cada uno de los estudios empíricos que forman parte de esta Tesis. En el primer estudio (capítulo 5), se analizan las alteraciones cognitivas en un grupo de pacientes con VIH e historia previa de consumo de sustancias, para lo cual se comparan dos grupos de pacientes ex drogodependientes, uno con VIH y el otro seronegativo. Los resultados mostraron mayor afectación neuropsicológica en todas las áreas cognitivas del grupo con VIH. En el segundo estudio (capítulo 6), se analizó el perfil neuropsicológico en el dominio cognitivo memoria de un grupo de pacientes con VIH, y su posible relación con distintas variables clínicas de relevancia. Los resultados mostraron que tanto los procesos de memoria a corto plazo como a largo plazo se encontraban alterados,

mientras que el reconocimiento se encontraba preservado. Además, encontramos que cuando a las variables médicas relacionadas con el VIH, se le sumaban los síntomas psiquiátricos y la queja cognitiva subjetiva, nuestro modelo predecía el rendimiento de los pacientes en reconocimiento. En el tercer estudio (capítulo 7), se analizó el rendimiento neuropsicológico en funciones ejecutivas (FFEE) de un grupo de pacientes con VIH, siguiendo el modelo de Miyake et al. (2000), el cual incluye tres procesos: cambio entre tareas, actualización o memoria de trabajo y procesos inhibitorios, para analizar si existía relación entre los tres procesos ejecutivos que incluye el modelo y la funcionalidad diaria de los pacientes. Nuestros resultados mostraron que los pacientes con VIH presentaban un rendimiento inferior al de sus grupos normativos de referencia en los tres procesos de FFEE evaluados. Sin embargo, este deterioro era más marcado en el proceso de cambio entre tareas. Por otro lado, encontramos que los tres procesos evaluados permitieron predecir el rendimiento de los pacientes en las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), mientras que no en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), siendo el predictor más potente el cambio entre tareas. Todos estos resultados nos muestran la importancia de estudiar las alteraciones cognitivas de las personas con VIH, analizando tanto las variables relacionadas con ellas como las repercusiones que como consecuencia de ellas pueden existir en la vida diaria de estos pacientes.

El apartado final lo compone el capítulo 8, que incluye la discusión general, las conclusiones y las perspectivas futuras, con los hallazgos principales que se han encontrado en los estudios de esta Tesis Doctoral y sus implicaciones clínicas.

I. INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1

EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

1. Características fundamentales de la infección por el VIH

1.1. Evolución

El VIH fue identificado en el año 1983 por el doctor Luc Montagnier y su equipo del Instituto Pasteur de París. Se trataba de un lentivirus de la familia de los retrovirus (Barré-Sinoussi et al., 1983). Los primeros casos de la enfermedad se describieron en junio de 1981 en Estados Unidos en un grupo de varones homosexuales. Estos pacientes padecían una neumonía producida por *Pneumocystis carinii* y sarcoma de Kaposi, y además presentaban un importante deterioro progresivo de su sistema inmune (Hymes et al., 1981). Un año más tarde, aparecen otros casos en personas que padecían hemofilia y en un grupo de haitianos. Tras estos primeros casos, aparecieron otros similares en distintos países, siendo éste el inicio de la epidemia del VIH (Centers for Disease Control and Prevention, 1982).

La epidemia del VIH, ha sido uno de los principales problemas de salud pública de las últimas décadas a nivel mundial. En los primeros años, el VIH era desconocido, temido e intratable. En pocos años, la infección se convirtió en una pandemia. El virus comenzó a expandirse de forma muy rápida, de tal modo que, en 1985 la epidemia ya había alcanzado a todas las regiones del mundo. Sin embargo, no es hasta ese mismo año cuando se desarrolla la primera prueba de detección del virus, denominada ELISA (Roberts, 1994). Así, en los últimos 38 años se ha recorrido un largo camino en el que se han conseguido avances muy importantes, tanto en el conocimiento y tratamiento, como en la prevención de la enfermedad.

El VIH parasita fundamentalmente las células del sistema inmunológico, más concretamente los linfocitos T CD4, destruyéndolos o impidiendo que cumplan su función. Los linfocitos T CD4 son un subgrupo de linfocitos que tienen un papel muy

importante en establecer y maximizar las capacidades de defensa del sistema inmunitario. De hecho, uno de los dos parámetros más utilizados para medir el grado de inmunodeficiencia en la infección es el recuento de linfocitos T CD4. El otro parámetro es la carga viral, que mide la cuantificación del ARN viral en plasma o suero. Estos dos marcadores biológicos combinados, se han mostrado como marcadores eficaces en el pronóstico de la enfermedad (Lackner, Lederman & Rodriguez, 2012).

Una vez que tiene lugar la entrada del virus en el organismo, se inicia una infección en la que pueden identificarse distintas fases o estadios evolutivos relativamente bien definidos. Pese a que existe una gran variabilidad interindividual en el progreso de la enfermedad, la historia natural de la infección se divide en tres etapas: la fase aguda o primoinfección, la fase crónica, y una fase final. A continuación, se describen cada una de ellas (Podzamczar, Miró, Mallolas & Clotet, 2019):

- **Primoinfección o fase aguda:** se inicia en el momento del contagio. Se caracteriza por altos niveles de viremia, donde el virus infecta no solo a las células expuestas inicialmente sino también a los ganglios linfáticos. Dura de dos a seis semanas, y aunque un porcentaje importante de personas que contraen el virus son asintomáticos, entre el 40 y el 80% de los casos de contagios presentan manifestaciones clínicas. A menudo los síntomas clínicos son similares a los de otras infecciones víricas agudas: fiebre, malestar muscular, inflamación de los ganglios, sudoración nocturna y náuseas y vómitos. Esta etapa acaba cuando aparecen los anticuerpos como respuesta inmunológica celular contra el virus.
- **Fase crónica:** en esta fase el portador es asintomático. Se caracteriza por niveles de linfocitos T CD4 relativamente estables, aunque con tendencia a disminuir de forma progresiva. En esta etapa el virus se multiplica de forma incesante. Los

pacientes no presentan síntomas debido a que el sistema inmune tiene la capacidad de regenerar las células destruidas. Esta fase tiene una duración media de diez años. La persistencia de carga viral en valores superiores a 10.000 copias/ml se ha definido como alto riesgo de evolución hacia el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

- **Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA):** en esta fase el virus sigue reproduciéndose de forma constante. El recuento de linfocitos T CD4 es inferior a 200 μ /l y aumenta la carga viral. La mayoría de los portadores del VIH que no están en tratamiento desarrollan el SIDA en un plazo de cinco a diez años. Como consecuencia de la debilitación del sistema inmune, pueden desarrollarse diversas infecciones oportunistas, como neumonía por *Pneumocistis carinii*, sarcoma de Kaposi, candidiasis, tuberculosis o enfermedad diseminada por citomegalovirus.

Por tanto, es importante dejar claro que VIH no es lo mismo que SIDA, aunque en muchas ocasiones se han utilizado de forma indistinta ambos términos. VIH es el virus que causa la infección, mientras que SIDA es la fase final de la infección.

Teniendo en cuenta la historia natural de la infección, los *Centers for Disease Control* (CDC) de Estados Unidos, definieron una clasificación basada en ciertas condiciones clínicas. La categoría A se aplica a los pacientes con infección primaria o asintomáticos. La categoría B incluye a aquellos pacientes que presentan o hayan presentado síntomas que no pertenecen a la categoría C, pero que están relacionados con la infección VIH. Y por último, la categoría C, incluye a los pacientes que presentan o hayan presentado algunas complicaciones incluidas en la definición de SIDA de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1987. A continuación, en la tabla 1, se exponen las características clínicas de cada una de estas categorías. El que el paciente

sea clasificado en una u otra, puede influir además de en su estado físico y pronóstico, en su estado cognitivo y calidad de vida (European AIDS Clinical Society, 2015).

Tabla 1. Categorías clínicas según el Centro para el control y la prevención de enfermedades (Centers for Disease Control)

Categorías clínicas		
A	B	C
<ul style="list-style-type: none"> • Infección VIH asintomática • Linfadenopatía generalizada persistente • Enfermedad VIH aguda o primaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Angiomatosis bacilar • Candidiasis vulvo-vaginal, o candidiasis oral resistente al tratamiento • Displasia de cérvix uterino o carcinoma de cérvix no invasivo • Enfermedad pélvica inflamatoria • Fiebre menor a 38,5°C o diarrea, de más de un mes de duración • Herpes zoster (más de un episodio, o un episodio con afección de más de un dermatoma) • Leucoplasia oral vellosa • Neuropatía periférica • Púrpura trombocitopénica idiopática 	<p>Bacterianas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Septicemia por <i>Salmonella</i> recurrente • Infección por <i>Mycobacterium avium</i> • Infecciones por micobacterias atípicas • Víricas • Infección por citomegalovirus (retinitis o diseminada) • Infección por el virus del herpes simple (VHS tipos 1 y 2), puede ser crónica o en forma de bronquitis, neumonitis o esofagitis <p>Hongos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspergilosis • Candidiasis, tanto diseminada como del esófago, tráquea o pulmones • Coccidioidomycosis, extrapulmonar o diseminada • Criptococosis extrapulmonar • Histoplasmosis, ya sea diseminada o extrapulmonar <p>Protozoos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> • Toxoplasmosis neurológica • Criptosporidiosis intestinal crónica • Isosporiasis intestinal crónica <p>Procesos crónicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bronquitis y neumonía <p>Procesos asociados directamente con el VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demencia relacionada con el VIH (encefalopatía por VIH) • Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Síndrome de desgaste o <i>wasting syndrome</i> <p>Tumores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma de Kaposi • Linfoma de Burkitt • Otros linfomas no-Hodgkin, especialmente linfoma inmunoblástico, linfoma cerebral primario o linfoma de células B • Carcinoma invasivo de cérvix

1.2. Vías de transmisión

Durante los primeros años de la epidemia hubo mucha confusión en relación a la transmisión del virus de una persona a otra. Por ejemplo, se pensaba que se podía contagiar a través del aire, el sudor, la saliva, la orina o los insectos. Sin embargo, a día de hoy, los datos epidemiológicos muestran que la transmisión del virus solamente se produce a través de la sangre y productos plasmáticos contaminados, el semen, secreciones vaginales y cervicales y la leche materna. De tal forma, que hay tres mecanismos de transmisión del virus: la vía sexual, la parenteral o sanguínea y la vertical. A continuación, se describe cada una de ellas:

- **Transmisión sexual:** uno de los principales mecanismos de transmisión del virus son las relaciones sexuales sin preservativo o sin uso de profilaxis pre-exposición. La transmisión se produce por el contacto de secreciones infectadas con la mucosa genital, rectal u oral de la otra persona. La penetración anal es la práctica de mayor riesgo, seguida de la vaginal. Cuando una persona presenta otras infecciones de transmisión sexual, el riesgo de infección por VIH aumenta. Las probabilidades de transmisión también dependen del nivel de carga viral de la persona infectada (Jameson et al., 2019).
- **Transmisión sanguínea o parenteral:** la sangre, al contener elevadas concentraciones del virus, constituye un vehículo para transmitir la enfermedad de una persona infectada a otra. Este tipo de contagio se puede producir a través de jeringuillas contaminadas por el virus, que se utilizan con drogas administradas de forma intravenosa. Sin embargo, esta forma de transmisión ha disminuido significativamente en nuestro país, entre otros factores, por el descenso del uso de esta vía de consumo de drogas, y por los

programas de reducción de daños. Existen otras situaciones donde este tipo de contagio también se puede producir, como en transfusiones de sangre o durante la realización de *piercings* o tatuajes. En el entorno laboral también existe riesgo, principalmente entre los trabajadores sanitarios que estén expuestos a material contaminado, aunque el riesgo es muy pequeño (0,3%) (Podzamczer et al., 2019).

- **Transmisión vertical:** ocurre cuando el virus se contagia de la madre al hijo. Puede ocurrir durante el embarazo, el parto o la lactancia. En ausencia de tratamiento antirretroviral, el riesgo de transmisión oscila alrededor del 20%. En el caso del contagio vertical, uno de los hitos clave fue la demostración de que la utilización de un fármaco antirretroviral denominado Zidovudina desde el segundo trimestre de embarazo, durante el parto y durante unas semanas en el recién nacido, disminuía el riesgo de transmisión vertical del VIH del 25% al 8% (Gesida, 2018). Actualmente las estrategias de intervención con mujeres embarazadas con VIH se han ido perfeccionando hasta conseguir tasas de transmisión vertical casi anecdóticas, según los últimos datos, en nuestro país de un 0,1% (Ministerio de sanidad, consumo, y bienestar social, 2019).

Por tanto, en la actualidad la gran mayoría de los contagios se producen por vía sexual, siendo la incidencia de contagios por las otras dos vías muy baja. Además, existen grupos de mayor riesgo, como es el caso de hombres que tienen sexo con hombres (HSH), y el riesgo de adquirir la infección va a depender de factores como el número de exposiciones a lo largo del tiempo, la carga viral plasmática, el recuento de linfocitos T CD4 y el seguimiento del TARGA. Así mismo, padecer otra infección de transmisión sexual también incrementa el riesgo de adquirir el VIH (Casanova,

Rodríguez & Gómez, 2013). A pesar de que la enfermedad se ha transformado desde hace bastantes años en una infección crónica con una esperanza de vida prolongada, continúa siendo incurable, por lo cual la prevención va a ser fundamental para erradicar la epidemia.

1.3. Diagnóstico

Tras el contagio del virus, el diagnóstico precoz resulta de vital importancia para el seguimiento y tratamiento de los pacientes. A pesar de que cada vez hay más campañas informativas sobre la importancia de realizar las pruebas de detección del VIH, especialmente si se han practicado conductas de riesgo, la tasa de diagnósticos tardíos sigue siendo elevada. De hecho, una de cada cinco personas infectadas por el VIH en nuestro entorno no saben que lo están (Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social, 2019). Estas personas pueden contagiar a otras con más facilidad, al tener carga viral elevada y no estar en tratamiento. Una vez que se ha iniciado el tratamiento y la carga viral es indetectable el riesgo de contagio se elimina. Por tanto, concienciar a la población sobre la importancia de realizar los test diagnósticos se ha convertido en una prioridad sanitaria, especialmente en los grupos de mayor riesgo (HSH o trabajadores sexuales). Además, las herramientas diagnósticas han evolucionado mucho y se han simplificado para hacerlas más accesibles a la población. De esta forma, actualmente se pueden utilizar tests rápidos que aportan resultados fiables en pocos minutos y que incluso se pueden adquirir en farmacias. El diagnóstico de la infección por VIH se realiza mediante un análisis de sangre o saliva. Hay dos tipos de pruebas de diagnóstico (García, Álvarez, Bernal, Chueca & Guillot, 2011):

- Métodos indirectos: el método más utilizado como prueba de cribado de la presencia de anticuerpos frente al VIH es el enzimoimmunoanálisis (ELISA).

Cuando el ELISA es positivo, es necesario realizar un test de confirmación. El *western-blot* es el test confirmatorio. Ambas pruebas se realizan en muestra de sangre. Existen diversos métodos para la detección rápida de anticuerpos frente el VIH, cuyo resultado se obtiene en menos de 30 minutos, en sangre, suero, plasma, orina o saliva. Requieren siempre confirmación posterior.

- Métodos directos: Consisten en el aislamiento en cultivo del virus, o la detección de una de las proteínas especiales del virus (antígeno p24), o la detección de ARN del virus mediante técnicas de biología molecular (detección de carga viral).

Por tanto, el avance de las herramientas de diagnóstico del VIH puede contribuir al diagnóstico precoz de la infección por VIH, lo que evitaría las consecuencias asociadas con la infección oculta y el diagnóstico tardío, impediría la transmisión de la enfermedad y disminuiría los costes sanitarios vinculados al tratamiento.

1.4. Tratamiento

Una vez que una persona ha sido diagnosticada de VIH, va a ser fundamental comenzar el tratamiento cuanto antes, para prevenir la progresión de la enfermedad, mejorar la evolución clínica y evitar el contagio a otras personas. Los avances que se han producido en el tratamiento farmacológico de la infección desde que comenzó la epidemia han sido abismales.

En 1987, se descubre el primer fármaco antirretroviral para tratar la infección, el Retrovir® (AZT o Zidovudina) (AIDSinfo, 1987). Durante los años siguientes fueron apareciendo nuevos tratamientos para la enfermedad, pero el verdadero punto de

inflexión en el abordaje de ésta fue la aparición en el año 1996 del TARGA. A partir de este momento, con el uso de este nuevo tratamiento, se observó un descenso bastante importante tanto en la mortalidad como en la morbilidad asociadas a la enfermedad. Desde esa fecha, se ha avanzado mucho en la mejora de estos tratamientos, con la aparición de nuevos fármacos que combinan una excelente potencia, mayor comodidad, seguridad y tolerancia, y que han conseguido que la supresión viral sea duradera y se reduzca el riesgo de resistencias. Actualmente, las pautas recomendadas para el tratamiento suelen basarse en la llamada triterapia o tratamiento antirretroviral de alta eficacia, que incluye dos o tres fármacos de la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa, o dos fármacos de esta familia combinados con un tercero que pertenece a los inhibidores de la proteasa (European AIDS Clinical Society, 2017). Un asunto novedoso con respecto al TARGA durante los últimos años, ha sido su uso en personas con alto riesgo de contagio en forma de profilaxis pre-exposición. Se ha demostrado que este tipo de profilaxis es un método eficaz y seguro en la prevención de la enfermedad, y por tanto es una herramienta de prevención útil en los colectivos de alto riesgo de contagio (Jotwani et al., 2018).

Por todo lo expuesto, se puede concluir que el abordaje y pronóstico de la enfermedad en el momento actual nada tiene que ver con el de los inicios de la epidemia. El VIH se ha convertido en una enfermedad crónica, que ya no causa la muerte. Los avances tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, han conseguido que las personas con VIH puedan tener una calidad y esperanza de vida comparables a las de personas sin la enfermedad. Sin embargo, es necesario seguir avanzando aún más, hasta conseguir la extinción de la epidemia, concienciando a la población sobre la importancia de la prevención. En esta línea, Onusida propuso en el año 2013 la estrategia 90-90-90, cuyos objetivos son:

- Que en 2020, el 90% de las personas que viven con el VIH conozcan su estado serológico respecto al VIH.
- Que en 2020, el 90% de las personas diagnosticadas de VIH reciban terapia antirretrovírica continuada.
- Que en 2020, el 90% de las personas que reciben terapia antirretrovírica tengan supresión viral.

Por último, señalar que debido al problema de salud pública tan importante que ha supuesto la enfermedad en todo el mundo, uno de los objetivos que se proponen los Estados Miembros de las Naciones Unidas en la Agenda 2030 para el Desarrollo sostenible, incluye poner fin a la epidemia del SIDA. Por todo esto, es de suma importancia seguir avanzando en la investigación de todos los factores relacionados con la enfermedad, para de este modo poder cumplir este objetivo lo antes posible.

2. Epidemiología

Desde el comienzo de la epidemia del SIDA a principios de los años 80, 74,9 millones de personas han contraído la enfermedad en todo el mundo y 32 millones de personas han fallecido como consecuencia de ésta. Sin embargo, el número de casos de nuevas infecciones ha disminuido de forma progresiva a lo largo de los años, de tal forma que desde el pico alcanzado en 1997, los casos de nuevos contagios se han reducido en un 40%. Actualmente, el número de personas infectadas es de 37,9 millones. Aunque la introducción del TARGA a mediados de los años 90, supuso un enorme avance y cada vez existen tratamientos más eficaces, éstos aún no son accesibles para todos los que padecen el VIH, de tal forma que el número de personas

con la enfermedad que están recibiendo tratamiento es de 24,5 millones (Onusida, 2019).

Con respecto a la situación en España, en el momento actual entre 145000 y 160000 personas padecen la enfermedad. En 2018 se notificaron 3244 nuevos diagnósticos de VIH en España. Los hombres suponen el 85,3 % de los nuevos diagnósticos, siendo el grupo de edad con mayor incidencia el de 25 a 34 años. La transmisión en HSH fue la más frecuente (56,4%), seguida de la transmisión heterosexual (26,7%) y de usuarios de drogas por vía parenteral (3,2%). Desglosando el modo de transmisión según el sexo, entre los hombres, la transmisión en HSH supone el 66,1% de los nuevos diagnósticos de VIH y la transmisión heterosexual el 17,1%, mientras que entre las mujeres, la transmisión heterosexual constituye la gran mayoría, con un 82,2% de los nuevos diagnósticos. A pesar del esfuerzo invertido a lo largo de los años en campañas de sensibilización sobre la importancia de realizar pruebas de diagnóstico del VIH, especialmente en las personas pertenecientes a grupos de riesgo, el 47,6% de los nuevos diagnósticos en 2018, presentaron diagnóstico tardío. Otro aspecto a destacar, es la alta prevalencia de casos de VIH que hay en España de personas originarias de otros países, de tal forma que en 2018, las personas de otros países suponen más de un tercio de los nuevos diagnósticos de VIH (Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social, 2019).

Teniendo en cuenta estos datos podemos extraer varias conclusiones sobre la evolución de la epidemia en nuestro país:

- Actualmente las tasas de nuevos diagnósticos de VIH en España son similares a las de otros países de la región Europea de la OMS. Sin embargo, la tasa es superior a la media de la Unión Europea y de los países de Europa

Occidental. Por tanto, sería importante reflexionar sobre este aspecto y evaluar las causas de estas estadísticas para continuar disminuyendo el número de nuevos contagios en nuestro país.

- La principal vía de transmisión en estos momentos es la sexual. Esto refleja la necesidad de implantar y reformar actuaciones eficaces para prevenir la transmisión por esta vía. Además, es importante incidir en los programas de prevención en los grupos de mayor riesgo, como es el caso de los HSH, especialmente el grupo entre 25 y 34 años, donde las tasas de contagio son más elevadas.
- Debido al aumento de la población inmigrante, hay un número elevado de nuevos diagnósticos en personas que proceden de otros países. Las características diferenciales de las personas inmigrantes, hacen que sea necesario diversificar los programas de prevención para adaptarlos a las necesidades de este colectivo, social y culturalmente muy heterogéneo y especialmente vulnerable.
- El número de casos de diagnósticos tardíos continúa siendo elevado. Además, el diagnóstico tardío aumenta a medida que se incrementa la edad, siendo el grupo de 50 años o más donde éste es más frecuente. Otro dato relevante referente a este aspecto, es que las tasas de diagnóstico tardío son superiores en personas heterosexuales. Por este motivo, es esencial seguir sensibilizando a la población y a los profesionales sanitarios sobre la importancia de diagnosticar la enfermedad lo antes posible, y realizar intervenciones específicas con los adultos mayores.

Por tanto, aunque los datos epidemiológicos sobre la infección por VIH han mejorado mucho progresivamente a lo largo de los últimos años, es necesario continuar

conociendo la distribución de la epidemia tanto en nuestro país como a nivel mundial, para establecer y evaluar las intervenciones preventivas necesarias.

3. Situación del VIH en la actualidad: en busca de una mejor calidad de vida

Como se ha comentado en los apartados anteriores, en los casi 40 años que han pasado desde que apareció la enfermedad, los avances en el tratamiento y en el abordaje clínico del VIH han sido muy significativos. De tal forma, que se ha pasado de una situación donde ser diagnosticado suponía prácticamente una sentencia de muerte a un panorama completamente diferente. El VIH se ha convertido en una enfermedad crónica, en la cual, es posible tener una buena calidad de vida. Sin embargo, para conseguir este objetivo hay una serie de aspectos que se deben tener en cuenta. En primer lugar, cuestiones relacionadas con el tratamiento farmacológico y los cuidados básicos de la enfermedad. En segundo lugar, factores que van a incidir en el desarrollo de la enfermedad. Entre estos últimos, la drogodependencia, el envejecimiento, los trastornos psiquiátricos y aspectos psicológicos de los pacientes infectados por el VIH, y la alteración del funcionamiento cognitivo.

3.1. Factores relacionados con el tratamiento farmacológico y cuidados básicos de la enfermedad

Las características clínicas y el tipo de atención médica demandada por las personas con VIH han ido cambiando a lo largo de los años de la epidemia. Se ha pasado de una atención hospitalizada de los pacientes a un seguimiento básicamente ambulatorio y multidisciplinar. Actualmente, el acceso al TARGA en el sistema

sanitario español es gratuito, así como la asistencia sanitaria integral. En estas condiciones, es posible tener VIH y una buena calidad de vida. Sin embargo, hay que tener en cuenta una serie de cuidados básicos que van a repercutir en el estado y bienestar del paciente. Entre ellos, el cuidado de la alimentación, de la higiene, de los patrones de sueño y de las relaciones sexuales. Otro aspecto básico para tener una buena calidad de vida en estos pacientes, es el seguimiento clínico periódico en las unidades de enfermedades infecciosas de los hospitales. Allí serán tratados todos los aspectos relacionados con el VIH, la hepatitis, y los problemas del TARGA e interacciones con otros medicamentos. Además, en estas unidades se trabaja la adherencia al tratamiento de los pacientes, lo cual es crucial para que el TARGA sea efectivo. Esta adherencia se define como tomar la medicación tal y cómo ha sido prescrita por el médico, respetando número de tomas, horarios, cantidad de pastillas, conservación y la ingesta o no de alimentos si así hubiera sido indicado. La falta de adherencia influye en el estado médico del paciente y en su calidad de vida. Diversas investigaciones han encontrado que factores como el estigma asociado a la enfermedad, el consumo de drogas y el deterioro cognitivo de los pacientes, tienen vinculación con esta falta de adherencia (Sánchez-Rivero, Madoz-Gúrpide, Parro-Torres, Hernández-Huerta & Ochoa Mangado, 2018; Sweeney & Vanable, 2016).

3.2. Factores que van a incidir en el desarrollo de la enfermedad

3.2.1. Drogodependencia

En relación a los aspectos que van a repercutir en la enfermedad, uno de los factores que se han vinculado al VIH desde sus comienzos ha sido el de la drogodependencia. Al principio de la epidemia había una clara conexión entre el abuso de drogas y el contagio, debido al uso de drogas inyectables y al hábito de compartir agujas, lo que provocó muchos contagios por transmisión parenteral. Actualmente esta

vía de contagio es prácticamente inexistente (Podzamczar et al., 2019). Sin embargo, el consumo de drogas continúa muy vinculado a la enfermedad, debido a las conductas de alto riesgo que se generan cuando una persona bajo los efectos de las drogas mantiene relaciones sexuales no protegidas con otras personas, aumentando la probabilidad tanto de transmitir como de contraer el VIH. Por otro lado, el abuso y la adicción a las drogas en personas con VIH, va a influir en el pronóstico de la enfermedad, empeorando la evolución de la infección y sus consecuencias. En las personas con VIH en tratamiento con TARGA que tienen un consumo activo de drogas, puede haber interacciones graves entre estas sustancias y la medicación. Además, aunque el paciente sea ex drogodependiente, la historia previa de consumo va a tener consecuencias negativas en la enfermedad, tanto a nivel físico, debido al deterioro ocasionado por los años de consumo, como a nivel cognitivo, aumentando la probabilidad de padecer alteraciones cognitivas (Tyagi, Bukrinsky & Simon, 2016).

3.2.2. Envejecimiento

Otro de los factores relacionados con el estado actual de la enfermedad, es el envejecimiento de la población con VIH. La instauración del TARGA, ha reducido drásticamente la incidencia de enfermedades oportunistas y la mortalidad directamente relacionada con la infección por VIH en los países desarrollados, lo que ha conllevado un aumento en la esperanza de vida de estas personas. Actualmente, se estima que en todo el mundo hay 3,6 millones de personas con VIH mayores de 50 años, y que para el año 2030 más del 70% de los pacientes infectados en el mundo occidental tendrán más de 50 años (Onusida, 2019; Podzamczar et al., 2019). En España, ha ido aumentando la media de edad de las personas con VIH independientemente del modo de transmisión, y en la actualidad, el 43% de las personas que tienen VIH son mayores de 50 años (del Amo et al., 2017). El sistema inmunitario de las personas con VIH está

permanentemente activado para poder combatir los efectos del virus, lo cual conlleva una inflamación crónica que puede tener efectos nocivos sobre el organismo, como por ejemplo, problemas cardiovasculares, óseos o renales o deterioro cognitivo. Si a esto se le añade el factor del envejecimiento, el cual también se caracteriza por procesos inflamatorios como consecuencia de la edad, van a aumentar las posibilidades de complicaciones en la enfermedad. Esto va a tener un impacto en la calidad de vida y en la mortalidad de los pacientes con VIH (del Amo et al., 2017; Lagathu et al., 2017).

3.2.3. Trastornos psiquiátricos y aspectos psicológicos

Los trastornos psiquiátricos son muy frecuentes en la población de pacientes infectados por el VIH. La prevalencia de infección por VIH en pacientes con trastorno mental grave y en pacientes con trastornos por uso de sustancias, es mayor que en la población general, ya que se facilitan conductas de riesgo de contagio (Parhami, Fon, Siani, Carlotti & Khanlou, 2013). La presencia de otros trastornos psiquiátricos puede ser consecuencia directa de la infección, al penetrar el virus en el sistema nervioso central (SNC), de sus complicaciones (enfermedades oportunistas que afectan al SNC) o de los tratamientos farmacológicos. Finalmente, se pueden dar otros trastornos psiquiátricos como consecuencia de los factores psicosociales de la enfermedad. Los trastornos psiquiátricos en esta población están implicados en el empeoramiento de la calidad de vida, en la mala adherencia al tratamiento e incluso en mayor riesgo de muerte. Por tanto, el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos va a ser fundamental en los pacientes con VIH. Por otro lado, el VIH conlleva importantes repercusiones psicológicas, tanto en el paciente como en su entorno familiar y social. Esto ocasiona, que en la práctica clínica sea necesario ofrecer a los pacientes una información adaptada a sus necesidades (Gallego, Barreiro & López-Ibor, 2011).

3.2.4. Alteraciones cognitivas

Por último, la alteración del funcionamiento neurocognitivo es una complicación frecuente en el VIH. Se estima que la mitad de las personas infectadas por el VIH pueden presentar problemas en su funcionamiento neuropsicológico (Heaton et al., 2011). En la práctica clínica, los pacientes refieren con frecuencia problemas de memoria, atención o planificación, a pesar de que su situación virológica esté controlada. La presencia del virus en el SNC puede ser una de las causas que provoca estas alteraciones. Sin embargo, existen otros factores que pueden contribuir al deterioro cognitivo en personas con VIH, entre ellos, la drogodependencia, el envejecimiento y la presencia de otras comorbilidades. Se ha demostrado que la presencia de deterioro cognitivo en estos pacientes va a tener consecuencias negativas sobre la calidad de vida y el funcionamiento diario.

Por tanto, el diagnóstico precoz mediante la evaluación neuropsicológica, y el descubrimiento de estrategias efectivas para la prevención y mejora de estas alteraciones, se han convertido en una necesidad prioritaria en el manejo clínico de estos pacientes en la actualidad (Gesida & SPNS, 2014; Smail & Brew, 2018).

Por todo lo expuesto, podemos concluir, que la situación actual de la enfermedad muestra una realidad completamente distinta a la que había hace unos años. Los nuevos tratamientos han contribuido a un claro aumento de la supervivencia de los pacientes con VIH. Sin embargo, para que además de vivir más años lo hagan mejor, es necesario tener en cuenta una serie de factores, tanto médicos, como psicológicos y sociales. Los trastornos neurocognitivos son uno de los aspectos que van a repercutir en la calidad de vida de estos pacientes. Aunque se han realizado muchos estudios sobre las alteraciones

cognitivas en esta población, aún queda mucho camino por recorrer, y por tanto, es necesario seguir avanzando en este aspecto, teniendo en cuenta la importancia que su presencia tiene en el bienestar de las personas con VIH y de su entorno. Debido a esto, a lo largo de esta Tesis Doctoral, se pretende profundizar sobre los distintos factores que podrían incidir o tener relación con el estado cognitivo de los pacientes con VIH, así como analizar las repercusiones que estas posibles alteraciones cognitivas pueden tener en distintos aspectos de estas personas.

Capítulo 2

RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO EN PERSONAS CON VIH

1. Afectación cognitiva en VIH y clasificación actual de las alteraciones cognitivas asociadas al VIH (HAND)

Como se ha comentado en el capítulo anterior, las alteraciones cognitivas son frecuentes en los pacientes con VIH, y tienen una repercusión muy significativa en la vida de éstos. Por tanto, su diagnóstico y tratamiento va a ser fundamental.

Desde que apareció el virus a principios de los 80, las características y prevalencia de estos trastornos neurocognitivos han ido cambiando. La aparición del TARGA en 1996 supuso un hecho muy relevante para este cambio. Haciendo un repaso de esta evolución, en los primeros años de la epidemia, era frecuente encontrar casos donde el SNC de muchos de los pacientes se encontraba gravemente afectado. En 1986, Navia, Jordan & Price definen por primera vez el complejo demencia asociada al SIDA (*AIDS dementia complex*), un trastorno neurológico en el que se combinaban alteraciones cognitivas, motoras y conductuales. Éste se caracterizaba por su rápida progresión y gravedad de los síntomas. Posteriormente, en 1991, la Academia Americana de Neurología define dos categorías de alteraciones cognitivas asociadas al VIH: demencia asociada al VIH (*HIV Associated Dementia*, HAD) y el complejo cognitivo motor menor (*Minor Cognitive Motor Disorder*, MCMD). En el MCMD aparecían alteraciones cognitivas y motoras que no eran suficientes para el diagnóstico de HAD (Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force, 1991).

Esta clasificación fue una buena aproximación en aquellos momentos, para intentar definir y estudiar las alteraciones cognitivas que se observaban en los pacientes con VIH. Sin embargo, presentaba algunos inconvenientes y había quedado obsoleta. Por este motivo, en 2007 un grupo de expertos internacionales en la materia se reunieron para intentar actualizar y redefinir estos criterios. Estos son los denominados

“criterios de Frascati”, donde fueron englobadas dentro del término *HIV associated neurocognitive disorders* (HAND), tres categorías diagnósticas. La primera de estas categorías es *Asymptomatic Neurocognitive Impairment* (ANI), en la que hay alteraciones cognitivas leves y asintomáticas. La segunda categoría es *Mild Neurocognitive Disorder* (MND), que agrupa a aquellos sujetos en los que hay alteraciones cognitivas leves y sintomáticas. Y la tercera categoría es *HIV-Associated Dementia* (HAD), que engloba a los individuos con alteraciones cognitivas graves y sintomáticas. La diferencia que hay entre ANI y MND sería que, en el caso de ANI no hay interferencia en la vida diaria, mientras que en MND sí (Antinori et al., 2007; Matchanova, Woods & Kordovski, 2019). En la tabla 2 se incluye un resumen con las características de las tres categorías diagnósticas de HAND.

Tabla 2. Categorías clínicas de HAND (*HIV-Associated Neurocognitive disorders*) (Antinori et al., 2007)

<p>Alteración cognitiva asintomática (ANI : <i>HIV- associated asymptomatic neurocognitive impairment</i>)*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alteración de ≥ 2 dominios neurocognitivos con ≥ 1 desviaciones típicas por debajo de la media¹. La evaluación neuropsicológica debe incluir al menos los siguientes dominios cognitivos: atención/memoria de trabajo, velocidad del procesamiento de la información, memoria/aprendizaje, lenguaje, funciones ejecutivas, percepción y función motora. 2. La alteración cognitiva no interfiere con las actividades de la vida diaria. 3. No cumple criterios para diagnosticar demencia o delirio. 4. No se evidencia otra causa preexistente para la alteración[∞]. <p>* Si existe un diagnóstico previo de ANI, pero actualmente el individuo no cumple con los criterios, se puede realizar el diagnóstico de ANI en remisión.</p> <p>[∞] Si la persona con sospecha de ANI cumple criterios para episodio depresivo mayor o dependencia de sustancias, el diagnóstico de ANI debe aplazarse hasta que el episodio depresivo haya acabado o lleve al menos un mes abstinente.</p>
<p>Trastorno cognitivo leve (MND : <i>HIV-associated mild neurocognitive disorder</i>)*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alteración de ≥ 2 dominios neurocognitivos con ≥ 1 desviaciones típicas por debajo de la media¹. La evaluación neuropsicológica debe incluir al menos los siguientes dominios cognitivos: atención/memoria de trabajo, velocidad del procesamiento de la información, memoria/aprendizaje, lenguaje, funciones ejecutivas, percepción y función motora. 2. El deterioro cognitivo produce interferencia leve-moderada en al menos una de las siguientes actividades de la vida diaria: trabajo, tareas del hogar o funcionamiento social. Éstas son evaluadas por el propio sujeto o por terceras personas. 3. No cumple criterios para diagnosticar demencia o delirio. 4. No se evidencia otra causa preexistente para la alteración[∞]. <p>* Si hay un diagnóstico previo de MND, pero actualmente el individuo no cumple criterios se puede realizar el diagnóstico de MND en remisión.</p> <p>[∞] Si la persona con sospecha de MND cumple criterios para episodio depresivo mayor con limitaciones funcionales significativas o síntomas psicóticos, o dependencia a sustancias, el diagnóstico de MND debe aplazarse hasta que el episodio depresivo haya acabado o lleve al menos un mes abstinente.</p>
<p>Demencia asociada a VIH (HAD : <i>HIV- associated dementia</i>)*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Marcado deterioro en el funcionamiento cognitivo con alteración ≥ 2 dominios cognitivos con ≥ 2 desviaciones típicas por debajo de la media¹. 2. El deterioro cognitivo produce marcada interferencia en las actividades de la vida diaria (trabajo, tareas del hogar o funcionamiento social). 3. El patrón de deterioro cognitivo no cumple criterios para diagnosticar delirio, o si el delirio está presente los criterios para la demencia deben haberse cumplido en un examen previo, cuando el delirio no estaba presente. 4. No se evidencia otra causa preexistente que justifique la demencia (por ejemplo, otra infección del SNC, enfermedad cerebrovascular, enfermedad neurológica o dependencia grave de sustancias)[∞]. <p>* Si hay un diagnóstico previo de HAD, pero actualmente el individuo no cumple criterios se puede realizar el diagnóstico de HAD en remisión.</p> <p>[∞] Si la persona con sospecha de HAD cumple criterios para episodio depresivo mayor con limitaciones funcionales significativas o síntomas psicóticos, o dependencia a sustancias, el diagnóstico de HAD debe aplazarse hasta que el episodio depresivo haya acabado o lleve al menos un mes abstinente.</p>

¹Puntuaciones estandarizadas y ajustadas por edad, sexo y nivel de educación, de acuerdo a la existencia de datos normativos.

Tras exponer la clasificación actual de los trastornos neurocognitivos en personas con VIH, es importante conocer cuáles son las causas de estas alteraciones y las estructuras cerebrales más afectadas, lo cual va a ser relevante para entender las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con HAND. Una de las características del virus, es que durante las primeras semanas de la infección, atraviesa la barrera hematoencefálica y penetra en el SNC. Como consecuencia de esto, se produce una respuesta inflamatoria que no es homogénea en todo el SNC, de tal forma que hay ciertas áreas cerebrales con mayor presencia del VIH. Las regiones en las que se muestra mayor cantidad del virus son los ganglios basales y el hipocampo, y en menor medida el cortex cerebelar y la sustancia gris cortical medio-frontal. Estos hallazgos han permitido que se pueda confirmar que el perfil de afectación neuropsicológica en las personas con VIH es de tipo fronto-subcortical (Podzamczek et al., 2019). Además, se ha comprobado que los patrones de actividad cerebral son anormales, incluso en personas con carga viral indetectable en tratamiento con TARGA (Wang et al., 2011).

En función de que el paciente sea diagnosticado de HAD, NMD o ANI, la clínica que presente será diferente. De tal modo, que las formas leves de HAND (NMD o ANI) se caracterizan por cambios sutiles en la memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de información, fluidez verbal y más dificultad en el aprendizaje, siendo la afectación motora menos común. La HAD, sin embargo, se caracteriza por ser una demencia subcortical, cuyo patrón característico es alteración grave de la memoria, bradiquinesia, alteraciones en funciones ejecutivas y afectación motora, aunque en las etapas más avanzadas también se evidencian otras alteraciones más comunes de las demencias corticales, como la agnosia, la apraxia o la afasia (Eggers et al., 2017).

Debido a que en la actualidad el VIH afecta preferentemente a los circuitos frontoestriados y regiones del lóbulo temporal medial, entre las áreas cognitivas más afectadas se encuentran la memoria y las FFEE (Weber, Blackstone & Woods, 2013).

Uno de los indicadores más sensibles de HAND, es la afectación del dominio cognitivo memoria. Se estima que entre un 40 y 60% de las personas con VIH presentan afectación de la memoria (Heaton et al., 2011). Los estudios de neuroimagen en personas con VIH han encontrado alteraciones en el hipocampo y en zonas prefrontales, lo cual concuerda con el perfil de afectación en memoria (Maki et al., 2009). El patrón típico de afectación se caracteriza por déficits en el recuerdo libre y preservación del reconocimiento, lo cual sugiere que los procesos de codificación están relativamente preservados, mientras que los de recuperación no (Woods, Moore, Weber & Grant, 2009). Más recientemente, estos déficits en memoria han sido atribuidos a la utilización de estrategias de memorización deficientes, como la agrupación por categorías semánticas o el uso de claves contextuales, lo cual podría ser atribuido a la afectación de los circuitos frontoestriados (Castelo, Sherman, Courtney, Melrose & Stern, 2006; Gongvatana, Woods, Taylor, Vigil & Grant, 2007; Morgan et al., 2009).

Otra de las áreas que más frecuentemente se encuentra afectada en los pacientes con VIH, especialmente desde la aparición de los TARGA, son las FFEE (Heaton et al., 2011). Las FFEE se consideran procesos cognitivos de alto nivel, formadas por un conjunto de elementos sobre los que no existe un consenso. Aunque existen diferentes modelos sobre las FFEE, cada uno de los cuales engloba diferentes componentes, en los últimos años el modelo de FFEE de Miyake et al. (2000) ha adquirido mucha relevancia. Los procesos ejecutivos que este modelo incluye son, el cambio entre tareas, la memoria de trabajo y los procesos inhibitorios. Distintos estudios en personas con VIH han encontrado que estos tres procesos se encuentran alterados en esta población.

La alteración de los circuitos frontoestriados podría estar relacionada con estos déficits (Walker & Brown, 2018).

2. Prevalencia de las alteraciones cognitivas asociadas al VIH (HAND)

Como se ha indicado en el capítulo anterior, en la epidemiología de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH, hay un antes y un después del TARGA. La introducción del TARGA disminuyó de forma significativa la prevalencia de HAD, incrementándose sin embargo los casos de MND y ANI. Los diferentes estudios epidemiológicos estiman que en la actualidad, entre un 20 y 50% de los pacientes con VIH padecen HAND, y que a medida que pasa más tiempo desde la infección las probabilidades de padecerlo aumentan (Eggers et al., 2017).

Uno de los estudios más importantes en los que se ha evaluado la prevalencia de deterioro cognitivo antes y después del TARGA, se llevó a cabo en la cohorte “*HIV Neurobehavioral Research Project*” (HNRP). En ambos períodos se observó una prevalencia de HAND en torno al 30-40%. Sin embargo, se observaron diferencias en función del estadio CDC (A, B y C) en que se encontraban. En este estudio también se apreció un cambio en los patrones de afectación neuropsicológica antes y después del TARGA, de tal modo, que en el periodo pre-TARGA había mayor afectación en las habilidades motoras, velocidad de procesamiento de información y fluidez verbal, mientras que en el periodo TARGA las alteraciones son más frecuentes en memoria/aprendizaje y funciones ejecutivas (FFEE) (Heaton et al., 2011). Otra de las cohortes en las que se ha estudiado la prevalencia de HAND es la CHARTER. En este estudio, se observó una prevalencia de deterioro cognitivo del 52% y de HAND del 40%, siendo los porcentajes de personas afectadas dentro de cada categoría de un 28%

de ANI, un 10% de NMD y un 2% de HAD (Heaton et al., 2010). Más recientemente, en la cohorte MACS se observó que aquellos pacientes que habían sido diagnosticados de ANI, tenían el doble de posibilidades de desarrollar NMD comparados con aquellos cuyo rendimiento neuropsicológico era normal (Sacktor et al., 2016).

Entre los factores que se relacionan con una menor prevalencia de HAND, se encuentra el diagnóstico temprano tras la infección y comenzar el tratamiento lo antes posible (Crum-Cianflone et al., 2013). Y por el contrario, circunstancias como tener un nivel bajo de linfocitos T CD4 y una carga viral alta, aumentan las posibilidades de desarrollar HAND (Marcotte et al., 2003). Sin embargo, hay otro estudio que concluyó que la prevalencia de HAND en pacientes que estaban en tratamiento con TARGA y con carga viral indetectable era de un 69% (Simioni et al., 2010).

Con respecto a los datos en nuestro país, los estudios han encontrado una frecuencia de deterioro cognitivo del 40-50%, similar a la de otros países europeos (Muñoz-Moreno et al., 2010).

Por tanto, podemos concluir, que a pesar de haber disminuido de forma significativa los casos de trastornos neurocognitivos graves en los pacientes con VIH desde la introducción del TARGA, la prevalencia de las formas leves continúa siendo elevada. Por esto, detectarlos cuanto antes y analizar las variables que influyen en su desarrollo va a ser fundamental para continuar avanzando en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

3. Diagnóstico y factores de riesgo de HAND

Con respecto al diagnóstico de HAND, es muy importante resaltar un aspecto que a veces resulta confuso. En muchas ocasiones, se han utilizado de manera indistinta los conceptos “deterioro cognitivo en VIH” y HAND. Sin embargo, no son lo mismo. En el caso de deterioro cognitivo en VIH, se aprecian alteraciones neuropsicológicas, pero no se valora el origen de éstas. Sin embargo, en el caso de HAND, se está indicando que existen una serie de alteraciones cognitivas cuyo origen es la acción directa del virus sobre el SNC.

El diagnóstico de HAND no es fácil, debido a la existencia de dos dificultades. Por un lado, hay que descartar la presencia de otras patologías que asociadas o no al VIH puedan ocasionar deterioro cognitivo en la población general. Y por otro lado, es necesario conocer el grado de contribución de ciertas comorbilidades asociadas al VIH al deterioro cognitivo. Por tanto, HAND es un diagnóstico de exclusión, que nos indica que la causa de las alteraciones cognitivas que presenta el paciente es la acción del VIH sobre el SNC (Gesida y SPNS, 2014). En la tabla 3 se describen las diferentes causas que pueden ocasionar deterioro cognitivo no relacionadas con el VIH y cómo diagnosticarlas.

Tabla 3. Diagnóstico de las enfermedades asociadas a trastorno neurocognitivo en pacientes con VIH y en la población general (Gesida y SPNS, 2014)

Causas de deterioro cognitivo	Diagnóstico
<p>Enfermedades psiquiátricas y patología adictiva Depresión y ansiedad Otras enfermedades psiquiátricas como Esquizofrenia o Trastorno bipolar Abuso de alcohol Consumo de sustancias de abuso ilegales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Escala Hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS) • Criterios diagnósticos DSM o CIE • Alcoholemia o alcoholuria • Cribado de tóxicos en orina
<p>Consumo de fármacos (antihistamínicos, anticolinérgicos, medicación psicotrópica e hipnóticos)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles plasmáticos de fármacos
<p>Enfermedad hepática grave VHC o VHB Alcohol Otras causas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ARN VHC • ADN VHB • Child-Pugh clase B/C • MELD score
<p>Patología estructural del SNC Hematoma subdural (TCE) Hidrocefalia normotensiva Linfoma del SNC Neoplasias primarias Metástasis SNC</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TAC craneal del SNC • RM SNC, test líquido cefalorraquídeo, monitorización presión intracraneal • TAC o RM • Biopsia cerebral • RM por espectroscopia • PET corporal
<p>Demencias y otras enfermedades degenerativas del SNC Enfermedad de Alzheimer Demencia por cuerpos de Lewy Demencia frontotemporal Enfermedad de Parkinson con demencia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica • TAC/RM SNC • PET corporal • TAU total (LCR)
<p>Enfermedad cardiovascular Demencia vascular</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Factores de riesgo cardiovascular, ecocardiografía, TAC/RM SNC
<p>Infecciones del SNC (excluido el VIH) Neurosífilis Infecciones oportunistas: TB, toxoplasmosis, LMP, criptococosis etc.</p>	<p>Estudio LCR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celularidad y bioquímica (glucosa y proteínas) • Serología luética • Recuento linfocitos CD4 • TAC/RM SNC • Estudios microbiológicos • Estudios serológicos: B. burgdorferi • Estudios moleculares: PCR HSV, M. tuberculosis, virus JC, etc. • Biopsia cerebral
<p>Otras patologías Hipotiroidismo Deficiencia vitamina B12</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Determinación TSH • Determinación vitamina B12

Por otro lado, en el caso de que el paciente presente comorbilidades, es necesario conocer qué impacto pueden tener éstas sobre las alteraciones cognitivas. Para llevar a cabo esta tarea, Antinori et al. (2007) clasificaron las comorbilidades en incidentales, contribuidoras o confundidoras. El tratamiento de estas comorbilidades puede mejorar las alteraciones neurocognitivas de estos pacientes. En la tabla 4 se exponen los criterios para la clasificación de estas comorbilidades.

Tabla 4. Factores de confusión asociados a HAND (Antinori et al., 2007)

	Proceso incidental compatible con HAND	Proceso que contribuye a HAND	Factor de confusión. Deterioro cognitivo no atribuible a efecto directo del VIH
Depresión, ansiedad y enfermedades psiquiátricas	Episodio depresivo o ansioso, o trastornos psiquiátrico descompensado. Posterior DNC ¹ al episodio de descompensación psiquiátrica	Enfermedades y tratamientos psiquiátricos prolongados. Posterior deterioro neurológico adicional por VIH	Trastorno psiquiátrico con afectación del funcionamiento de la vida diaria. No claro deterioro cognitivo o neurológico posterior al VIH
Antecedentes de traumatismo craneoencefálico (TCE)	TCE moderado sin deterioro funcional (recuperación autonomía vida diaria, vida laboral o escolar similar a la previa al TCE). Posterior DNC ¹ y neurológico por VIH	TCE grave con secuelas neurológicas leves: TCE leve con evidencia de alguna secuela neurológica. Posterior deterioro neurológico adicional por VIH	TCE moderado-grave sin posibilidad de retorno a su vida laboral o escolar y aumento dependencia para las actividades de su vida diaria. No claro posterior deterioro cognitivo o neurológico por VIH
Consumo de alcohol o de sustancias o fármacos con efecto sobre el SNC	El paciente recupera parcial o totalmente su rendimiento cognitivo y posteriormente presenta un deterioro por VIH	Consumo abusivo de alcohol o de cocaína o de otras sustancias de abuso (metaanfetamina, heroína, etc.). Posterior DNC ¹ por VIH	Consumo crónico continuado y excesivo de alcohol o de otras sustancias de abuso
Infecciones oportunistas de SNC	Antecedentes de abscesos cerebrales por patógenos oportunistas, LMP, meningoencefalitis criptocócica o neurosífilis. El paciente recupera su vida normal y posteriormente presenta deterioro neurocognitivo	Antecedentes de abscesos cerebrales por patógenos oportunistas, LMP, meningoencefalitis criptocócica o neurosífilis. El paciente no recupera su función cognitiva, y posteriormente experimenta deterioro neurocognitivo adicional	Enfermedad aguda de SNC sugestiva de abscesos cerebrales por patógenos oportunistas, LMP, meningoencefalitis criptocócica o neurosífilis

Enfermedad neurológica no asociada a VIH	Antecedentes de ictus, enfermedad cardíaca o cirugía coronaria, sin aparentes secuelas neurológicas o cognitivas. Posterior DNC ¹ por VIH	Antecedentes de ictus, enfermedad cardíaca o cirugía coronaria, sin recuperación funcional posterior y sin haber padecido otro ictus. Posterior DNC ¹ adicional por VIH	Enfermedad neurológica vascular, neoplasia primaria SNC o metástasis cerebrales, abscesos cerebrales, epilepsia no controlada, esclerosis múltiple progresiva y demencia debidas a causas diferentes al VIH (p.ej. enfermedad de Alzheimer)
Enfermedad crónica	Enfermedad crónica estable que no produce deterioro cognitivo o secuelas neurológicas. Posterior DNC ¹ por VIH	Enfermedad crónica que produce deterioro cognitivo o secuelas neurológicas leves. Posterior DNC ¹ adicional asociado al VIH	Síndrome constitucional asociado o no al VIH, infecciones oportunistas asociadas a sida, malnutrición, déficit vit. B12 o tiamina. Hipotiroidismo no controlado con tratamiento
Co-infección por VHC	Antecedentes de infección por VHC curada por tratamiento o aclaramiento espontáneo, y ausencia de enfermedad hepática descompensada. Evidencia de DNC ¹ posterior por VIH	Co-infección por VHC (ARN-VHC positivo en plasma) y ausencia de enfermedad hepática descompensada. EL VIH y el VHC son factores de riesgo independientes asociados a DNC ¹	Co-infección por VHC (ARN-VHC positivo en plasma) con enfermedad hepática descompensada. En esta situación el DNC ¹ no puede ser atribuido al VIH y sí a encefalopatía hepática

¹DNC: deterioro neurocognitivo

Además, en función de las características del paciente, va a existir un mayor o menor riesgo de desarrollar HAND. Estos factores de riesgo pueden ser de dos tipos. Por un lado, los factores que dependen del paciente, como la predisposición genética o el consumo de tóxicos. Y por otro lado, factores que dependen del VIH o de las consecuencias del VIH sobre el organismo (Gesida y SPNS, 2014). En la siguiente tabla se exponen los diferentes tipos de factores de riesgo asociados a HAND.

Tabla 5. Factores de riesgo para desarrollo de HAND (Gesida y SPNS, 2014)

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

Por tanto, el diagnóstico diferencial de HAND no es una tarea fácil. La historia clínica de los pacientes debe ser muy minuciosa y es necesario analizar variables como la velocidad de aparición de los síntomas, la historia de comorbilidades actuales o anteriores, el nivel educativo, la historia actual y previa de consumo de tóxicos o fármacos y la presencia de trastornos psiquiátricos (como depresión y ansiedad). También pueden resultar de ayuda en el diagnóstico los estudios de neuroimagen, los análisis bioquímicos y los estudios electrofisiológicos. Con respecto a los estudios de neuroimagen, la resonancia magnética y el TAC son técnicas habitualmente utilizadas para evaluar diferentes patologías causantes de trastornos neurocognitivos en pacientes con VIH, y aunque no existen hallazgos radiológicos patognomónicos de HAND, se pueden observar lesiones sugestivas de esta patología. Así mismo, la evaluación neuropsicológica va a ser una herramienta muy importante en el diagnóstico. Sin embargo, ninguna de estas pruebas por separado garantiza el diagnóstico de HAND, siendo indispensable estudiarlas en conjunto y realizar un diagnóstico diferencial (Gesida y SPNS, 2014).

La *European AIDS Clinical Society* (EACS), propone para el diagnóstico de HAND un algoritmo aplicable en aquellos pacientes que no presenten factores de confusión. Los pasos a seguir serían: realizar un *screening* de tres preguntas, y en el caso de que la respuesta del paciente sea afirmativa en una de ellas o más de una, realizar una evaluación neuropsicológica completa. Si los resultados son normales, repetir este proceso cada dos años (EACS, 2017). En nuestro país, el grupo de expertos de estudio del SIDA (Gesida) y la secretaría del Plan Nacional sobre SIDA (SPNS), propusieron otro algoritmo para detectar y evaluar los trastornos neurocognitivos asociados al VIH, el cual se expone a continuación en la figura 1 (Gesida y SPNS, 2014).

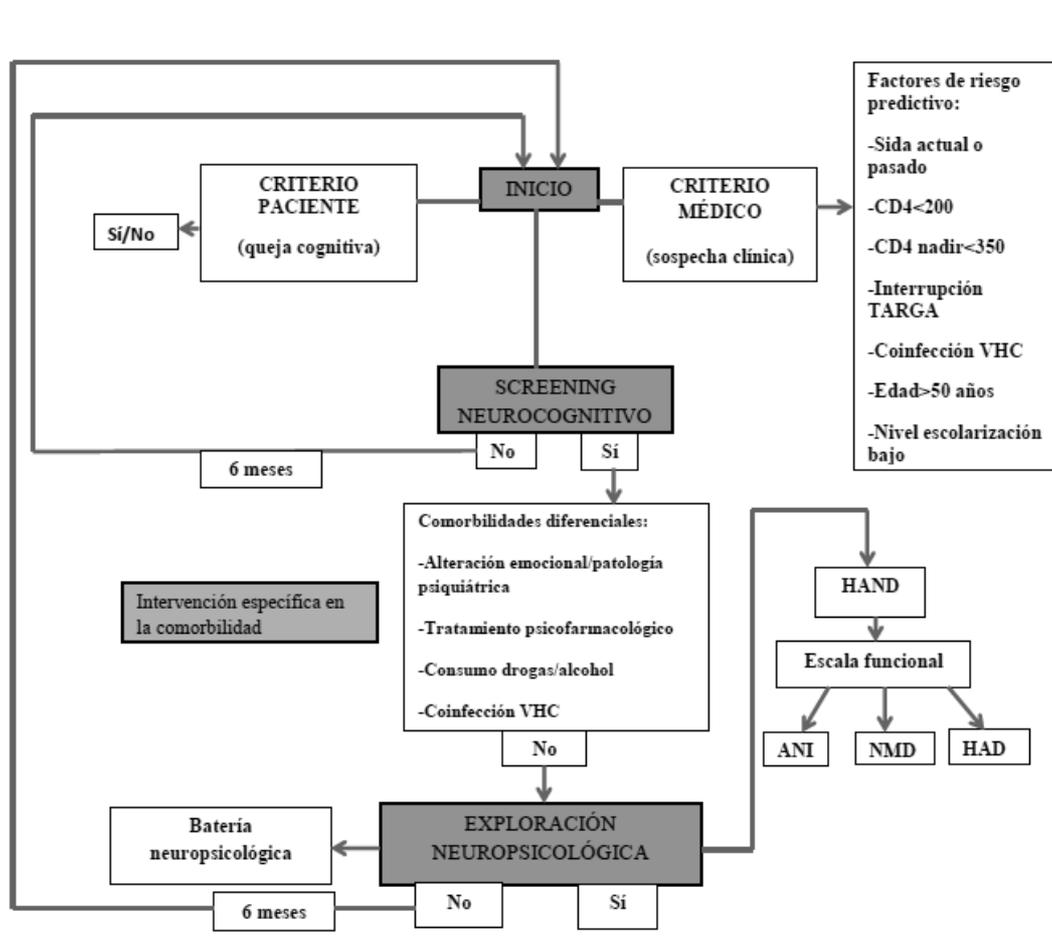


Figura 1. Algoritmo de detección y evaluación de trastornos neurocognitivos en pacientes VIH (Gesida y SPNS, 2014)

4. Evaluación neuropsicológica

Las alteraciones cognitivas que presentan los pacientes con VIH, afectan principalmente a los siguientes dominios cognitivos: atención/memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de información, memoria/aprendizaje, FFEE, lenguaje y habilidades motoras (Antinori et al., 2007). En función de las áreas cognitivas que se encuentren afectadas, los pacientes tendrán unos déficits determinados que repercutirán en su vida diaria. En esta línea, se ha encontrado, que los déficits atencionales se han asociado a una peor adherencia al tratamiento (Levine et al., 2008), mayores déficits en las actividades de la vida diaria (Heaton et al., 2004) y dificultades en la conducción (Marcotte et al., 2006). Las alteraciones en memoria, se han asociado con mayores niveles de depresión (Rubin & Maki, 2019) y peor adherencia al tratamiento (Wright et al., 2011). Y otras investigaciones han encontrado, que los déficits en FFEE se han relacionado con afectación de las actividades de la vida diaria (Sheppard et al., 2017) y conductas de riesgo (Paydary et al., 2016).

Una de las herramientas fundamentales para realizar el diagnóstico de HAND es la evaluación neuropsicológica. Esta tarea debe ser llevada a cabo necesariamente por un neuropsicólogo experto, que es el profesional que aplicará las pruebas neuropsicológicas adecuadas y las interpretará. Esto conlleva un coste económico elevado y además requiere mucho tiempo, lo cual supone una limitación a la hora de incorporarlo a la atención clínica diaria. Como consecuencia de esta realidad, en ocasiones se utilizan instrumentos de *screening* para realizar un cribado inicial. Entre los instrumentos de *screening* que se han desarrollado para evaluar HAND en personas con VIH, se encuentran la *HIV Dementia Scale* (HDS) (Power, Selnes, Grim & McArthur, 1995), *The Internacional HIV Dementia Scale* (IHDS) (Sacktor et al., 2005),

la *Brief Neurocognitive Screen* (BNCS) (Robertson et al., 2007), la batería de *screening* del *Neurobehavioral Research Center* (HNRC) (Carey et al., 2004), la batería computerizada COGSTATE (Cysique, Murray, Dunbar, Jeyakumar & Brew, 2010) y la *Neu Screening* (Muñoz-Moreno et al., 2013). En la tabla 6 se exponen las características de estos instrumentos.

Tabla 6. Instrumentos de *screening* para evaluación de trastornos cognitivos en VIH (Gesida y SPNS, 2014)

Prueba <i>screening</i>	Dominios evaluados	Tiempo de administración	Sensibilidad y especificidad (estudios originales)	Ventajas	Inconvenientes
HIV Dementia Scale (HDS) (Power et al., 1995)	-Memoria -Atención -Velocidad psicomotora -Habilidades visoconstructivas	5-10 minutos	80%-91% muestra norteamericana	-Validada -Buena sensibilidad -Fácil aplicación -Puntuaciones cuantitativas	-Dificultad de evaluación de los movimientos sacádicos por sanitarios no especializados en la exploración neurológica. -Requiere escolarización de los sujetos -Baja especificidad
The Internacional HIV Dementia Scale (IHDS) (Sacktor et al., 2005)	-Velocidad motora -Velocidad psicomotora -Memoria	5-10 minutos	80%-50% muestra norteamericana	-Validada -Puntuaciones cuantitativas -Fácil aplicación -Utilizada extensamente -Utilizada interculturalmente	-Diseñada específicamente para la demencia -Especificidad limitada
Brief Neurocognitive Screen (BNCS) (Robertson et al., 2007)	-Atención (TMT-A) -Velocidad psicomotora (TMT-A y Claves del WAIS-III) -Funciones Ejecutivas (TMT- B)	5-7 minutos	65%-72% muestra norteamericana, 66%-85% muestra española	-En ensayos clínicos una de las baterías más utilizadas -Aplicación breve	-Baja sensibilidad -Limitada información de los resultados
Batería de <i>screening</i> para la detección de alteraciones cognitivas de HNRC (Carey et al., 2004)	-Memoria (curva de memoria) -Velocidad psicomotora (Grooved o Claves del WAIS- III)	10-15 minutos	78%-85% muestra norteamericana, 47%-91% muestra española	-Detección alteración cognitiva asociada al VIH (no demencia) -Alta sensibilidad y especificidad	-Limitada información de los resultados -Se necesita el Grooved Pegboard Test (material manufacturado que no es de papel y lápiz)

Batería breve computerizada COGSTATE (Cysique et al., 2010)	-Velocidad de procesamiento -Memoria de Trabajo -Aprendizaje visual	10-15 minutos	81.1%-69.9% muestra australiana	-Evalúa si hay cambio cognitivo -No requiere nivel educacional -Prueba no verbal (válida interculturalmente) -Evalúa cuatro dominios cognitivos	-Coste económico elevado por el <i>copyright</i> del autor -Su aplicación requiere el uso de un ordenador
Neu Screening (Muñoz-Moreno et al., 2013)	-Velocidad de Procesamiento (TMT-A) -Funciones Ejecutivas (TMT-B) -Fluidez Verbal (COWAT)	< 10 minutos	74%-81% muestra española	-Cumple requisitos de Antinori -Información clínica, interferencia en la vida diaria y test neuropsicológicos -Descarte de alteraciones premórbidas -Fácil aplicabilidad -Adecuada sensibilidad y especificidad -Resultado cuantitativo (no sólo es una herramienta de <i>screening</i>)	-Limitada información de los resultados -Evidencia insuficiente

Los instrumentos de *screening* tienen la ventaja de que requieren poco tiempo para su administración, sin embargo presentan importantes limitaciones, y son insuficientes para realizar el diagnóstico clínico de HAND. Por esto, lo ideal sería realizar una exploración neuropsicológica completa a todos los pacientes con VIH que no presenten factores de confusión.

Aunque se ha intentado desarrollar en algunas ocasiones una única batería de instrumentos consensuados y específicos para personas con VIH por grupos de investigación importantes, como el *National Institute of Mental Health* (NIMH) (Butters et al., 1990), el *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS) (Selnes & Miller, 1994) y la OMS (Maj et al., 1993), en la actualidad no se cuenta con ella.

Un asunto muy importante a tener en cuenta en la evaluación neuropsicológica, es la utilización de tests estandarizados para la población de estudio y ajustados demográficamente. Además, se recomienda utilizar dos test para evaluar cada dominio cognitivo. Para que el paciente pueda ser diagnosticado de deterioro cognitivo debe existir alteración en al menos dos de estas áreas cognitivas, con más de una desviación

típica por debajo de la media (Antinori et al., 2007). En la siguiente tabla se enumeran las pruebas neuropsicológicas más utilizadas por dominio cognitivo.

Tabla 7. Funciones recomendadas para la evaluación cognitiva en la infección por VIH y ejemplos de pruebas neuropsicológicas más utilizadas (Gesida y SPNS, 2014)

FUNCIÓN COGNITIVA	PRUEBA
Atención/memoria de trabajo	<ul style="list-style-type: none"> • Dígitos (WAIS III) • Letras y números (WAIS III)
Velocidad de procesamiento de información	<ul style="list-style-type: none"> • Trail Making Test Parte A (TMT A) • Clave numérica (WAIS III) • Stroop (Lectura)
Memoria/aprendizaje	<ul style="list-style-type: none"> • California Verbal Learning Test (CVLT- II)/ Test de Aprendizaje Verbal España- Complutense (TAVEC) • Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR) • Historietas y reproducción visual (WMS-III) • Figura Compleja de Rey
Funciones ejecutivas	<ul style="list-style-type: none"> • Stroop Color and Word Test • Trail Making Test Parte B (TMT B) • Wisconsin Card Sorting Test (WCST) • Fluencia Verbal (fonémica, semántica) • Test de Denominación de Boston • Test de los cinco dígitos
Habilidades motoras	<ul style="list-style-type: none"> • Grooved Pegboard

Por tanto, la evaluación neuropsicológica va a ser una pieza fundamental para la detección de trastornos neurocognitivos en personas con VIH. La realización de una exploración cognitiva lo más completa posible, siguiendo las recomendaciones de los expertos, nos va a permitir poder realizar un diagnóstico preciso sobre el estado cognitivo del paciente, con el fin de poder tratar las posibles alteraciones cognitivas que éste presente lo antes posible.

5. Alteraciones cognitivas y consumo de sustancias en personas con VIH

La drogodependencia ha sido una de las comorbilidades que más se ha asociado al VIH, sobre todo durante las primeras décadas de la epidemia, debido al uso de drogas por vía parenteral, que era una de las principales vías de contagio. Actualmente, el uso de drogas inyectables ha disminuido en general en toda Europa, y por tanto el número de contagios por esta vía también. En 2017, el 4,6% de los nuevos contagios de VIH en Europa fueron atribuidos a esta vía, una cifra ínfima si la comparamos con las primeras décadas de la epidemia (Observatorio europeo de drogas y toxicomanías & OMS, 2019). Sin embargo, el consumo de drogas y el VIH continúan vinculados, aunque el perfil del drogodependiente con VIH ha cambiado. A pesar de haber disminuido el uso de drogas inyectables, el consumo de sustancias sigue estando muy extendido en nuestra sociedad, de tal forma que en 2017, 46799 personas fueron admitidas a tratamiento por abuso o dependencia de drogas ilegales en España, siendo la cocaína la droga que causó un mayor número de admisiones a tratamiento, seguida del cannabis y los opioides (Observatorio español de drogas y adicciones, 2019). Un reciente estudio en nuestro país en el que participaron 1401 personas con VIH, ha constatado que cerca del 50% había consumido alguna droga en los últimos doce meses, siendo la prevalencia de consumo mayor en hombres que tienen sexo con hombres, y el patrón de consumo que presentaban la mayoría de ellos era consumo moderado de drogas recreativas, cuyo uso es intencionado para obtener relaciones sexuales durante un largo periodo de tiempo, fenómeno conocido como *chemsex* (Fuster-Ruiz de Apodaca et al., 2019).

Numerosos estudios han demostrado que las personas con consumo activo o previo de sustancias psicoactivas, presentan con frecuencia alteraciones

neuropsicológicas de distinta magnitud, incluso después de llevar tiempo sin consumir. El tipo de alteraciones que los drogodependientes pueden presentar va a depender de variables como la edad de inicio del consumo, la gravedad de la adicción o la clase de sustancia o sustancias consumidas (Fernández-Serrano, Pérez-García & Verdejo-García, 2011). Para constatar qué tipo de alteraciones cognitivas presenta el paciente, es crucial realizar una evaluación neuropsicológica completa.

En el caso de que un paciente que presente alteraciones cognitivas sea drogodependiente y además tenga VIH, la dificultad está en saber si las alteraciones que presenta se deben a la acción del virus, a la historia de drogodependencia o a ambas circunstancias (Gesida & SNPS, 2014). Como se expuso anteriormente, habría que realizar un estudio de las variables relacionadas con la historia de consumo del paciente, para constatar si es posible realizar un diagnóstico de HAND. Sin embargo, independientemente de cuál sea el origen de las alteraciones cognitivas, lo importante va a ser detectarlas lo antes posible, para que en caso de que sea factible, tratarlas cuanto antes y mejorar así la calidad de vida de los pacientes con VIH.

Por todo lo expuesto en este capítulo, se puede concluir, que dada la alta prevalencia de trastornos neurocognitivos asociados al VIH, y su repercusión en la calidad de vida de estas personas, se plantea un reto de salud pública tanto para los profesionales como para los pacientes aún no resuelto. Y por ello, la concienciación de los profesionales sanitarios sobre la importancia de detectar estas alteraciones cognitivas, la creación de protocolos de actuación clínica, la mejora de las herramientas de evaluación neuropsicológicas (estandarizando y homogeneizando las pruebas de las que disponemos), y el desarrollo de instrumentos de *screening* válidos y fiables que nos

sirvan como cribado de aquellos pacientes que necesitan una exploración neuropsicológica más profunda, son cuestiones importantes para seguir avanzando en el trabajo con personas con VIH.

Capítulo 3

**FACTORES RELACIONADOS CON EL
RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO EN
PERSONAS CON VIH**

1. Calidad de vida en personas con VIH

El abordaje del VIH ha experimentado un enorme avance en los últimos años. La expansión del TARGA desde 1996, ha modificado de forma drástica la historia natural de la enfermedad, de tal forma que la esperanza de vida de los pacientes ha aumentado de forma muy marcada (Nakagawa et al., 2012). Sin embargo, la enfermedad, a pesar de haberse transformado en una enfermedad crónica, requiere de un tratamiento continuado, en ocasiones con efectos adversos, a lo que se añade el impacto emocional y psicosocial que supone el diagnóstico para el paciente y su entorno. Esto hace, que el VIH tenga una gran repercusión en la calidad de vida relacionada con la salud de las personas que lo padecen, incluso en aquellos pacientes con carga viral indetectable (Miners et al., 2014). Existen una serie de factores que se han visto asociados a la calidad de vida en las personas con VIH. Entre estos, la edad, la adherencia al tratamiento, la presencia de síntomas psiquiátricos, el apoyo social, el empleo, el estigma relacionado con la enfermedad y las alteraciones cognitivas (Ballester-Arnal et al., 2016; Degroote, Vogelaers & Vandijck, 2014). Además, también se ha estudiado la relación existente entre ciertas variables médicas relacionadas con la enfermedad y la calidad de vida. En este sentido, se ha encontrado que los pacientes con CD4 más bajos y aquellos cuyo diagnóstico había sido reciente, presentaban una peor calidad de vida (Huang et al., 2019; Torres et al., 2018).

Son varios los estudios que han relacionado la calidad de vida relacionada con la salud, con el estado cognitivo de los pacientes con VIH, de tal forma, que aquellas personas con peor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas, tienen una peor calidad de vida. Es más, se ha demostrado que cuanto peor es el estado cognitivo del paciente, más afectada va a estar su calidad de vida (Jones et al., 2019).

En cuanto a cómo evaluar la calidad de vida en personas con VIH, se han desarrollado distintas herramientas. Algunas de las pruebas que se han utilizado, son para evaluar la calidad de vida en la población general, como la EQ-5D y la SF-36. Sin embargo, existen otras pruebas que son específicas para evaluar calidad de vida en personas con VIH, siendo dos de las más utilizadas, la WHOQOL-BREF (Skevington, Lotfy & O’Connell, 2004) y la MOS-HIV (Wu, 1999). En la siguiente tabla se exponen las características de estas dos medidas.

Tabla 8. Propiedades psicométricas de herramientas específicas para medir calidad de vida en personas con VIH (Cooper, Clatworthy, Harding & Whetham, 2017)

Escala	Dominios	Tiempo administración/ítems/ formato respuesta	Accesibilidad	Validez	Fiabilidad
MOS HIV (Wu, 1999)	Tiene 2 puntuaciones generales: salud física y salud mental. Y 10 dominios: funcionamiento físico, dolor, funcionamiento social, rol social, bienestar emocional, energía/fatiga, funcionamiento cognitivo, problemas de salud, transición de salud, salud general y calidad de vida general	10 minutos 35 ítems 2-6 opciones de respuesta por ítem	Traducido al menos a 14 idiomas	Controversia en cuanto a la validez de constructo. Gran evidencia sobre su validez convergente y discriminante, aunque algunos estudios no han encontrado la relación esperada con el recuento de CD4 (validez de constructo)	Moderada/buena consistencia interna. Inadecuada fiabilidad test-retest
WHOQOL-HIV BREF (Skevington, Lotfy & O’Connell, 2004)	Físico, psicológico, nivel de independencia, social, ambiental y espiritual	31 ítems Escala Likert de 5 puntos	No se indica	No se indica	No se indica

Por tanto, para evaluar el impacto de los tratamientos e intervenciones en personas con VIH, se requiere además del control de las variables médicas relacionadas con la salud (recuento de CD4, carga viral, progresión a SIDA, etc.), herramientas válidas que midan cómo repercute la enfermedad en la calidad de vida (Cooper et al., 2017).

Como se ha comentado antes, uno de los factores que va a incidir en la calidad de vida de las personas con VIH es su estado cognitivo (Catalan, Tuffrey, Ridge & Rosenfeld, 2017). Por eso, es de suma importancia realizar evaluaciones cognitivas a todas las personas con VIH, especialmente a aquellas con quejas subjetivas cognitivas. Además, el tener en cuenta todos los factores que pueden influir en el estado cognitivo del paciente, será de utilidad para establecer un diagnóstico más concreto y preciso y poder realizar las intervenciones que sean posibles para mejorar estas alteraciones cognitivas, y por tanto su calidad de vida.

Como se expuso en el capítulo uno, la estrategia Global de la OMS (90-90-90), pretende que en el año 2020 el 90% de las personas con VIH estén diagnosticadas, el 90% de las diagnosticadas se encuentren en tratamiento y el 90% de las personas en tratamiento tengan carga viral suprimida. A estos objetivos se le ha añadido un objetivo adicional propuesto por investigadores y activistas, al que se le ha llamado el “cuarto 90”, el cual hace referencia a la calidad de vida relacionada con la salud de las personas con VIH (Fuster-Ruíz de Apodaca, 2018). Para conseguir este objetivo, es necesario estudiar los factores que influyen en la calidad de vida de las personas con VIH, incorporar la evaluación de la calidad de vida en la práctica clínica, diseñar intervenciones individualizadas para mejorar la calidad de vida, y por último, poner especial atención en los colectivos más vulnerables (como las mujeres o los supervivientes de larga duración).

2. Queja cognitiva en personas con VIH

Como se expuso en el capítulo anterior, existen factores de riesgo que nos pueden alertar sobre la posibilidad de desarrollar alteraciones cognitivas en las personas con VIH. La queja cognitiva subjetiva se ha considerado un posible factor predictor de estos déficits cognitivos (Kamkwala, Hulgán & Newhouse, 2017).

Diferentes estudios, han mostrado que hay una alta prevalencia de personas con VIH que presentan quejas cognitivas subjetivas. En nuestro país, se realizó una investigación con una muestra de 791 personas con VIH, de las cuales la mitad refería alguna alteración de su funcionamiento cognitivo, sobre todo en las áreas de memoria y atención. Además, se observó que la presencia de estas quejas cognitivas, tenía relación con ciertas variables como la historia de consumo de sustancias, llevar más tiempo con la enfermedad, los síntomas depresivos o ansiosos, mayor edad, no tener una relación sentimental o tener un bajo nivel educativo. La presencia de las quejas cognitivas, también se relacionó con una mayor interferencia en las actividades de la vida diaria y una peor calidad de vida (Muñoz-Moreno et al., 2014). En otro estudio reciente, las personas con VIH tenían cinco veces más probabilidades de tener quejas cognitivas, comparadas con un grupo de características similares seronegativo (Sheppard, Woods, Massman & Gilbert, 2019).

Uno de los aspectos que más se ha analizado con respecto a las quejas cognitivas, es si éstas tienen relación con el rendimiento neuropsicológico objetivo. Diversas investigaciones han mostrado resultados afirmativos (Bassel, Rourke, Halman & Smith, 2002; Carter, Rourke, Murji, Shore & Rourke, 2003; Kamkwala, Hulgán & Newhouse, 2017). Otros estudios, sin embargo, han mostrado que los síntomas depresivos pueden estar mediando entre las quejas cognitivas y el rendimiento cognitivo

objetivo (Yoo-Jeong et al., 2018; Zlatar, Muniz, Galasko & Salmon, 2018). Por tanto, existe una gran controversia respecto al papel que juega la queja cognitiva percibida y la sintomatología ansiosa y depresiva sobre el rendimiento neuropsicológico de las personas con VIH.

Con respecto a cómo evaluar la presencia de estas quejas cognitivas, se suele realizar a través de preguntas relacionadas con la percepción que tienen los pacientes sobre la existencia de una posible alteración cognitiva y su interferencia en la vida diaria o en el trabajo. En el estudio de Muñoz-Moreno et al. (2014), se utilizaron concretamente estas preguntas: “¿Crees que has perdido memoria, capacidad para concentrarte o para planificar?” y, “En el caso de que hayas apreciado cambios, ¿crees que han interferido en tu funcionamiento diario o en tu trabajo?”. En otros estudios han sido utilizadas preguntas similares para evaluar la queja cognitiva (Bayón, Ribera, Cabrero, Griffa & Burgos, 2012), siguiendo las recomendaciones de las guías internacionales para el tratamiento de las alteraciones cognitivas en pacientes VIH (European AIDS Clinical Society, 2017).

Teniendo en cuenta la alta prevalencia de quejas cognitivas en personas con VIH y su posible relación, directa o indirecta, con el rendimiento neuropsicológico objetivo, sería muy importante incorporar en la práctica clínica protocolos para detectarlas lo antes posible. También es necesario seguir avanzando en su estudio, y analizar los factores que influyen o median entre la queja cognitiva y el rendimiento neuropsicológico, la calidad de vida o las actividades de la vida diaria.

3. Funcionalidad diaria en personas con VIH

Según un estudio reciente, una de cada cinco personas con VIH tiene dificultades para llevar a cabo las actividades de la vida diaria. En la mayoría de los casos estas dificultades están relacionadas con la existencia de problemas cognitivos, aunque pueden influir otros factores, como la depresión o la ansiedad (Laverick et al., 2017).

De este modo, las alteraciones neuropsicológicas en los pacientes con VIH se han asociado con mayores dificultades tanto en las actividades básicas de la vida diaria (aquellas más elementales para la vida, como la alimentación, el aseo, el vestido o la movilidad en el hogar) como en las instrumentales (más complejas que las básicas, por ejemplo, utilizar medios de transporte, hacer compras, manejar dinero o tomar la medicación de forma correcta) (Cornelis, Gorus, Van Schelvergem & De Vriendt, 2019; Scott et al., 2011). En este sentido, existen estudios que relacionan deterioro cognitivo en personas con VIH con menor probabilidad de encontrar empleo (Chernoff, Martin, Schrock & Huy, 2010), más dificultades para administrar la medicación de forma correcta, lo cual supone una peor adherencia al tratamiento (Sánchez-Rivero et al., 2018; Woods, Dawson, Weber, Gibson & Grant, 2009), peores habilidades para la conducción de vehículos (Marcotte et al., 2006) o alteración en la capacidad para realizar las compras necesarias para el hogar de una forma adecuada y administrar la economía (Woods et al., 2017).

Además de estas importantes repercusiones de las alteraciones cognitivas sobre la funcionalidad diaria, es importante señalar que en la actual clasificación diagnóstica de las alteraciones cognitivas asociadas al VIH (HAND), tanto en la demencia VIH (HAD) como en la alteración cognitiva leve (NMD), es necesario que se produzca

interferencia en las actividades de la vida diaria para realizar su diagnóstico (Antinori et al., 2007).

Con respecto a la evaluación de las actividades de la vida diaria, no existen una prueba específica para población VIH. La prueba más utilizada es la Escala de Lawton y Brody modificada, que incluye cuestiones sobre 13 actividades diferentes (básicas e instrumentales), dónde el límite para la progresión de ANI a NMD se sitúa en la aparición de dificultades para realizar dos o más actividades de la vida diaria, las cuales el paciente atribuya a problemas cognitivos (Laverick et al., 2017).

Por tanto, la afectación en las AVD es muy frecuente en las personas con VIH. Es importante descartar otras condiciones que puedan estar ocasionando esas dificultades, por ejemplo, trastornos psiquiátricos como ansiedad o depresión, antes de concluir que la causa de estos problemas son las alteraciones cognitivas. Una vez descartadas estas comorbilidades, es necesario realizar una evaluación neuropsicológica completa que incluya pruebas que evalúen la funcionalidad del paciente.

4. Variables médicas y psiquiátricas en personas con VIH

4.1 Variables médicas en personas con VIH

Con la aparición de los TARGA, la situación clínica de los pacientes con VIH ha mejorado de forma muy significativa. Este tratamiento consigue en muchos de los casos, que la carga viral se mantenga indetectable y que los linfocitos T CD4 aumenten. Sin embargo, a pesar de que los pacientes estén en tratamiento, los problemas cognitivos continúan siendo frecuentes. Se han descrito factores de riesgo clínico que inciden en la aparición de estas alteraciones cognitivas, como el aumento de la carga viral, la disminución de linfocitos T CD4, el tiempo con la infección, el estadio CDC o

el nadir CD4 (Ellis et al., 2011; Winston & Vera, 2014). Por otro lado, en otros estudios se ha constatado, que incluso en pacientes con carga viral suprimida existen alteraciones cognitivas (Burdo et al., 2013; Tozzi et al., 2007), aunque éstas parecen ser de menor magnitud que las de la era pre-TARGA (Chan et al., 2016).

Con respecto al papel que juega el TARGA en las alteraciones cognitivas, actualmente se sabe que determinadas circunstancias como el inicio más temprano del TARGA o la continuidad del tratamiento, pueden incidir en la disminución de los trastornos neurocognitivos en el VIH (Podzamczer et al., 2019). Por otro lado, una hipótesis que ha adquirido mucha relevancia a lo largo de los últimos años, plantea que aquellos TARGA con mayor neuroefectividad en el SNC tendrán un efecto más beneficioso sobre el funcionamiento neurocognitivo (Letendre, Ellis, Ances & McCutchan, 2010). Otros autores han encontrado, que ciertos fármacos antirretrovirales tienen mayor neurotoxicidad, incidiendo por tanto de forma negativa en el funcionamiento cognitivo de los pacientes con VIH, entre éstos, el más frecuente es Efavirentz (Ma et al., 2016).

Por tanto, las variables médicas relacionadas con el VIH también van a tener repercusión no solo sobre el estado clínico del paciente sino también el cognitivo, con lo cual su control y monitorización tras el diagnóstico van a ser fundamentales.

4.2. Variables psiquiátricas en personas con VIH

La depresión es una de las comorbilidades psiquiátricas más comunes en el VIH, y puede ocurrir en cualquier fase de la enfermedad (Nanni, Caruso, Mitchell, Meggiolaro & Grassi, 2015). La prevalencia de trastornos depresivos en VIH es más elevada que en la población general. Los datos indican que entre un 20 y 30% de estos pacientes presentan síntomas depresivos (Podzamczer et al., 2019). La depresión se ha

asociado en muchas ocasiones a peor rendimiento neuropsicológico en diferentes poblaciones (Failla, Juengst, Graham, Arenth & Wagner, 2016; Gelonch et al., 2018; White, 2007). En población VIH también se ha encontrado relación entre síntomas depresivos y peor rendimientos cognitivo (Bryant et al., 2015; Chu et al., 2017; Rubin & Maki, 2019).

Para la evaluación de los síntomas psiquiátricos, una de las escalas que más se ha utilizado en poblaciones con enfermedad física es la Escala Hospitalaria de ansiedad y depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale, *HADS*) (Zigmond & Snaith, 1983). Ésta, se compone de dos subescalas (ansiedad y depresión) de siete ítems cada una que se puntúan de 0 a 3. Los autores recomiendan dos puntos de corte: una puntuación superior a 8 en cada subescala para posibles casos y una puntuación superior a 10 para casos probables.

Debido a la alta prevalencia de síntomas psiquiátricos en los pacientes con VIH, es importante realizar un diagnóstico psiquiátrico, mediante la entrevista clínica y las herramientas de evaluación, para que en el caso de que haya indicios de alteraciones cognitivas en el paciente, se pueda descartar que éstas son consecuencia de estos síntomas psiquiátricos.

Como conclusión de este capítulo, podemos señalar que las alteraciones neurocognitivas en la población con VIH continúan siendo un gran reto en la práctica clínica diaria, debido a su complejidad, ya que dependen de muchas variables y circunstancias. La presencia de estos trastornos cognitivos va a estar influenciada por las variables médicas relacionadas con la enfermedad y las variables psiquiátricas, las cuales pueden incidir en el estado cognitivo del paciente. Por otro lado, en muchas

ocasiones los pacientes van a presentar quejas cognitivas subjetivas, que deberían alertarnos sobre la posible presencia de alteraciones cognitivas. Además, muchos de los pacientes van a tener problemas a la hora de llevar a cabo las actividades de la vida diaria, lo cual podría ser consecuencia de estos trastornos neurocognitivos. Si a esto le sumamos el envejecimiento de las personas con VIH, debido al aumento de la esperanza de vida, las probabilidades de presentar estos problemas aumentan. Todo esto va a tener consecuencias negativas en la calidad de vida de las personas con VIH y de su entorno. Por todos estos motivos, detectar los déficits cognitivos lo antes posible, y estudiar todos los factores que pueden estar influyendo en ellos, así como las áreas que se están viendo más afectadas como consecuencia de éstos, va a ser fundamental para poder alcanzar el objetivo del “cuarto 90”, y por tanto mejorar la calidad de vida de estas personas.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE LA TESIS

Capítulo 4

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. Justificación

Tal y como se ha detallado en los capítulos anteriores, la investigación sobre las alteraciones cognitivas en las personas con VIH, ha experimentado un gran desarrollo durante las últimas décadas. La aparición de los TARGA, y los avances que se han producido en estos tratamientos desde 1996, han ocasionado que la enfermedad se haya transformado en crónica, con una esperanza de vida similar a la de la población general.

Este cambio de panorama, tan diferente al de los inicios de la epidemia en los años 80, ha hecho que aparezcan otros problemas como consecuencia de este aumento de la esperanza de vida. Uno de éstos, son los trastornos neurocognitivos asociados al VIH. Si bien, éstos ya existían cuando aparece la enfermedad, sus características eran muy diferentes a las que presentan en la actualidad, siendo sus manifestaciones clínicas en esos inicios de la epidemia más severas que hoy en día.

La introducción de los TARGA fue un hito en el abordaje de la enfermedad, reduciéndose de forma significativa las enfermedades oportunistas y mejorando las condiciones físicas de los pacientes de forma muy notable. Sin embargo, a pesar de estas mejoras, los trastornos neurocognitivos no desaparecieron. De hecho, se comenzaron a identificar alteraciones cognitivas leves en una elevada proporción de individuos, a pesar de que sus condiciones clínicas fueran buenas (carga viral indetectable, recuento de linfocitos CD4 altos, menos enfermedades oportunistas, etc.). Estas alteraciones cognitivas, aun siendo leves, tienen una repercusión muy importante en la vida diaria de los pacientes, así como en su calidad de vida.

Teniendo en cuenta la alta prevalencia de alteraciones cognitivas que existe en las personas con VIH en la actualidad y la repercusión tan importante que éstas tienen en su vida diaria, resulta de especial relevancia analizar qué variables influyen sobre el

rendimiento neuropsicológico de estas personas. A pesar de que una de las comorbilidades que con mayor frecuencia suele estar asociada al VIH es el consumo de drogas, existen pocos estudios que hayan estudiado los déficits cognitivos de pacientes drogodependientes con VIH. Por otro lado, también es necesario seguir analizando la influencia que ciertas variables de diferente naturaleza (médicas, psiquiátricas, queja cognitiva subjetiva) van a tener sobre las alteraciones cognitivas de estas personas, para de este modo, continuar contribuyendo a su detección precoz y abordaje. Y por último, analizar qué tipo de estas alteraciones cognitivas van a tener más relación con las actividades de la vida diaria de los pacientes, podría ser relevante para incidir en la rehabilitación cognitiva de esas áreas cognitivas concretas y de ese modo mejorar la funcionalidad y la calidad de vida de las personas con VIH y de las que viven con ellas.

2. Objetivos e hipótesis

El **objetivo principal** de la Tesis, fue profundizar sobre los factores asociados al rendimiento neuropsicológico y su repercusión en la funcionalidad diaria en personas con VIH.

Para llevar a cabo este objetivo general, se realizaron 3 estudios de los que se compone la presente Tesis Doctoral.

Estudio 1: Estudiar el perfil neuropsicológico de un grupo de pacientes con VIH y analizar su relación con el consumo de sustancias.

Objetivos específicos del primer estudio:

1. Conocer el perfil neuropsicológico de dos grupos de personas con consumo previo de sustancias, uno con VIH y el otro seronegativo.

2. Analizar si la historia previa de consumo de sustancias puede influir en las alteraciones cognitivas de pacientes con VIH.

Las hipótesis planteadas fueron: (i) los pacientes con VIH evaluados tendrán alteraciones en las áreas cognitivas que suelen estar más afectadas en esta población; (ii) aquellos pacientes que presentan VIH e historia previa de consumo de sustancias psicoactivas tendrán un menor rendimiento neuropsicológico que el grupo de pacientes ex drogodependientes sin VIH.

Este estudio se encuentra publicado en la **Revista Latinoamericana de Psicología** con el título “Alteraciones cognitivas en pacientes con VIH e historia previa de consumo de sustancias. Un estudio preliminar”.

García-Torres, A., Vergara-Moragues, E., Piñón-Blanco, A. & Pérez-García, M. (2015). Alteraciones neuropsicológicas en pacientes con VIH e historia previa de consumo de sustancias. Un estudio preliminar. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 47(3), 213-221. doi: 10.1016/j.rlp.2015.06.00

Factor de impacto JCR: 0.293 (Q4)

Tras estudiar el perfil neuropsicológico de pacientes ex drogodependientes con VIH, y comprobar que la magnitud de las alteraciones cognitivas que presentaban era mayor que el de un grupo de características similares seronegativo, nos planteamos realizar el segundo estudio. Teniendo en cuenta que uno de los dominios cognitivos que

se encuentra más afectado en las personas con VIH es el de la memoria, decidimos realizar evaluaciones en una muestra mayor de pacientes y analizar qué tipos de variables tenían repercusión sobre el rendimiento en esta área.

Estudio 2: Objective memory as an indicator of functional impairment in native Spanish-speaking patients with HIV infection.

Objetivos específicos del segundo estudio:

1. Estudiar el perfil neuropsicológico en memoria de pacientes con VIH que acudían a tratamiento ambulatorio.
2. Estudiar la influencia de los factores médicos relacionados con el VIH en el rendimiento en memoria de pacientes con VIH.
3. Estudiar la influencia de la sintomatología psiquiátrica, específicamente los síntomas ansiosos y depresivos, en el rendimiento en memoria de pacientes con VIH.
4. Estudiar la influencia de la percepción subjetiva del estado cognitivo en el rendimiento en memoria de pacientes con VIH.

Nuestras hipótesis de trabajo fueron: (i) el perfil de rendimiento en memoria será el patrón típico que se observa en pacientes VIH: afectación de recuerdo libre y preservación del reconocimiento; (ii) las variables médicas no predecirán por sí solas el rendimiento neuropsicológico en memoria; (iii) la suma de las variables médicas, la sintomatología psiquiátrica y la percepción subjetiva del estado cognitivo predecirán el rendimiento en memoria en pacientes con VIH; (iiii) la sintomatología psiquiátrica y la queja cognitiva se relacionarán de forma negativa con el rendimiento objetivo en memoria.

Este estudio ha sido publicado en la revista **AIDS Care**, dónde se encuentra disponible desde el 7 de abril de 2019.

García-Torres, A.; González-Andrade, A.; Fernández-Muñoz, J.J., Pérez-García, M. & Vergara-Moragues, E. (2019). Objective memory as an indicator of functional impairment in native Spanish-speaking patients with HIV infection. *AIDS Care*, 7, 1-8. doi: 10.1080/09540121.2019.1601673

Factor de impacto JCR: 2.105 (Q2)

Una vez desarrollados los dos estudios anteriores, nos planteamos si la afectación de áreas cognitivas concretas podrían tener influencia sobre la vida diaria de los pacientes, de dónde surge el estudio 3.

Estudio 3: Assessment of the executive functions as a measure of the impairments of the everyday functioning in people with HIV.

Objetivos específicos del tercer estudio:

1. Analizar qué componentes de las funciones ejecutivas se encuentran más afectados en pacientes con VIH y si existe relación con la funcionalidad de éstos.
2. Estudiar qué tipo de actividades de la vida diaria (básicas o instrumentales), tienen más relación con los déficits en funciones ejecutivas en pacientes VIH.

Este estudio se ha enviado a la revista **AIDS and Behaviour**.

OBJETIVO GENERAL

Profundizar sobre los factores asociados al rendimiento neuropsicológico y su importancia en la funcionalidad diaria en personas con VIH

<p>ESTUDIO I. Realizar un estudio preliminar sobre el funcionamiento cognitivo en personas con VIH e historia previa de consumo de sustancias</p>	<p><u>Objetivo 1:</u> Conocer el perfil neuropsicológico de dos grupos de personas con consumo previo de sustancias, uno con VIH y el otro seronegativo</p>	<p>Publicación I: García-Torres, A., Vergara-Moragues, E., Piñón-Blanco, A. & Pérez-García, M. (2015). Alteraciones neuropsicológicas en pacientes con VIH e historia previa de consumo de sustancias. Un estudio preliminar. <i>Revista Latinoamericana de Psicología</i>, 47(3), 213-221. doi: 10.1016/j.rlp.2015.06.00</p>
	<p><u>Objetivo 2:</u> Analizar si la historia previa de consumo de sustancias puede influir en las alteraciones cognitivas de pacientes con VIH</p>	

<p>ESTUDIO II. Objective memory as an indicator of functional impairment in native Spanish-speaking patients with HIV infection</p>	<p><u>Objetivo 1:</u> Estudiar el perfil neuropsicológico en memoria de pacientes con VIH</p>	<p>Publicación II: García-Torres, A.; González-Andrade, A.; Fernández-Muñoz, J.J., Pérez-García, M. & Vergara-Moragues, E. (2019). Objective memory as an indicator of functional impairment in native Spanish-speaking patients with HIV infection. <i>AIDS Care</i>, 7, 1-8. doi: 10.1080/09540121.2019.1601673</p>
	<p><u>Objetivo 2:</u> Estudiar la influencia de los factores médicos relacionados con el VIH en el rendimiento en memoria de pacientes con VIH</p>	
	<p><u>Objetivo 3:</u> Estudiar la influencia de la sintomatología psiquiátrica, específicamente los síntomas ansiosos y depresivos, en el rendimiento en memoria de pacientes con VIH</p>	
	<p><u>Objetivo 4:</u> Estudiar la influencia de la percepción subjetiva del estado cognitivo en el rendimiento en memoria de pacientes con VIH</p>	

<p>ESTUDIO III. Assessment of the executive functions as a measure of the impairments of the everyday functioning in people with HIV</p>	<p><u>Objetivo 1:</u> Analizar qué componentes de las funciones ejecutivas se encuentran más afectados en pacientes con VIH y si existe relación con la funcionalidad diaria</p>	<p>Publicación III: González-Andrade, A., García-Torres, A., Pérez-García, M., & Vergara-Moragues, E. (2019). Enviado a <i>AIDS and Behaviour</i></p>
	<p><u>Objetivo 2:</u> estudiar qué tipo de actividades de la vida diaria (básicas o instrumentales) se encuentran más influidas por los déficits en funciones ejecutivas en pacientes VIH</p>	

III. MEMORIA DE TRABAJOS

Capítulo 5

ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN PACIENTES CON VIH E HISTORIA PREVIA DE CONSUMO DE SUSTANCIAS. UN ESTUDIO PRELIMINAR.

García-Torres, A., Vergara-Moragues, E., Piñón-Blanco, A. & Pérez-García, M. (2015). Alteraciones neuropsicológicas en pacientes con VIH e historia previa de consumo de sustancias. Un estudio preliminar. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 47(3), 213-221. doi: 10.1016/j.rlp.2015.06.001

1. Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha sido uno de los principales problemas de salud pública de las últimas décadas. Desde el año 2003 se han notificado 29987 casos de VIH en España, 3278 en el último año. En los años ochenta, una de las principales vías de contagio de la enfermedad fue la parenteral, lo que ocasionó que muchas personas con trastornos por consumo de sustancias se infectaran (Condes, Barros, Merino & Ruiz-Galiana, 2010). La introducción en 1996 del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) transformó al VIH en una enfermedad crónica, conllevando la aparición de otro tipo de complicaciones como las alteraciones cognitivas asociadas al virus (Palella et al., 1998).

La sintomatología clínica de estas alteraciones cognitivas deriva de la infección del sistema nervioso central por el virus, y estos síntomas han ido evolucionando en función del tipo de tratamiento accesible. Antes de la introducción del TARGA, las manifestaciones clínicas asociadas al deterioro cognitivo en VIH eran muy graves; la forma más severa de afectación era el complejo demencia-sida, que comprendía principalmente alteraciones motoras, demencia y alteraciones en el comportamiento (Navia, Jordan & Price, 1986).

Tras la introducción de este tratamiento disminuyó de forma considerable la incidencia de sintomatología cognitiva grave, pero comenzaron a identificarse en muchos pacientes alteraciones cognitivas leves. Para adaptarse a esta nueva situación se redefinieron los criterios clínicos de las alteraciones cognitivas asociadas al VIH (*HIV-Associated Neurocognitive Disorders* [HAND]), se establecieron 3 categorías diagnósticas: demencia asociada al VIH (*HIV-Associated Dementia* [HAD]), alteración neurocognitiva subclínica (*Asymptomatic Neurocognitive Impairment* [ANI]) y

trastorno cognitivo leve (*Mild Neurocognitive Disorder* [MND]); las dos últimas se basan en la existencia de alteraciones neuropsicológicas y diferenciadas en función de la afectación de la vida diaria (Antinori et al., 2007). Con respecto a la prevalencia, se ha constatado que la incidencia de alteraciones cognitivas asociadas al VIH ha disminuido lentamente desde el año 1996, y está relacionada con el efecto de los TARGA sobre este aspecto (Chan & Brew, 2014).

Aunque se encuentran estudios que describen alteraciones en muchas áreas cognitivas, existe un consenso entre los expertos en el que se describe un patrón específico de alteraciones, y los dominios cognitivos que se encuentran más afectados son la atención/memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento de información, la memoria/aprendizaje, las funciones ejecutivas y las habilidades motoras (Gesida & SPNS, 2014).

En España la frecuencia de deterioro cognitivo en estos pacientes se sitúa en torno al 40-50%, similar a la constatada en otros países (Muñoz-Moreno et al., 2010). A pesar de esta alta prevalencia, su diagnóstico presenta importantes dificultades. Por un lado, actualmente no existe ninguna batería específica universal para esta población; sin embargo, hay una serie de recomendaciones acordadas por los expertos, entre las que se incluyen evaluar los dominios cognitivos más frecuentemente alterados utilizando al menos dos tests para cada uno y con puntuaciones estandarizadas (The Mind Exchange Working Group, 2013). Por otro lado, un aspecto fundamental a la hora de realizar un diagnóstico de las alteraciones cognitivas en el VIH es tener en cuenta que la presencia de deterioro cognitivo en VIH no es sinónimo de HAND, es decir, en el caso de un individuo diagnosticado de HAND, la causa de los déficits cognitivos que éste presenta es la acción del VIH, mientras que en el primer caso no se valora la etiología de la alteración neuropsicológica. Además, en muchas ocasiones estos pacientes presentan

comorbilidades que pueden estar ocasionando deterioro cognitivo por sí mismas, o contribuyendo a empeorar el déficit cognitivo asociado al VIH (Gesida & SPNS, 2014; The Mind Exchange Working Group, 2013).

Probablemente la comorbilidad que con más frecuencia se encuentra asociada al VIH es el consumo de sustancias psicoactivas. Numerosos trabajos han mostrado que los pacientes drogodependientes presentan alteraciones neuropsicológicas de distinta magnitud incluso después de periodos prolongados de abstinencia (Fernández-Serrano, Pérez-García & Verdejo-García, 2011). Por este motivo, resulta sorprendente el escaso número de trabajos que han investigado el rendimiento neuropsicológico de pacientes con VIH y antecedentes de consumo de sustancias (Vergara-Moragues, Vergara-de Campos & Girón-González, 2010).

Sin embargo, este aspecto es de gran relevancia, ya que muchas investigaciones han mostrado las implicaciones que el deterioro cognitivo en el VIH puede tener en aspectos cruciales, como la adherencia al tratamiento, la calidad de vida o las actividades de la vida diaria (Cattie, Doyle, Weber, Grant & Woods, 2012; Doyle, Weber, Atkinson, Grant & Woods, 2012; Vance, Fazeli & Gakumo, 2013). Como consecuencia de esto, los trastornos neurocognitivos constituyen un problema muy importante en los pacientes infectados y su abordaje es fundamental.

El objetivo general de nuestro trabajo es estudiar el perfil neuropsicológico de un grupo de pacientes ex drogodependientes con VIH de larga evolución infectados por vía parenteral. Debido a que esta muestra de pacientes presenta como comorbilidad principal la historia de drogodependencia, la cual también puede estar influyendo en el tipo y magnitud de déficits que presenten, hemos utilizado como grupo control pacientes ex drogodependientes seronegativos. Nuestra hipótesis de trabajo es que

aquellos pacientes que presentan VIH e historia previa de consumo de sustancias psicoactivas tendrán un menor rendimiento neuropsicológico que el grupo de pacientes ex drogodependientes sin VIH.

2. Método

2.1. Participantes

La muestra estuvo compuesta por 28 sujetos entre 31 y 59 años ($M = 46.61$; $DT = 6.80$): 21 hombres (75%) y 7 mujeres (25%). Los criterios de inclusión fueron llevar como mínimo siete meses abstinentes, historia previa de consumo de heroína, cocaína o *speedball* de al menos cinco años y pasar por el procedimiento del consentimiento informado. Se excluyó del estudio a los sujetos analfabetos, a los que por su avanzado estado de deterioro cognitivo no pudieron evaluarse y a los que presentaban trastorno mental grave.

El grupo con VIH estuvo compuesto por ex drogodependientes en tratamiento con TARGA institucionalizados en GERASA (Cádiz). Todos ellos tenían sida. Se evaluaron 14 pacientes (9 hombres [64.3%] y 5 mujeres [35.7%]), se excluyeron 11 por su avanzado estado de deterioro cognitivo y uno por ser analfabeto. Uno de los sujetos no pudo realizar todas las pruebas por problemas motores. El grupo de pacientes sin VIH lo formaron 14 ex drogodependientes (12 hombres [85.7%] y 2 mujeres [14.3%]) del centro de drogodependencias Hogar 20 (Granada). Las características demográficas y clínicas de ambos grupos se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Características demográficas y relacionadas con el consumo de la muestra

Variables	Grupo con VIH (n =14)	Grupo sin VIH (n =14)	t(gl)/U/X ² (gl); p valor
Edad (años) ^a	46,86± 4,26	46,36± 8,82	t(18,74) = 0,19; p = 0,85
Sexo ^b			
Hombre	9 (64,3%)	12 (85,7%)	X ² (1) = 1,71; p = 0,38
Mujer	5 (35,7%)	2 (14,3%)	
Años de escolaridad ^c	5 (5-6,5)	8 (6-9,5)	U = 32,50; p = 0,002 **
Situación laboral previa ^b			
Trabajando	1 (7,1%)	0	χ ² (2) = 2,18; p = 0,53
Parado	12 (85,7%)	14 (100%)	
Pensionista/incapacitado	1 (7,1%)	0	
Nivel socioeconómico ^b			
0-300euros/mes	8 (57,1%)	12 (85,7%)	χ ² (2) = 3,46; p = 0,32
300-600 euros/mes	4 (28,6%)	2 (14,3%)	
>600 euros/mes	2 (14,2%)	0	
Apoyo familiar ^b			
Sí	5 (35,7%)	8 (57,1%)	χ ² (1) = 1,29; p = 0,44
No	9 (64,3%)	6 (42,9%)	
Sustancia principal de consumo ^b			
Heroína	9 (64,3%)	3 (21,4%)	X ² (2) = 5,33; p = 0,06
Speedball	4 (28,6%)	8 (57,1%)	
Cocaína	1 (7,1%)	3 (21,4%)	
Años de consumo ^a	20 ± 12,13	18 ± 8,79	U = 85,00; p = 0,55
Tiempo de abstinencia (meses) ^c	20 (11-54)	36 (7-66)	U = 85,50; p = 0,56
Tiempo en el recurso (meses) ^c	11 (5,75-24)	24 (6,5-135)	t (13,38) = -2,46; p = 0,028 *
Estancia anterior en otro recurso similar ^b			
Sí	11 (78,6%)	12 (85,7%)	χ ² (1) = 0,24; p = 1,00
No	3 (21,4%)	2 (14,3%)	
Prisión (a lo largo de la vida) ^b			
Sí	11 (78,6%)	6 (42,9%)	χ ² (1) = 3,74; p = 0,12
No	3 (21,4%)	8 (57,1%)	
Años con SIDA ^a	12±9,513		
VHC ^a	12(85,71%)	10(71,42%)	X ² (1)=0,21;p=0,64
Años con VHC ^a	12,14±8,112		
Tiempo de tratamiento del VIH (meses) ^c	36 (21,50-49)		
CD4	458,56±312,82		
Carga viral actual	148 (129-282)		
Años desde la primera toma de TARGA ^c	4,50 (3-18,75)		

VHC = virus de la Hepatitis C

^a Valores expresados como Media ± desviación estándar.

^b Valores expresados como n y porcentaje.

^c Valores expresados como Mediana y Rango intercuartílico.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01

2.2. Instrumentos

Se elaboró un cuestionario de recogida de datos integrando distintas variables y una batería de pruebas neuropsicológicas estandarizadas que fueron escogidas por su utilidad en el diagnóstico de pacientes con VIH (Gesida & SPNS, 2014; The Mind Exchange Working Group, 2013). Los dominios cognitivos que se evaluaron y las pruebas que se utilizaron fueron los siguientes:

- **Atención/memoria de trabajo:** se utilizaron los subtest de “Dígitos” y “Letras y números” del WAIS-III (Wechsler & Kaufman, 2001) para medir atención inmediata y memoria de trabajo, respectivamente, y el *Continuos Performance Test* (CPT) (Conners, 2000) para medir atención sostenida (la versión utilizada constaba de 3 bloques con 100 ensayos, 10% de estímulos diana, 500 milisegundos (ms) de presentación del estímulo, un tiempo entre estímulos de 2000 ms y una duración total de 12 min y 58 segundos).
- **Velocidad de procesamiento de información:** se utilizaron el *Trail Making Test A* (TMT-A) (Tombaugh, 2004), que además evalúa atención visual sostenida, rastreo visual y habilidad grafomotora; el *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) (Smith, 2002), que es una prueba de atención y rastreo visual, concentración y velocidad psicomotora, y la parte de lectura del *Stroop* (Golden, 2001), en el que se pide al sujeto que lea lo más rápido posible columnas de palabras.
- **Memoria/aprendizaje:** fue administrado el test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC) (Benedet & Alejandre, 1998), que consta de

recuerdo inmediato, recuerdo a largo plazo (libre y con claves) y reconocimiento de una lista de palabras.

- **Funciones ejecutivas:** se administraron el test *Stroop* (Golden, 2001), color y palabra-color, que evalúa flexibilidad cognitiva e inhibición de respuesta; el TMT-B (Tombaugh, 2004), para evaluar la capacidad de secuenciación; el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) (Heaton, Chelune, Talley, Kay & Curtiss, 2001) para evaluar la flexibilidad cognitiva, y la Torre de Londres (Culbertson & Zillmer, 2001) para medir la capacidad de planificación y resolución de problemas. Para la fluidez verbal se utilizaron el FAS (Loonstra, Tarlow & Sellers, 2001) para medir evocación fonética y el test de Animales para la semántica (Peña-Casanova, 1990).
- **Habilidades motoras:** se administraron el subtest de punteado del test *MacQuarrie* (MacQuarrie, 1982), que evalúa habilidades relacionadas con precisión y rapidez manual, y el *Grooved Pegboard* (Lafayette, 2002), que explora la destreza motora fina manual y la preferencia manual.
- **Reserva cognitiva/inteligencia premórbida:** se administró el test de Vocabulario del WAIS III (Wechsler & Kaufman, 2001).

2.3. Procedimiento

Las evaluaciones se realizaron entre febrero y mayo del 2013, con una duración aproximada de 2 horas y un descanso de 10 minutos. La participación en el estudio fue voluntaria. Los sujetos de ambos grupos firmaron un consentimiento informado de acuerdo con la Ley Orgánica 1/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

2.4. Diseño

Se trata de un estudio transversal, descriptivo y exploratorio. Debido a esto, no se ha ajustado el nivel de significación en función del número de análisis realizados.

3. Resultados

En el dominio cognitivo atención/memoria de trabajo el grupo con VIH obtuvo peores resultados que el grupo sin VIH en las 3 pruebas; se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el CPT (número de aciertos en el primer bloque, número de errores por omisión y de errores por comisión), en Dígitos (inversos y total), y en Letras y números, con peor ejecución del grupo con VIH (tabla 10).

Tabla 10. Resultados de la evaluación neuropsicológica del dominio cognitivo atención/memoria de trabajo

Pruebas neuropsicológicas y variables	Grupos		<i>t</i> (gl)/ <i>U</i> ; <i>p</i> valor; <i>d</i> de Cohen
	Grupo con VIH(n=14)	Grupo sin VIH (n=14)	
CPT			
Aciertos b1 ^a	98 (93,25-99)	100 (99,75-100)	<i>U</i> = 29,00; <i>p</i> < 0,001 ^{***} ; <i>d</i> = 1,059
Aciertos b2 ^a	99 (95,75-99,25)	99,50 (98-100)	<i>U</i> = 69,00; <i>p</i> = 0,165
Aciertos b3 ^a	99 (95,25-100)	99,50 (98-100)	<i>U</i> = 74,50; <i>p</i> = 0,257
Errores omisión b1 ^a	1 (0,75-2,225)	0,00 (0,00-0,00)	<i>U</i> = 35,00; <i>p</i> < 0,001 ^{***} ; <i>d</i> = 1,095
Errores omisión b2 ^a	0,50 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-1,00)	<i>U</i> = 79,50; <i>p</i> = 0,344
Errores omisión b3 ^a	0,50 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-1,00)	<i>U</i> = 82,00; <i>p</i> = 0,421
Errores comisión b1 ^a	1,00 (0,00-2,225)	0,00 (0,00-1,25)	<i>U</i> = 43,00; <i>p</i> = 0,005 ^{**} ; <i>d</i> = 0,745
Errores comisión b2 ^a	0,500 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	<i>U</i> = 78,00; <i>p</i> = 0,292
Errores comisión b3 ^a	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-2,500)	<i>U</i> = 78,00; <i>p</i> = 0,248
Tiempo reacción b1 ^b	732,85±202,300	656,390±225,116	<i>t</i> (26) = 0,94; <i>p</i> = 0,353
Tiempo reacción b2 ^a	708,9(557,12-919,16)	586 (495,15-797,92)	<i>U</i> = 62,50; <i>p</i> = 0,103
Tiempo reacción b3	754,646±306,306	606,961±172,961	<i>t</i> (20,5) = 1,57; <i>p</i> = 0,131
Dígitos			
Directos ^a	6,00 (5,75-8,00)	7,00 (6,00- 9,25)	<i>U</i> = 66,00; <i>p</i> = 0,133
Inversos ^a	4,00 (3,00-5,00)	5,00 (4,00-6,25)	<i>U</i> = 52,00; <i>p</i> = 0,030 [*] ; <i>d</i> = 0,935
Total ^a	10,00 (9,00-12,00)	12,00 (10,00-15,25)	<i>U</i> = 52,00; <i>p</i> = 0,032 [*] ; <i>d</i> = 0,917
Letras y números^b	6,64±2,061	8,50±2,473	<i>t</i> (26) = -2,15; <i>p</i> = 0,040 [*] ; <i>d</i> = 0,82

^a Valores expresados como Media ± desviación estándar. ^b Valores expresados como Mediana y Rango intercuartílico. b= bloque. Niveles de significación: (*) *p* ≤ 0,05; (**) *p* ≤ 0,01; (***) *p* ≤ 0,001

En el dominio cognitivo velocidad de procesamiento de información, los sujetos con VIH tuvieron peor ejecución en todas las pruebas: TMT-A, SDMT y *Stroop* (lectura). Por tanto, su velocidad de procesamiento fue superior a la del grupo sin VIH

Tabla 11. Resultados de la evaluación neuropsicológica del dominio cognitivo velocidad de procesamiento de información

Pruebas y variables	Grupos		<i>t</i> (gl); <i>p</i> valor; <i>d</i> de Cohen
	Grupo con VIH (n=14)	Grupo sin VIH (n=14)	
TMTA ^a	46,61±12,352	37,44±9,869	<i>t</i> (25) = 2,14; <i>p</i> = 0,042* ; <i>d</i> = 0,825
SDMT ^b	22,77±7,748	31,93±11,586	<i>t</i> (25) = -2,39; <i>p</i> = 0,024* ; <i>d</i> = 0,947
Stroop (lectura) ^c	82,31±20,262	99,79±15,607	<i>t</i> (26) = -2,52; <i>p</i> = 0,018* ; <i>d</i> = 0,974

Valores expresados como Media ± desviación estándar. a=tiempo en segundos; b=número de aciertos; c= palabras leídas. Niveles de significación: (*) *p* ≤ 0,05; (**) *p* ≤ 0,01; (***) *p* ≤ 0,001 (tabla 11).

Los resultados del dominio memoria/aprendizaje mostraron que los sujetos con VIH tenían un menor recuerdo inmediato, recuerdo libre a corto plazo y recuerdo a largo plazo con claves semánticas que el grupo sin VIH; se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos en las variables del TAVEC: recuerdo inmediato (RI AI, RI A5 y RI A total), recuerdo libre a corto plazo y recuerdo con claves a largo plazo, con peor ejecución del grupo con VIH (tabla 12).

Tabla 12. Resultados de la evaluación neuropsicológica del dominio cognitivo memoria/aprendizaje
Grupos

Pruebas y variables	Grupo con VIH (n=14)	Grupo sin VIH (n=14)	t(gl)/U; p valor; d de Cohen
TAVEC			
RI A1 ^a	5,14±1,406	7,43±2,681	t(26) = -2,82; p = 0,009**; d = 1,12
RI A5 ^b	10 (7-12)	12 (11-13,5)	U = 53,00; p = 0,036*; d = 0,84
RI A total ^a	38,93±10,307	50,71±11,565	t(26) = -2,84; p = 0,009**; d = 1,077
RL corto plazo ^a	7,43±3,106	10,57±1,277	t(26) = -2,64; p = 0,014*; d = 1,43
RL con claves corto plazo ^a	8,79±3,017	11,36±3,079	t(26) = -2,23; p = 0,34
RL largo plazo ^a	8,00±3,187	10,43±3,155	t(26) = -2,02; p = 0,053
RL claves largo plazo ^a	8,86±3,255	11,50±2,794	t(26) = -2,30; p = 0,029*; d = 0,87
Perseveraciones ^b	2,00(1,00-4,00)	3,00 (1,75-4,25)	U = 87,00; p = 0,608
Intrusiones ^b	2,50 (1,00-5,00)	1,00(0,00-4,00)	U = 74,50; p = 0,269
Reconocimiento ^b	14,50 (13,00-16,00)	15,50 (14,00-16,00)	U = 67,00; p = 0,137

^a Valores expresados como Media ± desviación estándar. ^b Valores expresados como Mediana y Rango intercuartílico. RI=recuerdo inmediato, RL=recuerdo libre. Niveles de significación: (*) p ≤ 0,05; (**) p ≤ 0,01; (***) p ≤ 0,001

En el dominio cognitivo funciones ejecutivas, los sujetos del grupo con VIH presentaron menor control de inhibición, menor capacidad de secuenciación, menor fluidez verbal y menor flexibilidad cognitiva que el grupo sin VIH, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en la prueba *Stroop* color y palabra-color, TMT-B, FAS, Animales y WCST (categorías completas y respuestas perseverativas) (tabla 13).

Tabla 13. Resultados de la evaluación neuropsicológica del dominio cognitivo funciones ejecutivas

Pruebas y variables	Grupos		<i>t</i> (gl)/ <i>U</i> ; <i>p</i> valor; <i>d</i> de Cohen
	Grupo con VIH (n=14)	Grupo sin VIH (n=14)	
Stroop			
Color ^a	51,21±13,600	63,71±9,778	<i>t</i> (26) = -2,79; <i>p</i> = 0,010* ; <i>d</i> = 1,07
Palabra-color ^b	27,50 (20,50-27,50)	40,00(31,00-44,00)	<i>U</i> = 44,50; <i>p</i> = 0,024* ; <i>d</i> = 1,04
TMT-B^a	140,00(113,50-193,50)	85,00(44,75-128,50)	<i>U</i> = 39,50; <i>p</i> = 0,012* ; <i>d</i> = 0,90
WCST			
Categorías completas ^b	3,50(1,00-6,00)	6,00 (5,00-6,00)	<i>U</i> = 45,00; <i>p</i> = 0,009** ; <i>d</i> = 1,20
Respuestas perseverativas ^b	25 (16,75-38,25)	11,50 (9,00-25,50)	<i>U</i> = 39,00; <i>p</i> = 0,007** ; <i>d</i> = 0,91
FAS^b	21,50(13,00-40,25)	40 (31,50-43,50)	<i>U</i> = 54,00; <i>p</i> = 0,043* ; <i>d</i> = 0,87
Animales^a	16,07±4,559	19,86±3,820	<i>t</i> (26)= -2,36; <i>p</i> = 0,026* ; <i>d</i> = 0,90
Torre de Londres			
Movimientos totales ^a	35,29±15,188	38,50±18,003	<i>t</i> (26) = -0,51; <i>p</i> = 0,614
Movimientos correctos ^b	3,00(2,00-4,00)	3,00(2,75-4,50)	<i>U</i> = 78,00; <i>p</i> = 0,550
Tiempo total segundos ^a	396,95(238,50-512,50)	258,50(234,75-367)	<i>U</i> = 71,50; <i>p</i> = 0,350

^a Valores expresados como Media ± desviación estándar. ^b Valores expresados como Mediana y Rango intercuartílico.
Niveles de significación: (*) *p* ≤ 0,05; (**) *p* ≤ 0,01; (***) *p* ≤ 0,001

En el dominio cognitivo habilidades motoras, se constató que los sujetos con VIH tenían peor precisión y rapidez manual con ambas manos y peor coordinación manual fina con la mano no dominante que el grupo sin VIH, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos en el test de punteado (ambas manos) y en el *Grooved Pegboard* (mano no dominante), con peor ejecución del grupo con VIH (tabla 14).

Tabla 14. Resultados de la evaluación neuropsicológica del dominio cognitivo habilidades motoras

Pruebas y variables	Grupos		<i>t</i> (gl)/ <i>U</i> ; <i>p</i> valor; <i>d</i> de Cohen
	Grupo con VIH (n=14)	Grupo sin VIH (n=14)	
Tapping^a			
Mano dominante	22,69±6,395	29,21±5,605	<i>t</i> (25) = -2,82; <i>p</i> = 0,009** ; <i>d</i> = 1,08
Mano no dominante	16,85±4,930	22,43±6,035	<i>t</i> (25) = -2,62; <i>p</i> = 0,015* ; <i>d</i> = 1,018
Grooved Pegboard^b (tiempo en segundos)			
Mano dominante	101(88,00-146,70)	96(75,25-108,50)	<i>U</i> = 49,00; <i>p</i> = 0,094
Mano no dominante	112(96,00-134,80)	107(91,75-131,25)	<i>U</i> = 56,50; <i>p</i> = 0,041* ; <i>d</i> = 0,83

^a Valores expresados como Media ± desviación estándar. ^b Valores expresados como Mediana y Rango intercuartílico. Niveles de significación: (*) *p* ≤ 0,05; (**) *p* ≤ 0,01; (***) *p* ≤ 0,001

Por último, no se observaron diferencias significativas en la prueba de Vocabulario (utilizada como medida de la reserva cognitiva) entre ambos grupos.

4. Discusión

El objetivo de este trabajo fue estudiar el perfil neuropsicológico de un grupo de pacientes con VIH de larga evolución infectados por vía parenteral y compararlo con un grupo de pacientes ex drogodependientes sin VIH. De acuerdo con los resultados obtenidos, existen diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos en los dominios cognitivos atención/memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de información, memoria/aprendizaje, funciones ejecutivas y habilidades motoras; se muestra que los sujetos del grupo con VIH tienen peor ejecución en todos estos dominios. Las diferencias obtenidas entre los 2 grupos en los distintos dominios

cognitivos son contundentes, con tamaños del efecto altos, mostrando un rendimiento neuropsicológico significativamente inferior del grupo con VIH. Este menor rendimiento neuropsicológico del grupo con VIH podría estar relacionado con la acción del virus sobre el sistema nervioso central. No podemos afirmar que el grupo seronegativo tenga un perfil neuropsicológico dentro de la media poblacional, sino que el deterioro cognitivo de este grupo es menor comparado con el grupo con VIH.

Los estudios acerca de la afectación del dominio cognitivo atención/memoria de trabajo en personas con VIH reflejan que el grado de alteración está relacionado con el estadio de la enfermedad: los pacientes de larga evolución muestran mayores déficits (Woods et al., 2009). En el caso de los sujetos con VIH de nuestra muestra, las alteraciones encontradas en esta función cognitiva podrían estar relacionadas con la fase avanzada en la que se encuentran, ya que la media de años con la enfermedad es de 12.

La alteración en velocidad de procesamiento de información se considera uno de los síntomas principales del HAND (Gesida & SPNS, 2014), lo que concuerda con los hallazgos de nuestro estudio, donde los sujetos con VIH tienen mayores alteraciones que el grupo seronegativo en este dominio. Sin embargo, este dominio cognitivo es muy inespecífico y se solapa con otras funciones cognitivas, por lo cual es posible que la mala ejecución en tareas que evalúan esta función cognitiva esté relacionada con distintos déficits, como memoria de trabajo o habilidades motoras básicas (Woods et al., 2009).

La afectación del aprendizaje de nueva información es uno de los indicadores más sensibles de deterioro cognitivo en esta población (Jayadev & Garden, 2009). La literatura científica sobre VIH muestra que el perfil característico de afectación de la memoria incluye déficits en recuerdo libre inmediato y diferido con preservación del

reconocimiento (Woods et al., 2005), lo que concuerda con nuestros resultados. Investigaciones recientes han encontrado déficits importantes en estos pacientes en memoria prospectiva, cuya presencia implica mayor dependencia y peor adherencia al tratamiento (Doyle et al., 2012); por tanto, sería conveniente incorporar pruebas neuropsicológicas que evalúen este aspecto.

Investigaciones previas han encontrado que las personas con VIH presentan alteraciones en las funciones ejecutivas, sobre todo en fases avanzadas de la enfermedad (Dawes et al., 2008; Grant, 2008; Woods et al., 2009). Los componentes que suelen estar más afectados son la inhibición de respuesta (Hinkin, Castellon, Hardy, Granholm & Siegle, 1999), la secuenciación (Heaton et al., 1995; Tozzi et al., 1999), la flexibilidad cognitiva y planificación (Cattie et al., 2012; Heaton et al., 1995) y la fluidez verbal fonética y semántica (Heaton et al., 1995; Iudicello et al., 2008), lo que coincide con nuestros resultados.

Respecto a las habilidades motoras, existen trabajos que muestran una peor destreza manual de los pacientes con VIH, evaluada mediante el *Grooved Pegboard* (Carey et al., 2004) y con el test de punteado (Heaton et al., 1995), lo que coincidiría con la ejecución de los pacientes con VIH de nuestra muestra.

El concepto de reserva cognitiva postula que un nivel premórbido superior de inteligencia actuaría como un factor protector en el deterioro neuropsicológico (Vázquez-Justo, Blanco, Vergara-Moragues, Gestoso & Pérez-García, 2014). La evaluación de la inteligencia premórbida y de la reserva cognitiva es un tema controvertido sobre el que no existe consenso en la literatura científica. En muchos estudios se utiliza como medida de este concepto el test de Vocabulario del WAIS-III (Marañón, Amayra, Uterga & Gómez-Esteban, 2011), y en la mayoría de las

investigaciones se utiliza junto con esta medida el nivel educativo definido por los años de escolaridad (Marañón et al., 2011; Pereda et al., 2000; Stern, Silva, Chaisson & Evans, 1996). En este trabajo se han utilizado ambas medidas. Los resultados obtenidos muestran que existen diferencias en años de escolaridad, con una media significativamente mayor del grupo sin VIH, lo cual podría estar influyendo en la ejecución de las pruebas. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas en la prueba de vocabulario, con lo cual esas diferencias se encontrarían atenuadas.

El diagnóstico de HAND en las personas con VIH es un aspecto de gran complejidad, debido a que estos pacientes con frecuencia presentan comorbilidades (asociadas o no al VIH) que pueden producir deterioro cognitivo por sí mismas o contribuir a empeorar los déficits cognitivos producidos por el VIH (Gesida & SPNS, 2014). Una de las comorbilidades que constituye un factor de confusión a la hora de diagnosticar HAND es el consumo de sustancias, el cual presentan los sujetos de este estudio. El hecho de que el grupo con VIH presente mayores alteraciones cognitivas que el grupo sin VIH podría ser debido a diferentes causas. Entre ellas, la acción del virus sobre el sistema nervioso central, la historia de consumo de tóxicos, la presencia de comorbilidades (como el virus de la hepatitis C), o a la suma de varios de estos factores.

Sin embargo, a pesar de la dificultad para saber con certeza cuál es el origen de este deterioro cognitivo, la evaluación neuropsicológica de los pacientes con VIH es una herramienta imprescindible para poder constatar lo antes posible que existen unos determinados déficits que están influyendo en la calidad de vida de estas personas, y cuya detección precoz nos permitirá poder intervenir para mejorar la funcionalidad del paciente y de su entorno, independientemente de cuál sea la causa que los ha provocado (Gesida & SPNS, 2014).

En cuanto a los puntos fuertes de nuestro trabajo, hay que resaltar el escaso número de estudios en los que se compara a sujetos con historia de drogodependencia con y sin VIH, y entre los pocos que encontramos, la gran mayoría utiliza para la evaluación neuropsicológica pruebas de cribado, que a pesar de su utilidad en la selección inicial de las quejas cognitivas subjetivas, tienen múltiples y serias limitaciones para evaluar el HAND y son insuficientes para realizar un diagnóstico clínico neuropsicológico (Gesida & SPNS, 2014). El hecho de utilizar una batería neuropsicológica tan completa, ha permitido realizar una evaluación mucho más exhaustiva, y por tanto poder realizar un diagnóstico más preciso de cada paciente.

Sin embargo, nuestros resultados podrían estar limitados por varios aspectos. En primer lugar, el reducido tamaño de la muestra y el número significativamente menor de mujeres que de hombres. En segundo lugar, el hecho de que los sujetos del grupo con VIH estaban institucionalizados, mientras que los del grupo seronegativo no. En tercer lugar, hay variables que no se han recogido y pueden estar influyendo en los resultados, como el porcentaje de sujetos en programa de mantenimiento con metadona o bajo prescripción de medicación psiquiátrica. Y por último, el menor nivel educativo y el menor tiempo en el recurso del grupo con VIH son factores que también pueden estar incidiendo en nuestros hallazgos. A pesar de estas limitaciones, estos resultados aportan una interesante línea de investigación en el campo de la evaluación cognitiva en pacientes con VIH y consumo previo de sustancias.

Para concluir, nuestros resultados abren nuevas posibilidades de investigación. Sería interesante investigar las posibles relaciones entre estas alteraciones cognitivas, la calidad de vida, la funcionalidad y las quejas cognitivas percibidas por los pacientes. Finalmente, es de suma importancia realizar estudios que valoren cómo inciden los

programas de rehabilitación cognitiva en esta población en la disminución de los déficits cognitivos y en la mejora de la calidad de vida.

CAPÍTULO 6

OBJECTIVE MEMORY AS AN INDICATOR OF FUNCTIONAL IMPAIRMENT IN NATIVE SPANISH-SPEAKING PATIENTS WITH HIV INFECTION

García-Torres, A., González-Andrade, A., Fernández-Muñoz, J.J., Pérez-García, M. & Vergara-Moragues, E. (2019). Objective memory as an indicator of functional impairment in native Spanish-speaking patients with HIV infection. *AIDS Care*, 7, 1-8. doi:10.1080/09540121.2019.1601673

1. Introduction

HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND) can include severe motor symptoms and cognitive deficits (García-Torres, Vergara-Moragues, Piñón-Blanco & Pérez-García, 2015; Vázquez-Justo et al., 2016). Memory – an extremely sensitive indicator of HAND and a strong predictor of HIV patients' daily functioning problems – is one of the most affected cognitive areas (Avci et al., 2018; Vance, Ross & Downs, 2008). HAND prevalence ranges between 20% to 69% and the most severe form of the disorder is HIV-Associated Dementia (HAD), characterized by a performance of at least two standard deviations below the mean on neuropsychological tests (Carroll & Brew 2017; Nightingale & Winston, 2017). Nevertheless, minor disorders like HIV-associated mild neurocognitive disorder (MND) and asymptomatic neurocognitive impairment (ANI), characterized by a performance of at least one standard deviation below the mean on neuropsychological tests, also present with cognitive impairment and in the MND there are interferences with daily activities (Antinori et al., 2007).

Some variables related to the presence of these mnesic disorders have been identified in HIV patients. Among them are biological markers, variables related to mood symptoms such as anxiety and depression, and cognitive complaint. Regarding biological markers, there seems to be a relation between current CD4 lymphocyte count, RNA viral load, nadir CD4 count, HIV infection duration, and CDC stages and memory performance (Chan et al., 2016; Winston & Vera, 2014). The relation between mood symptoms and memory is still unclear because although some studies found no relation between depressed mood and objective memory performance (Heaton et al., 2010; Thames et al., 2011), others found an association (Chu et al., 2017; Dwyer et al., 2014; Pinheiro et al., 2016). Regarding cognitive complaint, some authors have suggested that

cognitively impaired individuals with HIV may under-report their cognitive deficits. Therefore, the relationship between these three variables and quality of life and functional skills is still unclear and merits further study (Chiao et al., 2013; Juengst, Skidmore, Pramuka, McCue & Becker, 2012).

Spanish is currently the second most spoken language worldwide (Instituto Cervantes, 2017). A main limitation of the studies of these problems is that most of them were performed with English-speaking population. The assessment of native Spanish-speakers through tests in English is an important disadvantage, and there are significant differences between ethnic groups in diverse neuropsychological measures (Daugherty, Puente, Fasfous, Hidalgo-Ruzzante & Pérez-Garcia, 2017). This reveals an important gap in the research of cognitive performance and related factors in native Spanish-speakers (Judd et al., 2009). The goal of this study is to explore the relations between HIV-related biological markers, mood symptoms, and cognitive complaint and their contribution to the prediction of objective memory performance in native Spanish-speakers. The working hypothesis is that HIV-related biological markers alone will not predict objective memory performance, and that the addition of mood symptoms and cognitive complaint will significantly improve the prediction. We expect that mood symptoms and cognitive complaint will be negatively related to objective memory performance.

2. Material and methods

2.1. Design and participants

The study used a nonexperimental, covariational, crosssectional design. We assessed 84 patients with HIV, 56 with possible cognitive impairment according to the NEU-Screening (Muñoz-Moreno et al., 2013). Out of these 56 patients, 2 could not

attend the assessment session, so the final sample comprised 54 HIV patients treated at the University Hospital of Puerto Real (Spain). However, due to the presence of outliers we run a hierarchical cluster in order to find out participants with similar characteristics and therefore with the data according to a parametric distribution, so the sample was shortened to 38 participants. Inclusion criteria were: (a) HIV infection; (b) over 18 years of age; (c) signing the informed consent; (d) minimum of 3 months abstinence in the case of substance consumption; and (e) positive score on the NEU-Screening battery (Muñoz-Moreno et al., 2013). Exclusion criteria were: (a) methadone treatment during the past 3 months; (b) prior diagnosis of severe mental disorder; (c) history of brain injury or central nervous system diseases; (d) visual or auditory deficit; and (e) illiteracy or difficulty understanding test instructions. We obtained the approval of the Ethics Committee of the University Hospital of Puerto Real (Spain) and we followed the ethical requirements of the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013).

2.2. Measurements and instruments

Neuropsychological screening: we used the NEU-Screening (Muñoz-Moreno et al., 2013), a tool validated in native Spanish-speakers, to detect patients with possible cognitive impairment in HIV patients. This instrument is a screening tool, which consists of three tests (Trail-Making Test A, Trail-Making Test B, and phonetic fluidity FAS test).

HIV-related biological markers: we registered maximum viral load, nadir CD4, years infected with HIV, and CDC stage. All markers were obtained from patients' medical data at the hospital Unit of Infectious Diseases through blood analysis.

Mood symptoms evaluation (anxiety and depression) were assessed with the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, Zigmond & Snaith, 1983). The total score on the scale was used (total HADS score).

Cognitive complaint was assessed with the item “*Do you have difficulty to pay attention or to concentrate?*”, following the international guidelines for the treatment of neurocognitive disorders in HIV infection (European AIDS Clinical Society, 2017) and the criteria of prior studies (Bayón et al. ,2012; Muñoz-Moreno et al., 2014). Participants responded “never”, “sometimes”, or “often”.

Objective memory was assessed with the Spanish Complutense Verbal Learning Test (TAVEC) (Benedet & Alexandre, 1998). The main indicators of the test are:(a) short-term memory (the number of words the respondent remembers immediately after reading them); (b) long-term memory (the number of words remembered after a 20-min. interval); (c) recognition (the number of words identified from a list of previously shown words mixed with distractors) and (d) discriminability index (it indicate up to what point the patient has learned to discriminate against the words of the list of learning of any another word). Raw scores were transformed into Z-scores, in accordance with the Spanish TAVEC age-adjusted norms.

2.3. Data analysis

We calculated frequencies and percentages for categorical variables, and means and standard deviations for continuous variables. Relations between the different variables were calculated with Pearson correlations for continuous variables and Spearman rho coefficients for ordinal variables. Bonferroni adjustments were applied to all correlations. The p-value was $p < .0041$. Analysis of variance was conducted to determine differences in cognitive performance as a function of the cognitive complaint. To determine the predictive value of the variables that were statistically significant in the bivariate correlational analysis, we performed hierarchical regression analysis on three mnemonic performance components (short-term memory, long-term memory, and recognition). We introduced the variables age, schooling, and HIV-related biological

markers (age, schooling, maximum viral load, CD4 nadir, years infected with HIV, and CDC stage), the total HADS score, and in the cognitive complaint. We ran a hierarchical cluster using the variables included at the model in order to find out participants with similar characteristics and therefore to fit the data according to a parametric distribution. The dendrogram graph identified a first cluster with 38 participants.

3. Results

Table 15 shows the descriptive statistics of the sample. For degree of impairment, we calculated participants' standardized score in the five measures evaluated. In short-term ($Z=-.097$) and long-term memory ($Z=-1.18$), patients' performance was about one standard deviation lower than the mean, but the recognition score was very close to the mean ($Z=-0.13$). The score in discriminability index was lower ($Z=-0.61$).

Table 15. Descriptive statistics of the sample

<i>N (%)</i>				
Sex				
Men	27 (71.1)			
Women	11 (28.9)			
Work situation				
Employed	12 (31.6)			
Unemployed	15 (39.5)			
Retired/Disabled	9 (23.7)			
Temporary leave	2 (5.3)			
Has been incarcerated				
Yes	9 (23.7)			
No	29 (76.3)			
Socioeconomic level				
Between 0 and 300€	9 (23.7)			
Between 301 and 600€	6 (15.8)			
Between 601 and 1000€	9 (23.7)			
Between 1001 and 1500€	11 (28.9)			
1501 and more	3 (7.9)			
	<i>M</i>	<i>SD</i> ¹	<i>Min</i> ²	<i>Max</i> ³
Age	45.87	10.092	25	67
Education (years)	9.21	3.885	3	23
CD4 Nadir (cells/μL)	269.973	166.137	30	615
Maximum viral load (cells/ml)	28,087.918	166.137	19	108,044.90
Years infected with HIV	14.89	9.392	1	29
Total score HADS ⁴	15.32	7.57	2	32

¹: Standard Deviation

²: Minimal

³: Maximum

⁴: HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale

Figure 2 depicts the analysis of variance between the independent variable cognitive complaint and the dependent variables of mnemonic performance. Significant differences are revealed in recognition, $F(2, 35) = 4.815, p < .014$, indicating that the group with frequently cognitive complaints scored the lowest in recognition (Figure 2). Table 16 presents the significant relationships.

Table 17 presents the results of the regression analysis on the criterion recognition. The variables significantly predict recognition. As can be seen in the first regression, the maximum viral load, (corrected $\beta = -.511, p = .013$) and cognitive complaint (corrected $\beta = -.279, p = .031$) was significant. Next, we explored the criterion short-term memory. None of the variables significantly predicted short-term memory. The last criterion explored was long-term memory. Like short-term memory, none of the variables significantly predicted long-term memory.

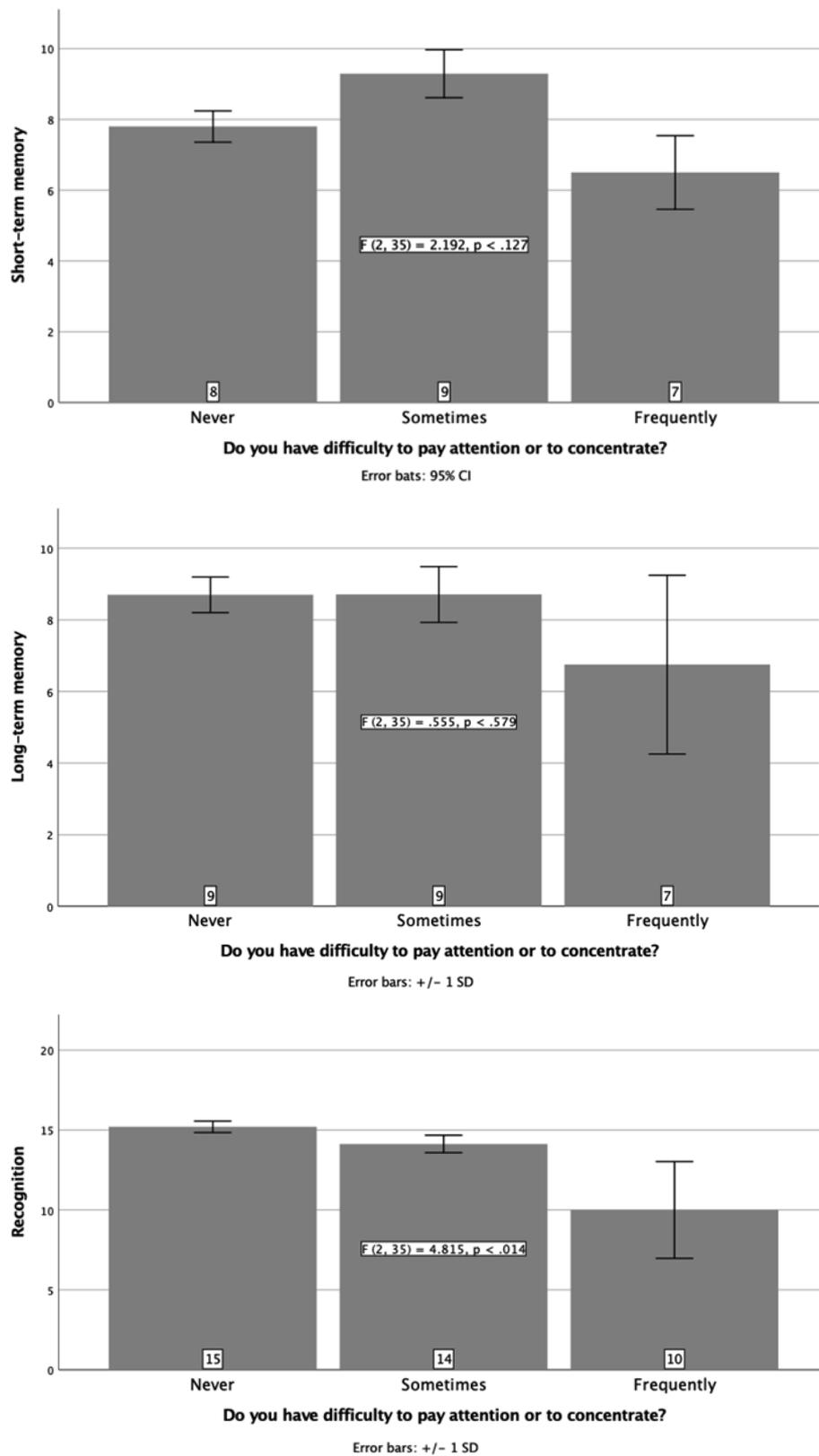


Figure 2. Graphic representation of the ANOVAs

	Age	Years of schooling	Socioeconomic level	Years infected HIV	Nadir CD4	Maximum viral load	Total HAD ¹ scored	Short-term memory	Long-term memory	Recognition	Discriminability index	Discriminability index
Age	1											
Years of schooling	-.388	1										
Socioeconomic level	.016	.352	1									
Years infected HIV	.604*	-.234	.134	1								
Nadir CD4	-.309	.102	.146	-.286	1							
Maximum viral load	.162	-.015	-.166	.184	.618*	1						
Total HAD ¹ scored	.052	-.241	.047	.046	.290	-.023	1					
Short-term memory	-.074	.202	.268	-.018	.031	-.280	-.220	1				
Long-term memory	-.260	.235	.276	-.092	.030	-.314	-.192	-.192	1			
Recognition	-.177	.100	.163	-.280	.284	-.578*	-.253	-.253	.336	1		
Discriminability index	-.178	.039	.090	-.257	.301	-.454*	-.131	.321	.194	.859*	1	
Cognitive complaints	.213	-.149	-.108	.259	.075	.100	.108	-.006	-.118	-.408*	-.391	1

¹: HADS: Total score on the Hamilton Anxiety and Depression Scale.

*: p< .0041.

Table 16. Correlations between the demographic, clinical, and cognitive variables

Table 17. Results of the hierarchical linear regression analysis

		Predictors	
Criterion	Predictor	β	p
Recognition	Age	.053	.749
	Years of schooling	.035	.968
	Maximum viral load	-.511	.013
	Nadir CD4	.104	.444
	Years infected with HIV	-.877	.398
	CDC Stage	.805	.331
	HADS score	-.284	.070
	Cognitive complaint	-.279	.031
Corrected $R^2 = .412$; $F(8,37) = 4.244$; $p = .002$			
Short-term memory	Age	-.043	.852
	Years of schooling	.203	.303
	Maximum viral load	-.419	.081
	Nadir CD4	-.197	.503
	Years infected with HIV	-.046	.835
	CDC Stage	-.036	.874
	HADS score	-.132	.498
	Cognitive complaint	.095	.606
Corrected $R^2 = .043$; $F(8,37) = 0.811$; $p = .599$			
Long-term memory	Age	-.267	.226
	Years of schooling	.136	.461
	Maximum viral load	-.535	.021
	Nadir CD4	-.441	.118
	Years infected with HIV	.127	.539
	CDC Stage	-.166	.438
	HADS score	-.039	.832
	Cognitive complaint	.007	.967
Corrected $R^2 = .073$; $F(8,37) = 1.36$; $p = .254$			

4. Discussion

The hypothesis stating that HIV-related biological markers would require mood symptoms and cognitive complaint to predict objective memory performance was only partially confirmed because only recognition was predicted. As expected, some biological markers (maximum viral load) and cognitive complaint were related negatively to objective memory performance, while mood symptoms remained close to the significance. The results indicate that HIV patients' short- and long term memory processes are deteriorated, although recognition processes seem to be preserved. This pattern coincides with the results of previous studies (Fazeli et al., 2014; Woods et al., 2009). Thus, our results extend this pattern of short- and long-term memory impairment and conservation of recognition to Spanish-speaking population. The high proportion of false positives and low discriminability index indicate that participants did not learn the new information, or at least, not discriminately. That is, in the recognition task, participants guessed rather than knew the correct responses. This pattern may be related to the reduction in frontostriatal connectivity observed in HIV patients (Ipser et al., 2015; Melrose, Tinaz, Castelo, Courtney & Stern, 2008; Rosen et al., 2010).

The differences of means found in recognition as a function of cognitive complaint suggest that HIV patients retain some capacity to estimate their mnemonic performance. However, the absence of these differences in short- and long-term memory performance – precisely the processes that are deteriorated in these individuals – may be due to these patients' unawareness of their impairment, which leads them to underestimate their deficits. Hence, their level of cognitive complaint is related to the cognitive performance they have retained, the capacity of recognition. This hypothesis was presented by Juengst et al. (2012) and Chiao et al. (2013), who also found that HIV

patients underestimated their impairment, proposing that the deficit in self-awareness increases along with cognitive impairment. This self-awareness deficit also correlates with high-risk behaviors and disinhibition, which are frequently present in HIV patients with cognitive impairment (Baker et al., 2014). This could imply that HIV patients' self-reported measures are not very reliable, and shows the need to develop specific instruments to assess anosognosia in these patients.

It was only possible to predict performance in the recognition task through a combination of the three variables, with mood symptoms and cognitive complaint contributing particularly and significantly to the prediction. However, this model did not significantly predict short- and long-term memory, as the contribution of mood symptoms and cognitive complaint to the prediction of recognition was lost. In the case of cognitive complaint, the lack of awareness of memory performance observed in patients with various neurocognitive syndromes may be extensive to HIV patients. Thus, the predictive value of the cognitive complaint would only be valid in processes that are really not impaired, such as recognition (Ipser et al., 2015; Melrose et al., 2008; Rosen et al., 2010). The mean scores in mood symptoms were below the cut-off points established in the last review of the HADS (Snaith, 2003). In accordance with other studies, these low scores could explain the absence of a relation between the score in mood symptoms and cognitive complaint (Bayón-Pérez et al., 2016; Robertson et al., 2014). Other studies exploring the relation between mood symptoms and cognitive complaint have found a significant relation. However, these investigations used the Beck Depression Inventory both in English-speakers (Thames et al., 2012) and Spanish-speakers (Karimian, 2016). The low HADS scores could explain these differences.

Mnemonic performance is one of the cognitive processes most closely related to employment, adherence to medication, management of domestic economy, or quality of

life. A high score on the California Verbal Learning Test increased the probability of finding a job in people with HIV by 70% (Hinkin et al., 2004; Kalechstein, Newton & Van Gorp, 2003; Marcotte et al., 2004; Van Gorp et al., 2007). Therefore, it is essential to know the performance level in the different mnesic processes, especially with tests in Spanish, due to the important gap in research and the need to extend the results from English-speaking populations. In order to propose specific interventions to improve patients' quality of life, we need to know which factors are related to their mnemonic performance and whether they are equally related in all the processes. Mnesic deficits are one of the best predictors of good functioning. In fact, longitudinal studies of occupational performance and the resulting independent life have shown them to be the best predictors (Avci et al., 2018; Kalechstein et al., 2003).

This study presents some limitations that should be considered. Although sufficient, the sample was reduced by the need to follow a normal distribution, thereby reducing the external validity of the results. The measure of cognitive complaint could be improved to increase its internal validity, using scales like the MOS-HIV, which could encompass other aspects of cognitive functioning besides memory. However, this item has been used in two studies with Spanish population (Bayón et al., 2012; Muñoz-Moreno et al., 2014) and is similar to that used by Vance et al. (2008) in English population. In addition to the assessment of mnesic performance, a complete assessment of cognitive functioning should be performed to determine the degree of impairment of other functions and their relationship with the variables analyzed herein. Finally, the presence of a control group of patients diagnosed with HIV but without cognitive complaints or deterioration could provide information on the accuracy of the estimation of real mnesic performance, thereby increasing external validity. However, the general objective was to determine the precision of the reports of memory impairment in

patients with mnemonic impairment, not to compare them with unimpaired patients or to determine the performance of the latter.

In spite of these limitations, this study makes a contribution to the scientific literature on cognitive performance in Spanish-speaking HIV patients, especially considering the relation between mnemonic performance and these individuals' occupational success. These results suggest some lines of future research. It would be useful to explore the results of this triple contribution (HIV-related biological markers, mood symptoms and cognitive complaint) when using an assessment instrument of quality of life and instrumental skills. This survey establishes the level of functionality in different daily life areas, as well as individuals' level of satisfaction. It would also be useful to employ an instrument to assess anosognosia, as the studies indicate a lack of awareness of the deficit. It would be appropriate to extend these results in Spanish-speakers – similar to those found in English-speakers – to other languages, mainly the more widespread ones, like Chinese or Arabic. Accordingly, we could determine whether these findings can be extended to different languages and populations, and whether they are associated with the evolution of the disease. This would allow us to develop specific intervention programs focused on real needs.

CAPÍTULO 7

ASSESSMENT OF THE EXECUTIVE FUNCTIONS AS A MEASURE OF THE IMPAIRMENTS OF THE EVERYDAY FUNCTIONING IN PEOPLE WITH HIV

(González-Andrade, A., García-Torres, A., Pérez-García, M. & Vergara-Moragues, E., 2019)

1. Introduction

The prevalence of HIV-associated dementia has been significantly reduced with the current emergence of highly active antiretroviral therapy (HAART), (Heaton et al., 2010). However, less severe cognitive disorders continue to be presented very frequent (Saloner & Cysique, 2017). Currently, it is estimated that the percentage of people who suffer from HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) ranges between 30 and 50% (Heaton et al., 2011). The neuropsychological profile of HAND is heterogeneous and the most affected cognitive areas include attention, memory, learning, motor skills, and the so-called executive functions (Antinori et al., 2007; García-Torres et al., 2015; Woods et al., 2009). Prior to the inception of HAART, cognitive impairment associated with HIV was thought to be of subcortical origin. However, since the emergence of this therapy, the subcortical pattern of HAND appears to be somewhat less clear. Currently, there is also a cortical pattern of cognitive impairment more strongly related to the presence of involvement in the temporal, parietal or frontal areas, where alterations in executive functions are one of the most common deficits in HIV patients (Corrêa et al., 2016; Dawes et al., 2008; Heany et al., 2019; Heaton et al., 2011; Plessis et al., 2014; Wilmschurst et al., 2018). The neural substrate of what we refer to as executive functions is the prefrontal cortex, specifically the frontostriatal circuits, which are affected in many cases of HIV (Haziot, Barbosa Junior, Vidal, De Oliveira & De Oliveira, 2015).

Executive functions are considered to be high-level cognitive processes whose exact definition and measurement process still today it has not been agreed in a unique way. In recent years, the model of executive functions proposed by Miyake et al. (2000) has been highly influential, receiving support from a number of further studies (Friedman et al., 2008; Hull, Martin, Beier, Lane & Hamilton, 2008; Lehto, Juuja, Kooistra & Pulkkinen, 2003; Stuss, 2011). In this model, the *set-shifting*, *updating*, or

working memory and *inhibition* processes are proposed to be of central importance in executive functioning (Miyake et al., 2000; Friedman & Miyake, 2017). The *set-shifting* process, also known as attention switching or task switching, refers to shifting between mental sets (Miyake et al., 2000). This process has routinely been evaluated in HIV patients using the Trail Making Test - B (TMT-B) (Walker & Brown, 2018). The process of *updating*, or *working memory* refers to the updating and monitoring of working memory representations. This function involves the monitoring and coding of the information relevant to the task, as well as the information that remains active in memory (Miyake et al., 2000). However, when evaluating patients with HIV there is less agreement, and studies have used various tasks such as Letter Number Span, Digit Span, or some variant of the 2-back test (Walker & Brown, 2018). Finally, the *inhibition* process is related to the ability to deliberately control or repress a response that has been previously learned to solve a given task (Miyake et al., 2000). The task used requires the deliberate suppression of a response that is relatively automatic, although the specific response that needs to be inhibited differs across tasks (Miyake et al., 2000). In patients with HIV, this is usually assessed through the Stroop test, which is related to task interference and the study of a person's reaction time to such a change (Walker & Brown, 2018). There are several studies that have explored executive functioning in patients with HIV. Specifically, the meta-analysis published by Walker & Brown (2018) aimed to review the research that studies executive functioning according to the model of Miyake et al. (2000) in HIV patients. And, according to the analysis presented by these authors, none of these studies have aimed to explore the relationship between executive functions and everyday functioning.

In relation with the concept of everyday functioning, the literature distinguishes between dependency with regard to basic activities of daily living (BADL) and the

performance of instrumental activities of daily living (IADL). Whilst BADL refer to fundamental activities for independent living at home such as housekeeping, home repairs, bathing, dressing, and laundry, IADL are activities related to independent living in the community, such as financial management, shopping, grocery shopping, understanding reading/TV material, planning social activities, communication, medication management, transportation, cooking, child care, and work (Cornelis et al., 2019; Doyle et al., 2013; Lawton & Brody, 1969).

The relationship between BADL and IADL and executive functioning has been explored in samples from different population. For example, in the elderly non-clinical population it has been found that the best predictor of IADL was the set-shifting process, as measured through the TMT-B (McAlister & Schmitter-Edgecombe, 2016; Cahn-Weiner, Boyle & Malloy, 2002; Nguyen, Copeland, Lowe, Heyanka & Linck, 2019). Moreover, in patients with mild cognitive impairment, an association has also been found between a deficit in this executive function and a deterioration in everyday functioning (Aretouli & Brandt, 2010). This association between executive deficit and IADL has also been found in patients with schizophrenia (Iampietro, Giovannetti, Drabick & Kessler, 2012) and Parkinson's (Foster & Hershey, 2011; Kudlicka, Hindle, Spencer & Clare, 2017) in which, again, performance on the TMT-B was found to be the best predictor of IADL (Cahn et al., 1998). In fact, the impairment in executive functioning appears to be more closely related to IADL than to BADL, which the authors explain in terms of a greater complexity of the former compared with the latter (Cornelis et al., 2019; Pereira, Yassuda, Oliviera & Forlenza, 2008; Schmitter-Edgecombe & Parsey, 2014). With regard to patients with HIV, many authors agree that there is a relationship between cognitive impairment as a whole and everyday functioning (Doyle et al., 2013; Heaton et al., 2004) but few studies have explored

executive functioning in particular, and none have done so by analyzing the different processes encompassed within such functioning.

One of the first studies was the research from Van Gorp et al., (1999) who compared employed and unemployed HIV patients and found that when demographic and medical variables were controlled, the set-shifting process, as evaluated through the TMT-B, was the factor that best discriminated between the two groups. Subsequently, Heaton et al., (2004, 2011) found that in HIV patients executive functioning was one of the processes that was most strongly linked to the deterioration in performance on tasks such as medication management, finances, cooking and shopping. Moreover, Chernoff et al. (2010) found that this executive function was the only cognitive domain that predicted the transition from unemployment to employment. This executive function has also been found to be related to the ability of HIV patients to surf the internet in order to carry out financial or purchasing tasks (Woods et al., 2017). Taken together, these findings seem to indicate that there is an association between executive functions and IADL, and that this relationship seems to be particularly evident through the set-shifting process, as assessed by the TMT-B. However, we have not found any study that has explored the relationship between the level of performance on different executive processes and everyday functioning in patients with HIV from the approach proposed by the model of Miyake et al., (2000). Identifying this specific relationship would help to inform the development of more precise therapeutic intervention objectives and would help to elucidate whether the HIV virus differentially affects the different neural networks responsible for these three executive processes, about which there is currently little consensus (Walker & Brown, 2018). This would also serve to increase our knowledge about the action of these processes in the central nervous system (CNS).

Therefore, the objective of this study was to explore the various components of executive functions according to the model of Miyake et al., (2000) and the predictive relationship between these functions and performance in everyday functioning (BADL and IADL), along with the possible relationship with other medical and socioeconomic variables, in a group of patients with HIV. On the basis of previous results in the literature, we expect to find a performance deficit in the three executive processes evaluated (Heaton et al., 2004; Walker & Brown, 2018). Secondly, and as found in other disorders, we expect to find that set-shifting, updating or working memory, and inhibition process have a significant predictive relationship with IADL, but not BADL (Cornelis et al., 2019; Foster & Hershey, 2011; Kudlicka et al., 2018; Iampietro et al., 2012; Schmitter-Edgecombe & Parsey, 2014). Finally, we hope to find a particularly relevant role for the set-shifting process, as evaluated through TMT-B (Cahn et al., 1998; Cahn-Weiner, Boyle & Malloy, 2002; McAlister & Schmitter-Edgecombe, 2016; Nguyen et al., 2019; Van Gorp et al., 1999).

2. Methods

2.1. Design

The study used a non-experimental, covariational, and cross-sectional design.

2.2. Participants

In order to know if there was a probable cognitive impairment, we assessed a total of 84 patients with HIV using the NEU-Screening (Muñoz-Moreno et al, 2013; Prats et al., 2019), and 56 presented possible cognitive impairment. Of these, 2 patients could not attend the assessment. Therefore, the final sample was made up of 54 HIV patients treated in the Unit of Infectious Diseases of the University Clinical Hospital of

Puerto Real (Cádiz, Spain). More details regarding the recruitment context of this study have been described elsewhere (García-Torres et al., 2019). The study was approved of the Ethics Committee of the University Hospital of Puerto Real (Spain).

2.3. Measurements and instruments

HIV-related biological markers: We registered viral load, nadir CD4, and years infected with HIV. All markers were obtained from patients' medical data at the hospital Unit of Infectious Diseases through blood analysis.

Neuropsychological screening: We used the NEU-Screening (Muñoz-Moreno et al., 2013; Prats et al., 2019), a screening tool validated in native Spanish-speakers, to detect possible cognitive impairment in HIV patients.

Anxiety and depression evaluation: These were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (*HADS*, Zigmond & Snaith, 1983). This is the most widely used self-assessment scale for detecting emotional distress in populations with physical illness, and has been translated into many languages and used in different countries and cultures (Brennan, Worrall- Davies, McMillan, Gilbody & House, 2010; Terol-Cantero, Cabrera-Perona & Martín Aragón, 2015; Tyrer & Methuen, 2007). It consists of two subscales (anxiety and depression) of seven items each that are scored from 0 to 3. The authors recommend two cut-off points: a score greater than 8 on each subscale to indicate possible cases and a score greater than 10 for probable cases.

Executive function evaluation: The independent three-factor model of Miyake et al. (2000) was followed to assess executive functioning. To assess set-shifting, the TMT-B (Reitan, 1958) was used; to evaluate the updating of working memory, the Digit Span (DS) (Wechsler, 2012) was used, and the Five Digit Test (FDT) (Sedó, 2007) was employed to evaluate the process of inhibition.

- *The TMT-B* (Reitan, 1958) consists of a sheet containing numbers from 1 to 12 and letters from A to L distributed randomly on a page. The task of the participant is to join the numbers and letters in ascending and alphabetical order, alternating numbers and letters. The score obtained is based on the time taken to complete the task (seconds) and the number of mistakes made. The correction standards for the Spanish population have been obtained from the NEURONORMA project (Peña-Casanova et al., 2009; Tamayo et al., 2012).
- *The Digit Span test* is one of the subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV), which forms part of the evaluation of working memory. The task consists of two sets of eight numbers of increasing difficulty (from three to eleven digits) that are read by the experimenter and must be repeated by the participant. The first set of numbers must be repeated in order (Forward Digit Span) and the second set in reverse order (Backward Digit Span) (Wechsler, 2012). The score represents the number of items correctly reproduced in each case.
- *The Five Digit Test (FDT)* (Sedó, 2007) assesses inhibition and attention flexibility. The first part consists of 50 items that represent groups of numbers (from 1 to 5) grouped in rectangles similar to cards or dominoes, so that the participant must count the elements that appear (three threes, four fours, two twos, etc.). The second part is composed of a further 50 items, but in this case with asterisks added that are presented in groups of 1 to 5 elements, which the

participant must also count. The third part presents an interference situation in which the items (again a further 50) contain several numbers from 1 to 5 in a quantity that is different from their value (five twos, three fives, two fours, etc.), and where the participant must count the number of elements and inhibit the reading of the number. The fourth part alternates the conditions of part 1 and 3 depending on the width of the square, forcing the response criteria to alternate (read or count). The FDT is considered to offer an alternative to the Stroop Test of colors and words that reduces the influence of the cultural component (Sedó, 2004). Both an inhibition score and a flexibility score are obtained.

2.4. Data Analysis

All analyzes were conducted using SPSS Version 25.0 (IBM Corp., 2017). For descriptive analyzes, frequencies and percentages were calculated in the case of categorical variables and the means and standard deviations were calculated for continuous variables. To determine the level of dependence / independence for the IADL and the BADL, the total number of areas in which the participants showed an increase in their need for support were calculated and, following the procedure of other studies (Antinori et al., 2007; Heaton et al., 2004; Woods et al., 2006), those who showed an increase in their dependence in two or more areas were classified as dependent. Next, the Pearson correlation coefficient was calculated between all the study variables. To reduce the probability of committing a Type I error due to the number of correlations calculated, only correlations with $p < .001$ were considered significant. Subsequently, to determine the predictive value of the different variables measured, a hierarchical linear regression analysis was conducted. In a first block of the hierarchical analysis the variables were introduced that relate to the biological markers

of HIV (years with HIV, CD4 nadir, and viral load); in the second block the age of the participants, the years of education and the total score on the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were introduced; and in the third block we introduced the measures of the three factors of executive functioning: set-shifting (time taken and errors committed in the TMT-B), updating (Forward and Backward span), and inhibition (inhibition and flexibility in the FDT).

3. Results

3.1. Descriptive analysis and sample characteristics

Table 18 shows the descriptive statistics of the sample. It can be seen how more participants saw an increase in their dependence in terms of IADL, when compared with BADL. We calculated participants' standardized score for the measures evaluated. The set-shifting score ($Z = -0.816$; $SD = 1.068$) indicated that performance was close to a standard deviation below the average. In the processes of updating ($Z = -0.438$; $SD = 0.439$) and inhibition ($Z = -0.565$; $SD = 0.859$) the patients' performance was around one standard deviation below the average.

Tabla 18. Descriptive statistics of the sample

N(%)	54(100)			
Sex				
Men	40(74.1)			
Women	14(25.9)			
Work situation				
Employed	17(31.5)			
Unemployed	23(42.6)			
Retired/Disabled	12(22.2)			
Temporary leave	2 (3.7)			
Has been incarcerated				
Yes	10(18.5)			
No	44(81.5)			
Depression				
No	26(48.1)			
Possible	8(14.8)			
Probably	20(37.7)			
Anxiety				
No	44(81.5)			
Possible	1(1.9)			
Probably	9(16.7)			
Socioeconomic level				
Between 0 and 300 €	15(27.8)			
Between 301 and 600 €	9(16.7)			
Between 601 and 1000 €	12(22.2)			
Between 1001 and 1500 €	14(25.9)			
1501 and more	3(5.6)			
Increased dependence on IADL				
Yes	15(72.2)			
No	39(27.8)			
Increased dependence on BADL				
Yes	7(13.0)			
No	47(87.0)			
	M	SD¹	Min²	Max³
Age	45.96	10.42	25	67
Education (year)	9.33	3.94	2	23
CD4 Nadir (cells/ µL)	234.31	172.31	20	615
Maximun viral load	512836.66	1372973.32	19	7040443
Years infected with HIV	14.33	8.91	1	29
Total score HADS⁴	14.19	7.53	2	32

¹: Standard Deviation; ²: Mínimal; ³: Maximum; ⁴: HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale

3.2. Association between health, sociodemographic, everyday functioning, and executive functioning variables

Table 19 shows the results of the correlation analyzes conducted among all the study variables. Among the results obtained, it is worth highlighting the significant correlations found between the years of schooling and updating (Forward Digit Span). In addition, significant correlations were found among the three components of executive functioning: a) between set-shifting (TMT-B) and updating (Backward span); b) between set-shifting (TMT-B) and inhibition (FDT flexibility); c) between updating (forward and backward digit span) and inhibition (FDT inhibition and flexibility). Finally, the significant correlations found between IADL and inhibition should be noted.

Table 19. Correlations between the demographic, clinical, and cognitive variables

	Years infected HIV	Nadir CD4	Viral load	Age	Education	Total score	TMT-B time	TMT-B error	DS Forward	DS Backward	TCD inhibition	TCD flexibility	AIVD	ABVD
Years infected HIV	1													
Nadir CD4	-0,245	1												
Viral load	0,107	-0,178	1											
Age	,577	-,290	,0,20	1										
Education	-,185	,080	,020	-,384	1									
Total score HAD	,118	,266	,145	,024	-,276	1								
TMT-B time	-,016	-,092	,086	,306	-,301	,232	1							
TMT-B error	-,068	-,155	-,071	,092	-,114	-,183	,338	1						
DS Forward	,268	,188	-,250	-,424	,362	-,137	-,192	,084	1					
DS Backward	-,057	,036	-,223	-,116	,275	-,233	-,329	-,059	,516	1				
TCD inhibition	,077	-,061	-,089	-,096	-,098	,032	,204	-,098	-,108	-,400	1			
TCD flexibility	,048	-,226	,219	,193	-,091	-,077	,332	,193	-,301	-,422	,533	1		
AIVD	,315	,051	-,062	,251	-,259	,105	,124	-,173	-,270	-,008	,059	-,057	1	
ABVD	,156	,099	,081	-,015	-,088	,104	,160	-,247	-,051	,129	-,051	-,330	,635	1

3.3. Prediction of everyday functioning

Table 20 shows the results of the regression analyzes conducted on the IADL and BADL criteria variables. As can be seen, the variables related to biological markers of HIV in the first block did not predict functioning in either instrumental or basic activities. However, it is worth noting the significant contribution of years infected with HIV in predicting BADL. In a similar vein, neither age, schooling or depressive and anxiety symptoms contributed significantly to the prediction of any of the activities, neither instrumental nor basic (Block 2). However, the executive functions did significantly predict the level of functioning in the instrumental activities of daily life but not the basic activities (Block 3). Thus, it was the variables TMT-B ($\beta = .526$; $p = .002$) and FDT flexibility ($\beta = -.503$; $p = .005$) that showed a significant predictive relationship with IADL. With respect to collinearity, all VIF indices remained below 3.

Table 20. Results of the hierarchical linear regression analysis

Criterion	Predictor	Predictors Block 1		Predictors Block 2		Predictors Block 3	
		β	p	B	p	β	p
Instrumental activities of daily living	Years infected with HIV	,018	,197	,259	,149	,314	,054
	Nadir CD4	,160	,271	,138	,389	,112	,422
	Viral load	,090	,523	,085	,565	,175	,214
	Age			-,172	,363	-,326	,076
	Education (years)			-,121	,454	-,112	,441
	Total score HADS ¹			-,005	,975	-,190	,204
	TMT-B time					,526	,002
	TMT-B error					-,241	,103
	DS Forward					-,214	,211
	DS Backward					,264	,123
	TCD inhibition					,248	,527
	TCD flexibility					-,503	,005
			Corrected R ² = -.005;		Corrected R ² = -.044;		Corrected R ² = .243;
		F(3,50) = 0.801;		F(3,47) = 0.559;		F(6,41) = 2,415;	
		p = .439		p = .710		p = .018	
				p of change = .778		p of change = .003	
Basic activities of daily living	Years infected with HIV	-,353	,013	,294	,085	,320	0,77
	Nadir CD4	,124	,986	,147	,336	,149	,337
	Viral load	-,070	-,578	-,062	-,446	-,080	,608
	Age			,049	,785	-,097	,628
	Education (years)			-,201	,193	-,175	,281
	Total score HADS ¹			-,017	,913	-,100	,543
	TMT-B time					,244	,164
	TMT-B error					-,179	,273
	Digit Span Forward					-,295	,123
	Digit Span Backward					,204	,282
	TCD inhibition					,077	,678
	TCD flexibility					-,116	,540
			Corrected R ² = -.070;		Corrected R ² = .060;		Corrected R ² = .061;
		F(3,50) = 2,324;		F(3,47) = 1,564;		F(6,41) = 1,289;	
		p = .086		p = .179		p = .262	
				p of change = .485		p of change = .431	

4. Discussion

The objective of this study was to evaluate the different components of executive functions according to the model of Miyake et al. (2000) in a group of HIV patients, and to explore their relationship with both the Instrumental Activities of Daily Living and Basic Activities of Daily Living. In our first hypothesis we expected to find a performance deficit in the three executive processes evaluated in patients with HIV. Our results have shown that patients with HIV had a lower level of performance than their normative control groups in the three processes evaluated (set-shifting, updating, and inhibition). This impairment was more marked in the set-shifting process than in the updating or inhibition process. In terms of previous studies, Walker and Brown (2018) found in their meta-analysis that, although the three processes were impaired in patients with HIV, there was considerable variability between the studies. The authors concluded that deterioration in both set-shifting and updating is frequently found in patients with HIV and concomitant substance abuse. In our study, we used as an exclusion criterion the consumption of substances in the previous 3 months, but, in most cases, they had been previous consumers. The fact that substance use is an additional cause of impairment in these three processes of executive functioning possibly makes this easier to detect in these cases, in which this deterioration is more pronounced (Verdejo-García & Pérez-García, 2007). Regarding the correlations found between the three components of executive functioning as formulated by Miyake et al. (2000), these three processes are separable but at the same time moderately correlated constructs, indicating both the unity and diversity of executive functions (Friedman & Miyake, 2017). These same correlations between the three processes have also been found in substance abuse people (Verdejo-García & Pérez-García, 2007). We have not found studies that have explored the relationship between these components in patients with

HIV, so these results further extend the evidence regarding the unified and diverse nature of these constituent processes of executive functioning to patients with HIV. Parallel to these findings, several neuroimaging studies conducted in people with HIV have found specific alterations in fronto-striatal regions, which are related to the deterioration of the functioning of updating in these patients (Heany et al., 2019; Plessis et al., 2014); in regions of the dorsolateral prefrontal circuit, related to set-shifting tasks (Corrêa et al., 2016; Jiang et al., 2016); and in regions of the basal ganglia, related to inhibitory processes (Plessis et al., 2014). This set of findings has led to a shift from the initial proposal that only subcortical areas are involved, towards the notion that these patterns of deterioration are also instead associated with cortical areas (Heaton et al., 2011). Therefore, these findings could provide additional support for the neuropsychological results found in the present study.

In relation with our second hypothesis, in which we expected to find a significant predictive relationship between set-shifting, updating or working memory, and the inhibition process with IADL, but not with BADL, we can confirm that these three processes only predicted performance on the IADL. The fact that the regression model is not significant could be linked to the fact that the processes of executive functioning, sometimes referred to as high-level cognitive processes, are related to more complex tasks. With respect to the IADL, these were predicted by executive performance, confirming our second hypothesis. In fact, as the regression analyzes indicate, it was the addition of executive functioning variables that produced a significant change to the model, since neither sociodemographic characteristics nor HIV-related biological markers contributed significantly to the prediction of performance. These results are compatible with those of other studies that also found no relationship between HIV-related biological markers and employment-related activities

(Chernoff et al., 2010) or medication management (Hinkin et al., 2004; Thames et al., 2012), all activities included in the IADL. Similarly, Heaton et al. (2004) also found no relationship between IADL and HIV-related biological markers and, as they expected, demographic variables, and, at least with the measures used in our study, these variables could not explain the deterioration of performance in daily functioning. This may lead us to think that the biological markers of the disease may not directly (and only) affect the level of daily functioning of the person with HIV but, in addition, there are a number of intermediary variables that are directly related to the level of everyday functioning, including the processes of executive functioning. These findings prompt us to believe that it may be necessary to intervene in these processes to improve the level of IADL of patients. In accord with our results, a recent study by Cornelis et al. (2019) found that in elderly people with mild cognitive impairment the relationship between executive functioning and IADL was stronger than that with BADL. As these authors point out, it is a fact that BADL are more resistant to cognitive impairment than IADL, which are highly sensitive to this impairment (Boyle, Cohen, Paul, Moser & Gordon, 2002; Cahn-Weiner et al., 2002). This model, which has received support from research with dementia patients, has, up until now, not been proposed for the case of patients with HIV, but the results of our study seem indicate that this model could be applied to patients with HIV (Mlinac & Feng, 2016).

On the relationship between general executive functioning and IADLs, this is the only cognitive domain that predicts the transition from unemployment to employment (Chernoff et al., 2010; Van Gorp et al., 2007), and is one of the processes that most strongly predicts poor medication adherence (Hinkin et al., 2004). The impairment of executive functioning has also been found to be related to the execution of web-based financial management and purchasing tasks (Woods et al., 2017) and in

the multitasking of daily activities composed of kitchen tasks, finance management, medication management, and telephone communication (Fazeli et al., 2017; Thames et al., 2012). In fact, according to the review published by Gorman et al., (2009) executive functioning is the only process that is associated with all the instrumental activities analyzed: employment and persistence at work, medication adherence, financial management, and driving. However, all these studies conducted a general exploration of executive functioning rather than separately analyzing the constituent processes.

Finally, for our third hypothesis we expected to find a particularly significant contribution of the set-shifting process, as evaluated by the TMT-B. This hypothesis is supported given that it was this process that most strongly predicted performance on IADL. In this regard, Van Gorp et al. (1999) found that the shifting process, as measured by TMT-B, was the only one that allowed for discrimination between employed and unemployed HIV patients. In a similar vein, Benedict, Mezhir, Walsh & Hewitt (2000) found that the performance on that process was the one that most correlated with the degree of knowledge of their own pharmacological treatment guidelines to HIV. In other populations such as healthy older adults, performance on the TMT-B has been found to be particularly sensitive in predicting everyday functioning (Cahn-Weiner et al., 2002; Mc Alister et al., 2016; Nguyun et al., 2019) a result that has also been found in people with Parkinson's (Cahn et al., 1998). Therefore, and although the results in patients with HIV are still scarce, performance on the TMT-B appears to have a marked relationship with the level of daily functioning in activities necessary for independent living in the community. It would therefore be desirable to extend these results with the TMT-B and explore their relationship with laboratory tasks mimicking those that participants must carry out in their daily lives. If this strong association between performance on the TMT-B and the level of IADL is replicated, this could be

considered a clinical indicator of the risk of developing dependence with regard to these skills. The increase in dependence in everyday functioning is related to a lower quality of life and higher costs of health care and institutionalization (Gaugler, Duval, Anderson & Kane, 2007; Millán-Calenti et al., 2010; Ramos, Simoes & Albert, 2001). Therefore, identifying the variables that determine this greater dependence is crucial for improving our intervention and rehabilitation programs.

It should be noted that, since this is a cross sectional study, our prediction models are strictly correlational, and we are thus unable to provide evidence of cause – effect relationships. Nonetheless, the strong associations found, in spite of the existence of numerous other variables, give reliability to our results and extend the conclusions of previous research conducted with other clinical groups. An additional limitation of our study is that the number of participants rendered out factor analysis unreliable as a way of confirming the Miyake three-factor model (Miyake et al., 2000), but it would be appropriate to expand the sample size and perform this analysis to check if these tasks collapse across the three factors corresponding to: set-shifting, updating or working memory, and the inhibition process. Another question that should be asked is that, although the Stroop task of colors and words is often used as a measure of the inhibition process, Miyake himself states that this process requires the inhibited response to change between tasks. Therefore, future studies should use neuropsychological tests based on this criterion in an attempt to show the inhibition of other processes, not just reading. It is possible that this factor might be responsible for differences in the results since, none of the processes are equally automated whilst the type of interference also differs; for example, depending on whether or not the processes share the same sensory modality, the level of interference is different.

In conclusion, our study is the first to apply the executive functioning model of Miyake et al., (2000) to people with HIV in order to explore the relationship between these processes and everyday functioning. The results have allowed us to confirm that the processes of executive functioning, particularly set shifting, are related to the level of functioning of the skills required for independent living in the community, but not the skills of independent living in the home. One of the practical repercussions of these findings is that deficits in executive functioning, particularly in the set-shifting process, could serve as an indicator of the risk of deterioration in the instrumental skills of daily life. Moreover, our findings indicate that the neuropsychological rehabilitation of executive processes could be crucial for improving the independent functioning of patients in the community.

**IV. DISCUSIÓN GENERAL,
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS
FUTURAS**

Capítulo 8

DISCUSIÓN GENERAL, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

1. Discusión general

El objetivo general de esta Tesis Doctoral fue profundizar sobre los factores asociados al rendimiento neuropsicológico y su repercusión en la funcionalidad diaria de personas con VIH. Para alcanzar estos objetivos se pusieron en marcha tres estudios con objetivos específicos. Nuestros resultados han mostrado que hay ciertas variables clínicas que tienen relación con la magnitud y el patrón de afectación de las alteraciones cognitivas, así como que alteraciones en determinadas áreas cognitivas van a tener un impacto en la funcionalidad diaria de estas personas. Más concretamente, encontramos en primer lugar, que aquellos pacientes con VIH e historia previa de consumo de sustancias presentaban mayores alteraciones cognitivas en todos los dominios cognitivos comparados con pacientes de características similares seronegativos. Y, en segundo lugar, que las alteraciones en el dominio cognitivo memoria van a estar relacionadas con variables médicas, psiquiátricas y la percepción del propio estado cognitivo. Por último, las alteraciones en FFEE, especialmente en cambio entre tareas, se relacionan con la afectación de las AIVD.

Con la aparición de los TARGA, las manifestaciones clínicas de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH han cambiado en muchos aspectos, como el tipo de patrón de afectación neuropsicológica, o la gravedad de la sintomatología cognitiva (Heaton et al., 2009). Esto ha ocasionado que hayan mejorado de forma significativa las condiciones de vida de las personas con VIH. Sin embargo, se estima que, actualmente más del 50% de las personas con VIH padecen alteraciones neurocognitivas, lo que sigue conllevando la presencia de dificultades en el día a día de estas personas (Carroll & Brew 2017; Heaton et al., 2011). Como consecuencia de esto, muchas investigaciones han centrado su atención en el estudio de las alteraciones cognitivas en personas con VIH, para intentar conocer mejor la naturaleza de éstas, y de esta forma

mejorar la vida de las personas que las padecen. En este sentido, las áreas cognitivas que suelen estar más afectadas en esta población son la atención/memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de información, memoria, FFEE, habilidades motoras y lenguaje (Antinori et al., 2007). Este patrón de afectación coincide con los resultados de nuestro primer estudio, en el que encontramos que todas estas áreas se encontraban alteradas en un grupo de pacientes con VIH (García-Torres et al., 2015).

Por otro lado, aunque estos son los dominios cognitivos más alterados, hay muchas variables que van a estar relacionadas con la magnitud y gravedad de estas alteraciones. Entre ellas, las variables médicas relacionadas con la enfermedad, las comorbilidades y las quejas cognitivas subjetivas. En el primer caso, se ha encontrado que ciertas variables clínicas de la enfermedad pueden tener relación con la presencia y gravedad de estas alteraciones cognitivas. Por ejemplo, investigaciones previas han encontrado que un recuento bajo de CD4, una carga viral elevada y el tiempo con la enfermedad son predictores de alteraciones cognitivas más severas (Chan et al., 2016; Winston & Vera, 2014). En el caso de esta última variable, el tiempo con la enfermedad, en nuestros tres estudios la media de años con la enfermedad era superior a doce años, y todos los pacientes de las muestras presentaban alteraciones en distintos dominios cognitivos, lo que concuerda con los resultados obtenidos en otros estudios. Por otro lado, la presencia de comorbilidades también se ha asociado a mayores alteraciones cognitivas. Una de las comorbilidades que con más frecuencia existe en los pacientes con VIH es la historia actual o previa de consumo de sustancias (Fuster-Ruíz de Apodaca et al., 2019). Se ha demostrado que el consumo de sustancias y la infección por VIH, promueven de forma independiente la disfunción cognitiva y pueden interactuar para exacerbar los déficits neurocognitivos (Chilunda, Calderon, Martinez-Aguado & Berman, 2019). En nuestro primer estudio, comprobamos que los pacientes

ex drogodependientes con VIH tenían un rendimiento neuropsicológico significativamente inferior que pacientes con características similares pero seronegativos, lo que podría atribuirse a los efectos del virus sobre el SNC (García-Torres et al., 2015). Por último, las quejas cognitivas subjetivas también se han relacionado con el funcionamiento cognitivo objetivo de los pacientes con VIH, aunque con resultados controvertidos, de tal forma que algunos estudios encuentran una relación directa entre ambos (Kamkwala, Hulgan & Newhouse, 2017) mientras que otros no. Debido a esto, uno de los objetivos específicos de nuestro segundo estudio fue estudiar la relación entre quejas cognitivas y funcionamiento cognitivo, encontrando que cuando a las variables médicas relacionadas con el VIH, se le sumaban los síntomas psiquiátricos y la queja cognitiva subjetiva, nuestro modelo predecía el rendimiento de los pacientes en reconocimiento, indicando que existía una relación entre la suma de estos tres tipos de variables y el rendimiento objetivo en reconocimiento (García-Torres et al., 2019). Esto quiere decir, que es importante conocer la percepción que los pacientes tienen sobre su propio estado cognitivo, y tener en cuenta las variables médicas del VIH y los síntomas ansiosos y depresivos, ya que pueden tener relación con el estado cognitivo objetivo de los pacientes VIH.

En cuanto al cambio en el patrón de afectación cognitiva, en la etapa pre-TARGA eran muy frecuentes los casos de demencia asociada al VIH, la cual se caracteriza por ser una demencia clásicamente subcortical. Sin embargo, en la etapa post-TARGA, se observa más un patrón cortical de deterioro cognitivo, más relacionado con afectación en áreas temporales, parietales o frontales, donde entre los déficits más comunes se encuentran alteraciones en la memoria y en las FFEE (Heaton et al., 2011). Con respecto a la memoria, la literatura científica muestra que el patrón de afectación más frecuente en pacientes VIH incluye déficits en memoria a corto y largo plazo, con

preservación del reconocimiento (Fazeli et al., 2014; Woods et al., 2009). Estos resultados coinciden con los encontrados en nuestro segundo estudio, donde comprobamos que éste era el tipo de patrón de afectación en memoria de un grupo de pacientes con VIH (García-Torres et al., 2019). Además de la memoria, las FFEE son otra de las áreas más afectadas en estas personas (Walker & Brown, 2018). Por esto, uno de los objetivos de nuestro tercer estudio fue analizar el perfil neuropsicológico en FFEE de pacientes con VIH. Nuestros resultados mostraron que existía alteración en los tres procesos ejecutivos del modelo de Miyake et al., (2000): cambio entre tareas, memoria de trabajo y procesos inhibitorios. En cuanto a las consecuencias que pueden tener las alteraciones en las FFEE, la literatura muestra que en diversas poblaciones se han encontrado relaciones entre déficits en FFEE y AVD (Cahn-Weiner, Boyle & Malloy, 2002; McAlister & Schmitter-Edgecombe, 2016; Nguyen et al., 2019), sin embargo esta relación no se había estudiado en población VIH. Por tanto, en nuestro tercer estudio nos planteamos este objetivo, encontrando una relación significativa entre el funcionamiento ejecutivo y las AIVD, siendo el cambio entre tareas uno de los predictores más potentes.

A pesar de estos hallazgos, cabe mencionar que existen una serie de limitaciones en nuestros estudios. Por un lado, el reducido tamaño de las muestras, debido a la dificultad para la selección de los participantes. Esto ha sido debido, a que la mayor parte de los pacientes de nuestra muestra acudían a tratamiento ambulatorio en el Hospital de Puerto Real (Cádiz) para las revisiones periódicas en la Unidad de enfermedades infecciosas, procediendo de distintas poblaciones de la provincia. El hecho de tener que desplazarse de nuevo para realizar nuestro estudio, y la larga duración de las evaluaciones, impidió que muchos de los pacientes aceptasen participar.

Por otro lado, diversas variables podrían influir en la generalización de nuestros resultados, como la existencia de un número significativamente mayor de hombres que de mujeres, el hecho de que algunos de los sujetos estuviesen institucionalizados y otros no, las diferencias en años de escolaridad, o que algunas de las pruebas neuropsicológicas que se han utilizado no tienen baremos adecuados para población española. Y en último lugar, no se han podido utilizar pruebas complementarias para el diagnóstico de trastornos neurocognitivos asociados al VIH, como técnicas de neuroimagen o biomarcadores.

Sin embargo, también podemos señalar entre las fortalezas de esta Tesis Doctoral, en primer lugar, el escaso número de trabajos en los que se compara a sujetos ex drogodependientes con y sin VIH, siendo sin embargo el abuso de sustancias uno de los factores que con más frecuencia se asocia a esta enfermedad. En segundo lugar, se han utilizado pruebas neuropsicológicas que evalúan las áreas cognitivas que suelen estar más afectadas en esta población según los expertos. Otro de los puntos fuertes, es que nuestra muestra ha estado compuesta por sujetos hispano hablantes y se han utilizado pruebas con datos normativos para esta población, siempre que ha sido posible. En último lugar, hasta donde nosotros conocemos, no existen estudios que hayan analizados los diferentes procesos involucrados en las FFEE y cómo éstos pueden estar repercutiendo en la funcionalidad diaria de las personas con VIH.

Por tanto, los hallazgos resultantes de los estudios realizados en esta Tesis Doctoral ofrecen una mejor comprensión acerca de los factores que pueden influir en el tipo y características de las alteraciones cognitivas en las personas con VIH y sus repercusiones en la funcionalidad diaria.

1.1. Implicaciones clínicas

Estos resultados podrían ser de ayuda para la mejora de la vida de las personas con VIH y tienen importantes implicaciones prácticas. En primer lugar, la importancia de que los profesionales que se encuentren con un paciente VIH con alteraciones cognitivas, tengan en cuenta todas las variables que pueden estar influyendo en esos déficits. En segundo lugar, en el caso de que los clínicos detecten alguna comorbilidad sobre la que se pueda realizar una intervención específica, realizarla cuanto antes, cómo por ejemplo en el caso de los síntomas ansiosos y depresivos, y evaluar cómo evoluciona el curso de estas alteraciones. En tercer lugar, las quejas cognitivas de los pacientes deben ser tenidas en cuenta, ya que éstas nos pueden dar información y servir de filtro para realizar exploraciones neuropsicológicas a aquellos pacientes que más lo necesitan. En cuarto lugar, cuando se lleve a cabo una exploración neuropsicológica completa a aquellos pacientes que lo requieran por existir sospecha clínica y haber realizado el *screening* con resultados positivos, es importante centrarse en las áreas que según los expertos suelen estar más afectadas en estos pacientes y utilizar, siempre que sea posible, pruebas con baremos adecuados. En quinto lugar, saber que el deterioro en ciertas áreas cognitivas puede relacionarse con aspectos concretos de la funcionalidad de estas personas, puede servir de ayuda a los profesionales para que en el caso de que se detecten estas alteraciones, nos sirvan de alarma para comprobar si estos déficits están influyendo en la vida diaria de los pacientes. Por último, el saber que déficits en ciertas áreas van a repercutir de forma especialmente negativa en la vida de estos pacientes, puede resultar muy útil a la hora de elaborar programas de rehabilitación cognitiva específicos para esta población, centrándolos en las áreas que más influencia van a tener en la funcionalidad de estas personas, para intentar conseguir una mejor calidad de vida.

2. Conclusiones

En función de los datos que hemos expuesto, las principales conclusiones que se derivan de los estudios realizados son las siguientes:

- Existe una alta prevalencia de alteraciones cognitivas en las personas con VIH, siendo los dominios cognitivos más frecuentemente alterados: atención/memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de información, memoria, lenguaje, FFE y habilidades motoras.
- Las comorbilidades que con frecuencia se dan en los pacientes con VIH contribuyen a aumentar la magnitud de las alteraciones cognitivas.
- El consumo previo o actual de sustancias es una de las comorbilidades que con más frecuencia se asocia al VIH, y repercute en que las posibles alteraciones cognitivas que puedan presentar estos pacientes sean más graves.
- Existen muchas variables que se van a relacionar con las alteraciones cognitivas en los pacientes con VIH. Entre ellas, las variables médicas relacionadas con la enfermedad, los síntomas psiquiátricos y la percepción subjetiva del propio estado cognitivo, se encuentran entre las más relevantes.
- Las alteraciones en FFE que presentan las personas con VIH, se relacionan en gran medida con su nivel de dependencia en las AIVD.
- Las alteraciones cognitivas en población VIH van a tener repercusión en la funcionalidad diaria y en la calidad de vida.

3. Perspectivas futuras

A partir de los resultados obtenidos en los diferentes estudios que se han llevado a cabo en esta Tesis Doctoral y las conclusiones que hemos obtenido de ellos, sería interesante plantear futuras líneas de investigación en este campo:

- Investigar las posibles relaciones que existen en pacientes con VIH entre los trastornos neurocognitivos y la calidad de vida, utilizando instrumentos específicos que evalúen la calidad de vida en esta población.
- Analizar la influencia de las variables médicas relacionadas con el VIH, los síntomas psiquiátricos y la queja cognitiva percibida en la calidad de vida de los pacientes con VIH que presentan alteraciones cognitivas.
- Incorporar pruebas complementarias para el diagnóstico de trastornos neurocognitivos en VIH, como técnicas de neuroimagen o biomarcadores, con el objetivo de conocer mejor la fisiopatología y anatomía del deterioro cognitivo de estos pacientes, y conseguir de este modo que el diagnóstico sea más preciso.
- Analizar la prevalencia de anosognosia con respecto al estado cognitivo en pacientes con VIH, incorporando en la evaluación neuropsicológica instrumentos que evalúen este aspecto.
- Realizar estudios que analicen si la presencia de alteraciones cognitivas en ciertos dominios neuropsicológicos, pueden influir en la vida diaria de los pacientes, utilizando pruebas que midan su rendimiento en la vida real y no mediante autoinformes.

- Realizar estudios que analicen si la rehabilitación neuropsicológica de los distintos componentes de las FFEE mejora la funcionalidad diaria de las personas con VIH, especialmente en las AIVD.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIDSinfo (1987). Approval of AZT. Recuperado de: <https://aidsinfo.nih.gov/news/274/approval-of-azt>
- 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*, 69(18), 1789–1799. doi.org/10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b
- Aretouli, E. & Brandt, J. (2010). Everyday functioning in mild cognitive impairment and its relationship with executive cognition. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(3), 224–233. doi.org/10.1002/gps.2325
- Avci, G., Sheppard, D. P., Tierney, S. M., Kordovski, V. M., Sullivan, K. L. & Woods, S. P. (2018). A systematic review of prospective memory in HIV disease: From the laboratory to daily life. *The Clinical Neuropsychologist*, 32(5), 858–890. doi:10.1080/13854046.2017.1373860
- Ballester-Arnal, R., Gómez-Martínez, S., Fumaz, C. R., González-García, M., Remor, E., & Fuster, M. J. (2016). A Spanish Study on Psychological Predictors of Quality of Life in People with HIV. *AIDS and Behavior*, 20(2), 281-91. doi.org/10.1007/s10461-015-1208-6
- Barre-Sinoussi, F., Cherman, J., Rey, F., Nugeyre, M., Chamaret, S., Guerst, J.,... Montagnier, L. (1983). Isolation of T-lymphotropic retrovirus from a patient risk for AIDS. *Science*, 220(4599), 868-871
- 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. doi.org/10.1037//0894-4105.16.3.400
- Bayón, C., Ribera, E., Cabrero, E., Griffa, L. & Burgos, A. (2012). Prevalence of depressive and other central nervous system symptoms in HIV-infected patients treated with HAART in Spain. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*, 11, 321–328. doi:10.1177/ 1545109712448217

- Benedet, M.J. & Alexandre, M.A. (1998). *Test de aprendizaje verbal España-Complutense*. Madrid: TEA Ediciones
- Benedict, R. H., Mezhir, J. J., Walsh, K. & Hewitt, R. G. (2000). Impact of human immunodeficiency virus type-1-associated cognitive dysfunction on activities of daily living and quality of life. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(6), 535–544
- Boyle, P.A., Cohen, R.A., Paul, R., Moser, D. & Gordon, N.(2002). Cognitive and motor impairments predict functional declines in patients with vascular dementia. *International journal of geriatric psychiatry*, 17(2),164-9
- Brennan, C., Worrall-Davies. A., McMillan, D., Gilbody, S. & House, A. (2010). The Hospital Anxiety and Depression Scale: a diagnostic meta-analysis of case-finding ability. *Journal of psychosomatic research*, 69(4), 371-8. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.04.006
- Bryant, V. E., Whitehead, N. E., Burrell, L. E., Dotson, V. M., Cook, R. L., Malloy, P., ... Cohen, R. A. (2015). Depression and Apathy Among People Living with HIV: Implications for Treatment of HIV Associated Neurocognitive Disorders. *AIDS and Behavior*, 19(8), 1430-7. doi.org/10.1007/s10461-014-0970-1
- 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*, 27(9), 1387-95. 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
- Cahn-Weiner, D. A., Boyle, P. A. & Malloy, P. F. (2002). Tests of executive function predict instrumental activities of daily living in community-dwelling older individuals. *Applied Neuropsychology*, 9(3), 187–191. doi.org/10.1207/S15324826AN0903_8

- Cahn, D. A., Sullivan, E. V., Shear, P. K., Pfefferbaum, A., Heit, G. & Silverberg, G. (1998). Differential contributions of cognitive and motor component processes to physical and instrumental activities of daily living in Parkinson's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *13*(7), 575–583. doi.org/10.1016/S0887-6177(98)00024-9
- Carey, C. L., Woods, S. P., Rippeth, J. D., Gonzalez, R., Moore, D. J., Marcotte, T. D., ... Heaton, R. K. (2004). Initial validation of a screening battery for the detection of HIV-associated cognitive impairment. *The Clinical Neuropsychologist*, *18*(2), 234–248. doi.org/10.1080/13854040490501448
- Carroll, A. & Brew, B. (2017). HIV-associated neurocognitive disorders: Recent advances in pathogenesis, biomarkers, and treatment. *F1000Research*, *6*, 312. doi:10.12688/f1000research.10651.1
- Carter, S. L., Rourke, S. B., Murji, S., Shore, D. & Rourke, B. P. (2003). Cognitive complaints, depression, medical symptoms, and their association with neuropsychological functioning in HIV infection: a structural equation model analysis. *Neuropsychology*, *17*(3), 410–419. doi.org/10.1037/0894-4105.17.3.410
- Casanova, J.M., Rodríguez, M.C. & Gómez, M. (2013). Manejo del paciente con VIH en Atención Primaria. *AMF*, *9*(6), 306-15
- Castelo, J.M., Sherman, S.J., Courtney, M.G., Melrose, R.J. & Stern, C.E. (2006). Altered hippocampal prefrontal activation in HIV patients during episodic memory encoding. *Neurology*, *66*(11), 1688-95
- Catalan, J., Tuffrey, V., Ridge, D. & Rosenfeld, D. (2017). What influences quality of life in older people living with HIV?. *AIDS Research and Therapy*, *14*(22). doi.org/10.1186/s12981-017-0148-9
- Cattie, J. E., Doyle, K., Weber, E., Grant, I. & Woods, S. P. (2012). Planning deficits in HIV-associated neurocognitive disorders: Component processes, cognitive correlates, and implications for everyday functioning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *34*(9), 906-918

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1982). Epidemiologic notes and Reports Pneumocystis carinii Pneumonia among persons with hemophilia A. *MMWR Weekly*, 31(27), 365-367
- Chan, P. & Brew, B. J. (2014). HIV Associated Neurocognitive Disorders in the Modern Antiviral Treatment Era: Prevalence, Characteristics, Biomarkers, and Effects of Treatment. *Current HIV/AIDS Reports*, 11(3), 317–324. doi:10.1007/s11904-014-0221-0
- Chan, P., Hellmuth, J., Spudich, S. & Valcour, V. (2016). Cognitive Impairment and Persistent CNS Injury in Treated HIV. *Current HIV/AIDS Reports*, 13(4), 209-17. doi.org/10.1007/s11904-016-0319-7
- Chernoff, R.A., Martin, D. J., Schrock, D. A. & Huy, M. P. (2010). Neuropsychological functioning as a predictor of employment activity in a longitudinal study of HIV-infected adults contemplating workforce reentry. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 16(1), 38–48. doi.org/10.1017/S1355617709990828
- Chiao, S., Rosen, H. J., Nicolas, K., Wendelken, L. A., Alcantar, O., Rankin, K. P.,...Valcour, V. (2013). Deficits in selfawareness impact the diagnosis of asymptomatic neurocognitive impairment in HIV. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 29(6), 949–956. doi:10.1089/aid.2012.0229
- Chilunda, V., Calderon, T.M., Martinez-Aguado, P. & Berman, J.W. (2019). The impact of substance abuse on HIV-mediated neuropathogenesis in the current ART era. *Brain Research*, 1, 1724:146426. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146
- Chu, C. S., Sun, I. W., Begum, A., Liu, S. I., Chang, C. J., Chiu, W. C., ... Stewart, R. (2017). The association between subjective memory complaint and objective cognitive function in older people with previous major depression. *PLoS ONE*, 12(3). doi.org/10.1371/journal.pone.0173027
- Conners, C. K. (2000). *Conners' Continuous Performance Test (CPT-II) Computer Program for Windows: Technical Guide and Software Manual*. Tonawanda, NY: Multi-HealthSystems, Inc

- Condes, E., Barros, C., Merino, F. & Ruiz-Galiana, J. (2010). HIV infection in the adult: epidemiological changes over 25 years (1983-2008) in an area of the Community of Madrid. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 28(3), 156–161. doi:10.1016/j.eimc.2009.05.005
- Cooper, V., Clatworthy, J., Harding, R. & Whetham, J. (2017). Measuring quality of life among people living with HIV: a systematic review of reviews. *Health and quality of life outcomes*, 15(1):220. doi: 10.1186/s12955-017-0778-6
- Cornelis, E., Gorus, E., Van Schelvergem, N. & De Vriendt, P. (2019). The relationship between basic, instrumental and advanced activities of daily living and executive functioning in geriatric patients with neurocognitive disorders. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1–25. doi:org/10.1002/gps.5087
- Corrêa, D. G., Zimmermann, N., Netto, T. M., Tukamoto, G., Ventura, N., de Castro Bellini Leite, S.,...Gasparetto, E.L. (2016). Regional cerebral gray matter volume in HIV-positive patients with executive function deficits. *Journal of Neuroimaging : Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, 26(4), 450–457. doi.org/10.1111/jon.12327
- Crum-Cianflone, N. F., Moore, D. J., Letendre, S., Roediger, M. P., Eberly, L., Weintrob, A., ... Hale, B. R. (2013). Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology*, 80(4), 371-9. doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0776
- Culbertson, W. C. & Zillmer, E. A. (2001). *Tower of London*. Drexel University. *TOL^{DX}*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems
- Cysique, L. A., Murray, J. M., Dunbar, M., Jeyakumar, V. & Brew, B. J. (2010). A screening algorithm for HIV-associated neurocognitive disorders. *HIV Medicine*, 11(10), 642–649. doi.org/10.1111/j.1468-1293.2010.00834.x
- Daugherty, J.C., Puente, A.E., Fasfous, A.F., Hidalgo-Ruzzante, N. & Pérez-García, M. (2017). Diagnostic mistakes of culturally diverse individuals when using North American neuropsychological tests. *Applied Neuropsychology: Adult*, 24 (1), 16–22. doi:10.1080/23279095.2015.1036992

- 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-1 infection. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(6), 613–626. doi:10.1080/13803390701565225
- del Amo, J., Brañas, F., Serrano, S., Morillo, R., Marrugat, J., Fernández, E.,...Elizondo, N. (2017). *VIH en España 2017: Políticas para una nueva gestión de la cronicidad, más allá del control virológico*. Madrid: Ed. Fundación Gaspar Casal
- Degroote, S., Vogelaers, D. & Vandijck, D. M. (2014). What determines health-related quality of life among people living with HIV: An updated review of the literature. *Archives of Public Health*, 72(1): 40. doi.org/10.1186/2049-3258-72-40
- Doyle, K. L., Morgan, E. E., Morris, S., Smith, D. M., Little, S., Iudicello, J. E.,...Woods, S.P. (2013). Real-world impact of neurocognitive deficits in acute and early HIV infection. *Journal of Neurovirology*, 19(6), 565–573. doi.org/10.1007/s13365-013-0218-2
- Doyle, K., Weber, E., Atkinson, J. H., Grant, I. & Woods, S. P. (2012). Aging, prospective memory, and health-related quality of life in HIV infection. *AIDS and Behavior*, 16(8), 2309–2318. doi:10.1007/s10461-011-0121-x
- Dwyer, R., Wenhui, L., Cysique, L., Brew, B.J., Lal, L., Bain, P., ...Wright, E.J.(2014).Symptoms of depression and rates of neurocognitive impairment in HIV positive patients in Beijing, China. *Journal of Affective Disorders*, 162, 89–95. doi:10.1016/j.jad.2014.03.038
- Eggers, C., Arendt, G., Hahn, K., Husstedt, I. W., Maschke, M., Neuen-Jacob, E.,... Straube, E. (2017). HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Neurology*, 264(8), 1715–1727. doi.org/10.1007/s00415-017-8503-2
- Ellis, R., Badiee, J., Vaida, F., Letendre, S., Heaton, R., 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. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834a40cd
- European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines (2018). Recuperado de: <http://www.eacsociety.org/files/guidlines-9.0-spanish.pdf>
- European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. (2017). Neurocognitive impairment: Diagnosis and management. Recuperado de <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacsguidelines.html>
- European AIDS Clinical Society guidelines version 8.0 (2015). Recuperado de <https://www.eacsociety.org/files/guidlines-8.0-spanish.pdf>
- Failla, M. D., Juengst, S. B., Graham, K. M., Arenth, P. M. & Wagner, A. K. (2016). Effects of depression and antidepressant use on cognitive deficits and functional cognition following severe traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 31(6):E62-E73. doi.org/10.1097/HTR.0000000000000214
- Fazeli, P. L., Doyle, K. L., Scott, J. C., Iudicello, J. E., Casaletto, K. B., Weber, E.,...Umlauf, A. (2014). Shallow encoding and forgetting are associated with dependence in instrumental activities of daily living among older adults living with HIV infection. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 29(3), 278–288. doi:10.1093/arclin/acu009
- Fazeli, P. L., Casaletto, K.B., Woods, S.P., Umlauf, A., Scott, J.C. & Moore, D.J. (2017). Everyday Multitasking Abilities in Older HIV+ Adults: Neurobehavioral Correlates and the Mediating Role of Metacognition. *Archives of clinical neuropsychology*, 32(8), 917-928. doi: 10.1093/arclin/acx047
- Fernández-Serrano, M. J., Pérez-García, M. & Verdejo-García, A. (2011). What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 377–406. doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.04.008
- Foster, E. R. & Hershey, T. (2011). Everyday Executive Function is Associated with Activity Participation in Parkinson Disease without Dementia. *OTJR*:

- Occupation, Participation and Health*, 31(1_suppl), S16–S22.
doi.org/10.3928/15394492-20101108-04
- Friedman, N. P. & Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*, 86, 186–204. doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.023
- Friedman, N. P., Miyake, A., Young, S. E., DeFries, J. C., Corley, R. P. & Hewitt, J. K. (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *Journal of Experimental Psychology: General*, 137(2), 201–225. doi.org/10.1037/0096-3445.137.2.201
- Fuster-Ruíz de Apodaca, M.J. (2018). Cuarto 90: calidad de vida de las personas con VIH. *Revista Multidisciplinar del sida*, 14(6)
- Fuster-Ruíz de Apodaca, M.J., Castro-Granell, V., Garin, N., Laguía, A., Jaén, A., Iniesta, C.,...Galindo, M.J. (2019). Prevalence and patterns of illicit drug use in people living with HIV in Spain: A cross-sectional study. *PLoS ONE* 14(6): e0211252. doi.org/10.1371/journal.pone.0211252
- Gallego, L., Barreiro, P. & López-Ibor, J.J. (2011). Diagnosis and clinical features of major neuropsychiatric disorders in HIV infection. *AIDS reviews*, 13(3), 171-9
- García, F., Álvarez, M., Bernal, C., Chueca, N. & Guillot, V. (2011). Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 29 (4), 247-324
- García-Torres, A., González-Andrade, A., Fernández-Muñoz, J. J., Pérez-García, M. & Vergara-Moragues, E. (2019). Objective memory as an indicator of functional impairment in native Spanish-speaking patients with HIV infection. *AIDS Care*, 31(12), 1540-47. doi.org/10.1080/09540121.2019.1601673
- García-Torres, A., Vergara-Moragues, E., Piñón-Blanco, A. & Pérez-García, M. (2015). HIV-related neuropsychological impairment in patients with previous substance use: A preliminary study. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 47(3), 213-221. doi: 10.1016/j.rlp.2015.06.00 1

- Gaugler, J.E., Duval, S., Anderson, K.A., & Kane, R.L. (2007). Predicting nursing home admission in the U.S: a meta-analysis. *BMC geriatrics*, 7, 13
- Gelonch, O., Garolera, M., Valls, J. Castellà, G., Varela, O., Rosselló, L. & Pifarre J. (2018). *PLoS One*, 13(7):e0200057. doi: 10.1371/journal.pone.0200057
- Gesida, SPNS, SEGO & SEIP (2018). Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. Recuperado de: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/05/gesida_VIH_embarazo.pdf
- Gesida y Secretaría del Plan Nacional sobre Sida. (2014). Documento de consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por VIH (enero 2013). *Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica*, 32, 37-47
- Golden, C. J. (2001). *Stroop. Test de colores y palabras*. Madrid, España. TEA Ediciones
- Gongvatana, A., Woods, S.P., Taylor, M.J., Vigil, O. & Grant, I. (2007). Semantic clustering inefficiency in HIV-associated dementia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 19(1), 36-42
- Gorman, A. A., Foley, J. M., Ettenhofer, M. L., Hinkin, C. H., & Van Gorp, W. G. (2009). Functional consequences of HIV-associated neuropsychological impairment. *Neuropsychology Review*, 19(2), 186–203. doi.org/10.1007/s11065-009-9095-0
- Grant, I. (2008). Neurocognitive disturbances in HIV. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 20(1), 33–47. doi:10.1080/09540260701877894
- Haziot, M.E.J., Barbosa Junior, S.P., Vidal, J.E., De Oliveira, F.T.M. & De Oliveira, A.C.P. (2015). Neuroimaging of HIV-associated neurocognitive disorders. *Dementia & Neuropsychologia*, 9(4), 380-384. doi: 10.1590/1980-57642015DN94000380

- Heany, S. J., Phillips, N., Brooks, S., Fouche, J.P., Myer, L., Zar, H.,...Hoare, J. (2019). Neural correlates of maintenance working memory, as well as relevant structural qualities, are associated with earlier antiretroviral treatment initiation in vertically transmitted HIV. *Journal of Neurovirology*, 6, 209–10. doi.org/10.1007/s13365-019-00792-5
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G. & Curtiss, G. (2001). *WCST. Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. Madrid, España: TEA Ediciones*
- 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), 2087-96. doi.org/10.1212/WNL.0b013e318200d727
- 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. doi.org/10.1007/s13365-010-0006-1
- Heaton, R. K., Grant, I., Butters, N., White, D. A., Kirson, D., Atkinson, J. H., ... Ellis, R. J. (1995). The HNRC 500--neuropsychology of HIV infection at different disease stages. HIV Neurobehavioral Research Center. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 1(3), 231–251. doi:10.1017/S1355617700000230
- Heaton, R. K., Marcotte, T. D., Rivera Mindt, M., Sadek, J., Moore, D. J., Bentley, H., ...Wolfson, T. (2004). The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(3), 317-31. doi.org/10.1017/S1355617704102130
- Hinkin, C.H., Castellon, S.A., Hardy, D.J., Granholm, E. & Siegle, G. (1999). Computerized and traditional stroop task dysfunction in HIV-1 infection. *Neuropsychology*, 13, 306–316. doi:10.1037/0894-4105.13.2.306

- Hinkin, C.H., Hardy, D.J., Mason, K.I., Castellon, S.A., Durvasula, R.S., Lam, M.N. & Stefaniak, M. (2004). Medication adherence in HIV-infected adults: Effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS*, 18(Suppl. 1), 19–25
- Huang, Y., Luo, D., Chen, X., Zhang, D., Wang, M., Qiu, Y., ... Xiao, S. (2019). Changes and determinants of health-related quality of life among people newly diagnosed with HIV in China: a 1-year follow-up study. *Quality of Life Research*, 28(1), 35-46. doi.org/10.1007/s11136-018-1998-x
- Hull, R., Martin, R.C., Beier, M.E., Lane, D. & Hamilton. A.C. (2008). Executive function in older adults: a structural equation modeling approach. *Neuropsychology*, 22(4), 508-22. doi: 10.1037/0894-4105.22.4.508
- Hymes, K.B., Cheung, T., Greene, J.B., Prose, N.S., Marcus, A., Ballard, H.,... Laubenstein, L.J.(1981). Kaposi's sarcoma in homosexual men: A report of eight cases. *Lancet* 2(8247), 598-600
- Iampietro, M., Giovannetti, T., Drabick, D. A. G. & Kessler, R. K. (2012). Empirically defined patterns of executive function deficits in schizophrenia and their relation to everyday functioning: a person-centered approach. *The Clinical Neuropsychologist*, 26(7), 1166–1185. doi.org/10.1080/13854046.2012.721399
- IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp
- Instituto Cervantes. (2017). El español: una lengua viva. Informe 2017 [Spanish: A living language. 2017 Report]
- Iudicello, J. E., Woods, S. P., Weber, E., Dawson, M. S., Scott, J. C., Carey, C. L. & Grant, I. (2008). Cognitive mechanisms of switching in HIV-associated category fluency deficits. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30, 797–804. doi:10.1080/13803390701779578
- Jameson, J.L., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D. & Loscalzo, J. (2019). *Harrison Principios de Medicina interna* (19ª edición). Nueva York: Mc Graw Hill

- Jayadev, S. & Garden, G. A. (2009). Host and viral factors influencing the pathogenesis of HIV-associated neurocognitive disorders. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 4(2), 175–189. doi:10.1007/s11481-009-9154-6
- Jiang, X., Barasky, R., Olsen, H., Riesenhuber, M. & Magnus, M. (2016). Behavioral and neuroimaging evidence for impaired executive function in “cognitively normal” older HIV-infected adults. *AIDS Care*, 28(4), 436–440. doi.org/10.1080/09540121.2015.1112347
- Jones, J. D., Kuhn, T., Levine, A., Sacktor, N., Munro, C. A., Teplin, L. A., ... Hinkin, C. H. (2019). Changes in cognition precede changes in HRQoL among HIV+ males: Longitudinal analysis of the multicenter AIDS cohort study. *Neuropsychology*, 33(3), 370-378. doi.org/10.1037/neu0000530
- Jotwani, V., Scherzer, R., Glidden, D.V., Mehrotra, M., Defechereux, P., Liu, A.,... Shlipak, M.G. (2018). Pre-exposure Prophylaxis with Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine and Kidney Tubular Dysfunction in HIV-Uninfected Individuals. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 78(2), 169-174
- Juengst, S., Skidmore, E., Pramuka, M., McCue, M. & Becker, J. (2012). Factors contributing to impaired self-awareness of cognitive functioning in an HIV positive and at-risk population. *Disability and Rehabilitation*, 34(1), 19–25. doi:10.3109/09638288.2011.587088
- Kamkwalala, A., Hulgan, T. & Newhouse, P. (2017). Subjective memory complaints are associated with poorer cognitive performance in adults with HIV. *AIDS Care*, 0(0), 1–6. doi.org/10.1080/09540121.2016.1248348
- Kudlicka, A., Hindle, J. V., Spencer, L. E. & Clare, L. (2018). Everyday functioning of people with Parkinson's disease and impairments in executive function: a qualitative investigation. *Disability and Rehabilitation*, 40(20), 2351–2363. doi.org/10.1080/09638288.2017.1334240
- Lackner, A.A., Lederman, M.M. & Rodriguez, B. (2012). HIV pathogenesis: the host. *Cold Spring Harbor Perspectives in medicine*, 2(9): a007005. doi:10.1101/cshperspect.a007005

- Lafayette (2002). Grooved Pegboard Test. User instructions. Lafayette Instrument Company
- Lagathu, C., Cossarizza, A., Béréziat, V., Nasi, M., Capeau, J. & Pinti, M. (2017). Basic science and pathogenesis of ageing with HIV: potential mechanisms and biomarkers. *AIDS*, *1*;31 Suppl 2:S105 S119.doi:10.1097/QAD.0000000000001441
- Laverick, R., Haddow, L., Daskalopoulou, M., Lampe, F., Gilson, R., Speakman, A., ... Rodger, A. (2017). Self-Reported decline in everyday function, cognitive symptoms, and cognitive function in people with HIV. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *76*(3), e74–e83. doi:10.1097/QAI.0000000000001468
- Lawton, M. P. & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*, *9*(3), 179–186
- Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, *21*(1), 59–80. doi.org/10.1348/026151003321164627
- Letendre, S. L., Ellis, R. J., Ances, B. M. & McCutchan, J. A. (2010). Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Topics in HIV Medicine: A Publication of the International AIDS Society, USA*, *18*(2), 45-55
- Levine, A. J., Hardy, D. J., Barclay, T. R., Reinhard, M. J., Cole, M. M., & Hinkin, C. H. (2008). Elements of attention in HIV-infected adults: Evaluation of an existing model. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*(1), 53-62. doi.org/10.1080/13803390601186684
- Loonstra, A. S., Tarlow, A. R. & Sellers, A. H. (2001). COWAT metanorms across age, education, and gender. *Applied Neuropsychology*, *8*, 161–166. doi:10.1207/S15324826AN0803_5
- Ma, Q., Vaida, F., Wong, J., Sanders, C. A., Kao, Y., Croteau, D., ... Letendre, S. L. (2016). Long-term efavirenz use is associated with worse neurocognitive functioning in HIV-infected patients. *Journal of NeuroVirology*, *22*(2), 170-8.

doi.org/10.1007/s13365-015-0382-7

MacQuarrie, T. W. (1982). *Test de aptitudes mecánicas MacQuarrie*. Madrid, España: TEA Ediciones

Maj, M., D'Elia, L., Satz, P., Janssen, R., Zaudig, M., Uchiyama, C.,... Chervinsky, A. (1993). World Health Organization, Division of Mental Health/Global Programme on AIDS. 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), 123-35

Maki, P.M., Cohen, M.H., Weber, K., Little, D.M., Fornelli, D., Rubin, L.H.,...Martin, E. (2009). Impairments in memory and hippocampal function in HIV-positive vs HIV-negative women: a preliminary study. *Neurology*, 72(19), 1661-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a55f65

Marañón, D., Amayra, I., Uterga, J. & Gómez-Esteban, J. C. (2011). Deterioro neuropsicológico en la enfermedad de Parkinson sin demencia. *Psicothema*, 23(4), 732-737

Marcotte, T. D., Deutsch, R., McCutchan, J. A., Moore, D. J., Letendre, S., Ellis, R. J., ... Grant, I. (2003). Prediction of incident neurocognitive impairment by plasma HIV RNA and CD4 levels early after HIV seroconversion. *Archives of Neurology*, 60(10), 1406-12. doi.org/10.1001/archneur.60.10.1406

Marcotte, T. D., Lazzaretto, D., Scott, J. C., Roberts, E., Woods, S. P., Letendre, S., ... Abramson, I. (2006). Visual attention deficits are associated with driving accidents in cognitively-impaired HIV-infected individuals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(1), 13-28. doi.org/10.1080/13803390490918048

Marcotte, T.D., Wolfson, T., Rosenthal, T.J., Heaton, R., Gonzalez, R.J., Ellis, I.,...The HIV Neurobehavioral Research Center Group. (2004). A multimodal assessment of driving performance in HIV infection. *Neurology*, 63, 1417–1422. doi:10.1212/01.WNL.0000141920.33580.5D

- Matchanova, A., Woods, S.P. & Kordovskii, V. (2019). Operationalizing and evaluating the Frascati criteria for functional decline in diagnosing HIV-associated neurocognitive disorders in adults. *Journal of Neurovirology*. doi: 10.1007/s13365-019-00809-z. [Epub ahead of print]
- McAlister, C. & Schmitter-Edgecombe, M. (2016). Executive function subcomponents and their relations to everyday functioning in healthy older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38(8), 925–940. doi.org/10.1080/13803395.2016.1177490
- Melrose, R. J., Tinaz, S., Castelo, J. M., Courtney, M. G. & Stern, C. E. (2008). Compromised fronto-striatal functioning in HIV: An fMRI investigation of semantic event sequencing. *Behavioural Brain Research*, 188(2), 337–347. doi:10.1016/j.bbr.2007.11.021
- Millán-Calenti, J. C., Tubío, J., Pita-Fernández, S., González-Abraldes, I., Lorenzo, T., Fernández-Arruty, T. & Maseda, A. (2010). Prevalence of functional disability in activities of daily living (ADL), instrumental activities of daily living (IADL) and associated factors, as predictors of morbidity and mortality. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 50(3), 306–310. doi.org/10.1016/j.archger.2009.04.017
- Miners, A., Phillips, A., Kreif, N., Rodger, A., Speakman, A., Fisher, M., ... Burman, B. (2014). Health-related quality-of-life of people with HIV in the era of combination antiretroviral treatment: A cross-sectional comparison with the general population. *The Lancet HIV*, 1(1):e32-40. doi.org/10.1016/S2352-3018(14)70018-9
- Ministerio de Sanidad y Consumo. (2019). Vigilancia epidemiológica del VIH y sida en España. Registro nacional de casos de sida. Recuperado de: <http://www.msps.esg>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A. & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. doi.org/10.1006/cogp.1999.0734

- Mlinac, M.E. & Feng, M.C. (2016). Assessment of Activities of Daily Living, Self-Care, and Independence. *Archives of clinical neuropsychology*, 31(6), 506-16. doi: 10.1093/arclin/acw049
- Morgan, E.E., Woods, S.P., Weber, E., Dawson, M.S., Carey, C.L., Moran, L.M. & Grant, I. (2009). HIV-associated episodic memory impairment: evidence of a possible differential deficit in source memory for complex visual stimuli. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 21(2), 189-98. doi: 10.1176/appi.neuropsych.21.2.189
- Muñoz-Moreno, J.A., Fumaz, C.R., Prats, A., Ferrer, M.J., Negredo, E., Pérez-Álvarez, N.,...Clotet, B. (2010). Interruptions of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infection: are they detrimental to neurocognitive functioning?. *Journal of neurovirology*, 16(3), 208-18. doi: 10.3109/13550281003767710
- Muñoz-Moreno, J. A., Fuster-Ruíz de Apodaca, M. J., Fumaz, C. R., Ferrer, M. J., Molero, F., Jaen, À., ... Dalmau, D. (2014). Quejas cognitivas en personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España: Prevalencia y variables relacionadas. *Medicina Clínica*, 142(10), 438-444. doi.org/10.1016/j.medcli.2013.02.037
- Muñoz-Moreno, J.A., Prats, A., Fumaz, C.R., Ferrer, M.J., Negredo, E., González-García, M., et al., y el grupo de estudio NEU (2010). Prevalence of HIV-related neurocognitive complications in Catalonia: Results from a cross-sectional multicenter study. Ponencia presentada en el 10.º Symposium Internacional de Neurovirología. Milan, Italia. Abstract P126
- Muñoz-Moreno, J. A., Prats, A., Pérez-Álvarez, N., Fumaz, C. R., Garolera, M., Doval, E., ...Clotet, B. (2013). A brief and feasible paper-based method to screen for neurocognitive impairment in HIV-infected patients: The NEU screen. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 63(5), 585-92. doi.org/10.1097/QAI.0b013e31829e1408
- Nakagawa, F., Lodwick, R. K., Smith, C. J., Smith, R., Cambiano, V., Lundgren, J. D., ... Phillips, A. N. (2012). Projected life expectancy of people with HIV

- according to timing of diagnosis. *AIDS*, 26(3), 335-43.
doi.org/10.1097/QAD.0b013e32834dcec9
- Nanni, M. G., Caruso, R., Mitchell, A. J., Meggiolaro, E. & Grassi, L. (2015). Depression in HIV Infected Patients: A Review. *Current Psychiatry Reports*, 17(1): 530. doi.org/10.1007/s11920-014-0530-4
- Navia, B.A., Jordan, B.D. & Price, R.W. (1986). The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Annals of Neurology*, 19(6), 517-24
- Nguyen, C. M., Copeland, C. T., Lowe, D. A., Heyanka, D. J. & Linck, J. F. (2019). Contribution of executive functioning to instrumental activities of daily living in older adults. *Applied Neuropsychology. Adult*, 8(2), 1–8. doi.org/10.1080/23279095.2018.1550408
- Nightingale, S. & Winston, A. (2017). Measuring and managing cognitive impairment in HIV. *AIDS*, 31, S165–S172. doi:10.1097/QAD.0000000000001402
- Observatorio europeo de drogas y toxicomanías. (2019). Drug-related infectious diseases in Europe. Recuperado de <http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2019/drid>
- Observatorio español de drogas y adicciones. (2019). Informe 2019. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Recuperado de <http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2018OEDA-INFORME.pdf>
- Onusida (2019). Recuperado de https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
- Palella, 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. *The New England Journal of Medicine*, 338, 853–860. doi:10.1056/NEJM199803263381301

- Parhami, I., Fong, T.W., Siani, A., Carlotti, C. & Khanlou, H. (2013). Documentation of psychiatric disorders and related factors in a large sample population of HIV-positive patients in California. *AIDS Behavior* 17(8), 2792-2801
- Paydary, K., Mahin Torabi, S., SeyedAlinaghi, S., Noori, M., Noroozi, A., Ameri, S., & Ekhtiari, H. (2016). Impulsivity, sensation seeking, and risk-taking behaviors among HIV-positive and HIV-negative heroin dependent persons. *AIDS Research and Treatment*. doi.org/10.1155/2016/5323256
- Peña-Casanova, J. (1990). *Programa integrado de exploración neuropsicológica. Test Barcelona (Manual)*. Barcelona, España: Masson
- Peña-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Aguilar, M., Casas, L., Molinuevo, J. L.,...Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Boston Naming Test and Token Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 343–354. doi.org/10.1093/arclin/acp039
- Pereda, M., Ayuso-Mateos, J. L., Gómez Del Barrio, A., Echevarria, S., Farinas, M. C., García Palomo, D., ... Vázquez-Barquero, J. L. (2000). Factors associated with neuropsychological performance in HIV-seropositive subjects without AIDS. *Psychological Medicine*, 30, 205–217. doi:10.1017/S0033291799001348
- Pereira, F.S, Yassuda, M., Oliviera, A.M. & Forlenza, O.V. (2008) Executive dysfunction correlates with impaired functional status in older adults with varying degrees of cognitive impairment. *International Psychogeriatric*, 20(6), 1104 - 1115
- Pinheiro, C. A. T., Souza, L. D. M., Motta, J. V.S., Kelbert, E. F., Souza, M. S., Martins, C. S. R.,...Pinheiro, R. T. (2016). Depression and diagnosis of neurocognitive impairment in HIV-positive patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 49(10). doi:10.1590/1414-431X20165344
- Plessis, S. D., Vink, M., Joska, J. A., Koutsilieri, E., Stein, D. J. & Emsley, R. (2014). HIV infection and the fronto-striatal system: a systematic review and meta-analysis of fMRI studies. *AIDS (London, England)*, 28(6), 803–811. doi.org/10.1097/QAD.0000000000000151

- Podzamczar, D., Miró, J.M., Mallolas, J. & Clotet, B. (2019). *Guía práctica del Sida. Clínica, diagnóstico y tratamiento*. Barcelona: Antares
- Power, C., Selnes, O. A., Grim, J. A. & McArthur, J. C. (1995). HIV Dementia Scale: A rapid screening test. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 8(3), 273-8. doi.org/10.1097/00042560-199503010-00008
- Prats, A., López-Masramon, E., Pérez-Álvarez, N., Garolera, M., Fumaz, C.R., Ferrer, M.J., Clotet, B., & Muñoz-Moreno, J.A. (2019). NEU Screen show high accuracy in detecting cognitive impairment in older persons living with HIV. *Journal of Association of Nurses in AIDS Care*, 30 (1), 35-41. doi: 10.1097/JNC.0000000000000003
- Ramos, L.R., Simoes, E.J. & Albert, M.S. (2001). Dependence in activities of daily living and cognitive impairment strongly predicted mortality in older urban residents in Brazil: a 2-year follow-up. *Journal of the American Geriatric Society*, 49(9), 1168-75
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271–276
- Roberts, B.D. (1994). HIV Antibody Testing Methods. *Journal of Insurance Medicine* 26(1), 13-14
- Robertson, K., Bayon, C., Molina, J.-M., McNamara, P., Resch, C., Muñoz-Moreno, J. A.,...Van Wyk, J. (2014). Screening for neurocognitive impairment, depression, and anxiety in HIV-infected patients in Western Europe and Canada. *AIDS Care*, 26(12), 1555–1561. doi:10.1080/09540121.2014.936813
- 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), 1915-21

- Rosen, H.J., Alcantar, O., Rothlind, J., Sturm, V., Kramer, J.H., Weiner, M. & Miller, B. L. (2010). Neuroanatomical correlates of cognitive self-appraisal in neurodegenerative disease. *NeuroImage*, 49(4), 3358–3364. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.11.041basse
- Rosenthal, J. & Tyor, W. (2019). Aging, comorbidities, and the importance of finding biomarkers for HIV-associated neurocognitive disorders. *Journal of Neurovirology*, 25(5), 673-685. doi: 10.1007/s13365-019-00735-0
- Rubin, L. H. & Maki, P. M. (2019). HIV, Depression, and Cognitive Impairment in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. *Current HIV/AIDS Reports*, 16(1), 82-95. doi.org/10.1007/s11904-019-00421-0
- Sacktor, N., Skolasky, R. L., Seaberg, E., Munro, C., Becker, J. T., Martin, E., ... Miller, E. (2016). Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*, 86(4), 334-40. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002277>
- Sacktor, N. C., Wong, M., Nakasujja, N., Skolasky, R. L., Selnes, O. A., Musisi, S., ... Katabira, E. (2005). The International HIV Dementia Scale: A new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*, 19(13), 1367-74
- Saloner, R. & Cysique, L.A. (2017). HIV-Associated Neurocognitive Disorders: A Global Perspective. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 23(9-10), 860-869. doi: 10.1017/S1355617717001102
- Sánchez-Rivero, I., Madoz-Gúrpide, A., Parro-Torres, C., Hernández-Huerta, D. & Ochoa-Mangado, E. (2018). Influence of substance use and cognitive impairment on adherence to antiretroviral therapy in HIV+ patients. *Adicciones*, 21;0(0):1025. doi: 10.20882/adicciones.1025
- Schmitter-Edgecombe, M. & Parsey, C. (2014). Cognitive correlates of functional abilities in individuals with mild cognitive impairment: comparison of questionnaire, direct observation and performance-based measures. *The clinical Neuropsychologist*, 28(5), 726 – 746

- Scott, J.C., Woods, S.P., Vigil, O., Heaton, R.K., Schweinsburg, B.C., Ellis, R.J.,... Marcotte, T.D. (2011). A neuropsychological investigation of multitasking in HIV infection: implications for everyday functioning. *Neuropsychology*, 25(4), 511-9. doi: 10.1037/a0022491
- Sedó, M.A. (2004). 5 cifras: Una alternativa multilingüe y no lectora al test de Stroop. *Revista de Neurología*. doi:10.33588/rn.3809.2003545
- Sedó, M. (2007). *Test de los Cinco Dígitos*. Madrid: T.E.A. Ediciones
- Selnes, O.A. & Miller, E.N. (1994). Development of a screening battery for HIV-related cognitive impairment: the MACS experience. En *Neuropsychology of HIV infection*. New York: Oxford University Press
- Sheppard, D. P., Woods, S. P., Doyle, K. L., Verduzco, M., Grant, I., Atkinson, J. H., ... Umlauf, A. (2017). Random number generation in HIV disease: Associations with neuropsychological functions and activities of daily living. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 32(1), 53-62. doi.org/10.1093/arclin/acw086
- Sheppard, D. P., Woods, S. P., Massman, P. J. & Gilbert, P. E. (2019). Frequency and Correlates of Subjective Cognitive Impairment in HIV Disease. *AIDS and Behavior*, 23(3), 617-626. doi.org/10.1007/s10461-018-2297-9
- 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*, 24(9), 1243–1250. doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283354a7b
- Skalski, L.M., Towe, S.L., Sikkema, K.J. & Meade, C.S. (2018). Memory Impairment in HIV-Infected Individuals with Early and Late Initiation of Regular Marijuana Use. *AIDS and Behavior*, 22(5), 1596-1605. doi: 10.1007/s10461-017-1898-z
- Skevington, S. M., Lotfy, M. & O'Connell, K. A. (2004). The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: Psychometric properties and results of the international field trial a Report from the

- WHOQOL Group. *Quality of Life Research*, 13(2), 299-310.
doi.org/10.1023/B:QURE.0000018486.91360.00
- Smail, R.C. & Brew, B.J. (2018). HIV-associated neurocognitive disorder. *Handbook of clinical Neurology*, 152, 75-79. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00007-4
- Smith, A. (2002). *Test de símbolos y dígitos (SDMT)*. Madrid, España: TEA Ediciones
- Snaith, R. (2003). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Health and Quality of Life Outcomes*, 1, 29
- Stern, R. A., Silva, S. G., Chaisson, N. & Evans, D. L. (1996). Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection. *Archives of Neurology*, 53, 148–153.
doi:10.1001/archneur.1996.00550020052015
- Stuss, D. T. (2011). Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 17(5), 759–765.
doi.org/10.1017/S1355617711000695
- Sweeney, S.M. & Vanable, P.A. (2016). The Association of HIV-Related stigma to HIV medication adherence: a systematic Review and synthesis of the literature. *AIDS and behavior*, 20(1), 29-50
- Tamayo F, Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, et al. (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. *Neurología*.
doi:10.1016/j.nrl.2011.12.020
- Terol-Cantero, M. C., Cabrera-Perona, V. & Martín-Aragón, M. (2015). Revisión de estudios de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) en muestras españolas. *Anales de Psicología*, 31(2), 494–510. doi.org/10.6018/analesps.31.2.172701
- Thames, A. D., Becker, B. W., Marcotte, T. D., Hines, L. J., Foley, J. M., Ramezani, A.,...Hinkin, C. H. (2011). Depression, cognition, and self-appraisal of

- functional abilities in HIV: An examination of subjective appraisal versus objective performance. *The Clinical Neuropsychologist*, 25 (2), 224–243. doi:10.1080/13854046.2010.539577
- Thames, A.D., Streiff, V., Patel, S.M., Panos, S.E., Castellon, S. A. & Hinkin, C. H. (2012). The role of HIV infection, cognition, and depression in risky decision-making. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 24(3), 340–348. doi:10.1176/appi.neuropsych.11110340
- The Mind Exchange Working Group. (2013). Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 56(7), 1004–1017. doi:10.1093/cid/cis975
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 19(2), 203–214. doi:10.1016/S0887-6177(03)00039-8
- Torres, T. S., Harrison, L. J., La Rosa, A. M., Lavenberg, J. A., Zheng, L., Safren, S. A., ... Hughes, M. D. (2018). Quality of life among HIV-infected individuals failing first-line antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS Care*, 30(8), 954-962. doi.org/10.1080/09540121.2018.1427207
- Tozzi, V., Balestra, P., Bellagamba, R., Corpolongo, A., Salvatori, M. F., Visco-Comandini, U., ... Narciso, P. (2007). Persistence of Neuropsychologic Deficits Despite Long-Term Highly Active Antiretroviral Therapy in Patients Prevalence and Risk Factors. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 45(2), 174–182
- Tozzi, V., Balestra, P., Galgani, S., Narciso, P., Ferri, F., Sebastiani, G., ... Benedetto, A. (1999). Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1-associated neurocognitive impairment. *AIDS (London, England)*, 13, 1889–1897
- Tyagi, M., Bukrinsky, M. & Simon, G.L. (2016). Mechanisms of HIV Transcriptional

- Regulation by Drugs of Abuse. *Current HIV research*, 14(5), 442-454
- Tyrer, P. & Methuen, C. (2007). *Rating Scales in Psychiatry*. London: RCPSYCH Publications
- Vance, D. E., Fazeli, P. L. & Gakumo, C. A. (2013). The impact of neuropsychological performance on everyday functioning between older and younger adults with and without HIV. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 24, 112–125. doi:10.1016/j.jana.2012.05.002
- Vance, D. E., Ross, L. A. & Downs, C. A. (2008). Self-reported cognitive ability and global cognitive performance in adults with HIV. *Journal of Neuroscience Nursing*, 40, 6–13
- Van Gorp, W. G., Baerwald, J. P., Ferrando, S. J., McElhiney, M. C., & Rabkin, J. G. (1999). The relationship between employment and neuropsychological impairment in HIV infection. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 5(6), 534–539
- Van Gorp, W., Rabkin, J.G., Ferrando, S.J., Mintz, J., Ryan, E., Borkowski, T. & McElhiney, M. (2007). Neuropsychiatric predictors of return to work in HIV/AIDS. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 80 – 89
- Vázquez-Justo, E., Blanco, A. P., Vergara-Moragues, E., Gestoso, C. G. & Pérez-García, M. (2014). Cognitive reserve during neuropsychological performance in HIV intravenous drug users. *Applied Neuropsychology. Adult*, 21(4), 288–296. doi:10.1080/23279095.2013.813852
- Verdejo-García, A. & Pérez-García, M. (2007). Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology*, 190(4), 517–530. doi.org/10.1007/s00213-006-0632-8
- Vergara-Moragues, E., Vergara-de Campos, A. & Girón-González, J. A. (2010). Neurocognitive impairment related to acquired immunodeficiency syndrome in

- socially-excluded former intravenous drug abusers. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(5), 294-296
- Walker, K. A. & Brown, G. G. (2018). HIV-associated executive dysfunction in the era of modern antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 40(4), 357–376. doi.org/10.1080/13803395.2017.1349879
- Wang, X., Foryt, P., Ochs, R., Chung, J.H., Wu, Y., Parrish, T. & Ragin, A.B. (2011). Abnormalities in resting state functional connectivity in early human immunodeficiency virus infection. *Brain Connectivity*, 1(3), 207-17. doi: 10.1089/brain.2011.0016
- Weber, E., Blackstone, K. & Woods S.P. (2013). Cognitive Neurorehabilitation of HIV-associated Neurocognitive Disorders: A Qualitative Review and Call to Action. *Neuropsychology Review*, 23(1): 81–98
- Wechsler, D. (2012). *WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual de aplicación y corrección*. Madrid: NCS Pearson, Inc. Edición original, 2008
- Wechsler, D. & Kaufman, A. (2001). *Escala de inteligencia Wechsler para adultos (WAIS-III)* (3.^a ed.). Madrid, España: TEA Ediciones
- White, W. L. (2007). Addiction recovery: its definition and conceptual boundaries. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 33(3), 229–41
- Wilmshurst, J. M., Hammond, C. K., Donald, K., Hoare, J., Cohen, K. & Eley, B. (2018). NeuroAIDS in children. *Handbook of Clinical Neurology*, 152, 99–116. doi.org/10.1016/B978-0-444-63849-6.00008-6
- Winston, A. & Vera, J. H. (2014). Can antiretroviral therapy prevent HIV-associated cognitive disorders? *Current Opinion in HIV and AIDS*, 9, 11–6. doi.org/10.1097/COH.0000000000000016
- Woods, S. P., Dawson, M. S., Weber, E., Gibson, S. & Grant, I. (2009). Timing is everything: antiretroviral non-adherence is associated with impairment in time-

- based prospective memory. *Journal of International Neuropsychology Society*, 15(1), 42–52. doi.org/10.1017/S1355617708090012
- Woods, S. P., Iudicello, J. E., Morgan, E. E., Verduzco, M., Smith, T. V. & Cushman, C. (2017). Household Everyday Functioning in the Internet Age: Online Shopping and Banking Skills Are Affected in HIV-Associated Neurocognitive Disorders. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(7), 605-615. doi.org/10.1017/S1355617717000431
- Woods, S. P., Moore, D. J., Weber, E. & Grant, I. (2009). Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychology Review*, 19(2), 152–168. doi:10.1007/s11065-009-9102-5
- Woods, S. P., Scott, J. C., Dawson, M. S., Morgan, E. E., Carey, C. L., Heaton, R. K. & Grant, I. (2005). Construct validity of Hopkins Verbal Learning Test - Revised component process measures in an HIV-1 sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 1061–1071. doi:10.1016/j.acn.2005.06.007
- Woods, A.J., Porges, E.C., Bryant, V.E., Seider, T., Gongvatana, A., Kahler, CW,...Cohen, R.A. (2016). Current Heavy Alcohol Consumption is Associated with Greater Cognitive Impairment in Older Adults. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 40(11), 2435-2444. doi: 10.1111/acer.13211
- Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. (1991). Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology*, 41,778 - 85
- World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310 (20), 2191–2194. doi:10.1001/jama.2013.281053
- Wright, M. J., Woo, E., Foley, J., Ettenhofer, M. L., Cottingham, M. E., Gooding, A. L., ... Hinkin, C. H. (2011). Antiretroviral adherence and the nature of HIV-associated verbal memory impairment. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(3), 324-31. doi.org/10.1176/jnp.23.3.jnp324

- Wu, A.W. (1999). *MOS-HIV health survey users manual*. Baltimore, Maryland: Johns Hopkins University
- Yoo-Jeong, M., Anderson, A., Rahman, A.F., Baumann, M., McBroom, J. & Waldrop-Valverde, D. (2018). Associations of Mood on Objective and Subjective Cognitive Complaints in Persons Living with HIV/AIDS. *Journal of HIV and AIDS*, 4(1). doi: 10.16966/2380-5536.146
- Zigmond, A. & Snaith, R. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361–370
- Zlatar, Z. Z., Muniz, M., Galasko, D. & Salmon, D. P. (2018). Subjective cognitive decline correlates with depression symptoms and not with concurrent objective cognition in a clinic-based sample of older adults. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 73(7), 1198-1202. doi.org/10.1093/geronb/gbw207