



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Evaluación del Deterioro Cognitivo en
Pacientes VIH+ en Tratamiento con Terapia
Antirretroviral (TAR)**

D^a Ana María Torres Perales

2017



TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES VIH+ EN TRATAMIENTO CON TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TAR)

PRESENTADA POR

ANA MARÍA TORRES PERALES

DIRIGIDA POR

Dr. Enrique Bernal Morell

Dr. Alfredo Cano Sánchez

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Escuela Internacional de Doctorado

Murcia 2017

*Nunca consideres el estudio
como una obligación, sino
como una oportunidad para
penetrar en el bello y
maravilloso mundo del saber*

Albert Einstein

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Estas páginas que siguen a continuación expresan mi más sincero agradecimiento a todas esas personas que han estado a mi lado durante todo este tiempo y que me han apoyado y ayudado para que esta tesis haya podido salir adelante. Me gustaría iniciarlas, agradeciendo en primer lugar a mi familia, origen y fundamento de la persona que soy y apoyo incondicional en todos los momentos de mi vida.

En primer lugar, a mis abuelos, **Juan y Manuela**, tan importantes para mí durante toda mi vida. Recuerdo a mi abuelo hablándonos siempre del esfuerzo y del trabajo de la rectitud en el obrar y de la importancia de ser buenas personas. Su ejemplo me ha acompañado todo este tiempo y lo seguiré haciendo toda la vida. Y qué decir de mi abuela. Para ella no tengo palabras porque con ella he pasado los mejores momentos de mi infancia y no hay modo de agradecer tanto que me ha dado. No puedo dejar de pensar que se nos fue en los momentos iniciales de esta tesis, cuando todo se estaba empezando a fraguar. Por eso, quiero dedicarle estas primeras líneas y que allá donde esté sepa que este trabajo también ha sido en parte suyo.

Si hablo de personas que han sido un ejemplo para mí en la vida, las primeras que se me vienen a la cabeza, son mis padres, **Juan y Ana María**. Desde bien pequeña los he visto esforzarse para poder dar en su trabajo lo mejor de ellos mismos y para ser mejores profesionales cada día. No ha sido fácil, han tenido que luchar duro, pero ese ejemplo de vida es la gran herencia que me han dejado y que día a día me empuja a intentar ser mejor profesional en mi trabajo. Desde pequeña me han animado a estudiar, me han ayudado cuando estaba cansada, se han desvelado con mis exámenes y me han apoyado en todos los retos que he afrontado. Tengo muy claro que sin ellos esta tesis no habría salido adelante.

No puedo dejar de dedicar unas líneas a mi hermana **Carolina**. Venimos de la misma herencia y como no podía ser de otra forma, ella va unida a la palabra trabajo, dedicación, esfuerzo y lucha. Guardo buenos recuerdos de nuestra infancia, cuando estudiábamos juntas y hacíamos pequeños descansos llenos de bromas y de muchas risas. Gracias por estar ahí, gracias por tus consejos y por apoyarme siempre aún desde

la distancia. Gracias por tu ejemplo de superación. Gracias también, **Curro** por ayudarme con la informática y por estar siempre disponible cuando te he necesitado.

Gracias también a mi marido, **Luis Jesús** por ser un apoyo fundamental en estos años. Ha estado donde yo no he podido estar, ha llegado donde yo no he podido llegar y me ha facilitado así el poder tener la dedicación y la entrega necesarias para llevar a cabo este proyecto. Sin su ayuda nunca lo habría conseguido.

A mis hijos, **Ana y Francisco**. Sólo os puedo decir GRACIAS. Esta tesis es tan vuestra como mía porque vuestros han sido muchos de los ratos dedicados a ella: muchas tardes sin veros, muchos días sin recogeros del colegio, muchos juegos no compartidos, muchas noches sin arroparos y muchas peticiones desoídas porque “estoy trabajando”. Nada es tan importante en la vida para mí como vosotros. Espero que un día podáis valorar estas líneas y entender el significado tan profundo que en ellas se encierra.

Quisiera ahora tener unas palabras de agradecimiento a todas aquellas personas que a lo largo de estos años de duro trabajo me han ayudado con este proyecto.

En primer lugar, al **Dr. Enrique Bernal** por la dirección de esta tesis, por el entusiasmo y el interés mostrados en el trabajo, por su apoyo con la estadística y por animarme a continuar el trabajo en los momentos más difíciles. Sin su ayuda esta tesis no habría sido posible.

Al **Dr. Alfredo Cano** y a la **Dra. Ángeles Muñoz** de la sección de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Reina Sofía de Murcia, por facilitarme el trabajo en su unidad y por permitirme acceder a lo más importante para ellos: sus pacientes.

A **Toñi** y a **May**. En todo este tiempo y pese a haber invadido desde el primer día vuestra zona de trabajo siempre habéis tratado de ayudarme en todo lo que habéis podido y habéis sido un apoyo fundamental en este trabajo. Muchas gracias.

A **Martirio** y **Begoña**, Neuropsicólogas de la Unidad de Demencias del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia por ayudarme a elaborar la batería de pruebas neuropsicológicas y enseñarme a evaluar a los pacientes.

A **Raúl**, por realizar las ilustraciones de la tesis. A mis amigos por acompañarme y animarme en la realización de este trabajo.

A **Alfredo Minguela Puras**, jefe de sección del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, en Murcia, que ha realizado los test de inmunología necesarios para poder realizar este trabajo y ha colaborado en la corrección de esta memoria.

A **Vicente Navarro López**, jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Vinalopó de Elche, por realizar el análisis del ADN bacteriano en nuestros pacientes.

A todos los **pacientes con infección por VIH** del Hospital Universitario Reina Sofía. Sin ellos tampoco habría sido posible realizar este trabajo. Para mí que nunca había tenido la oportunidad de trabajar con estos pacientes, ha sido todo un descubrimiento a nivel humano.

Por último, no querría terminar estas líneas de agradecimiento sin dar gracias a **Dios** por todo lo que me ha dado. Ha puesto en mi vida a todas las personas antes citada para ayudarme a hacer posible este trabajo y me ha ayudado a descubrir y a ver con otros ojos a los pacientes que he tenido enfrente.

Gracias

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AD-8	Alzheimer Disease-8
ANI	Alteración cognitiva asintomática (Asymptomatic Neurocognitive Impairment)
Anti-MOG	Anticuerpos frente glicoproteína de <i>mielina</i> de oligodendrocitos
APV	Amprenavir
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
BHE	Barrera hematoencefálica
c	Cobicistat
CD	Cluster de diferenciación
Cho	Colina
Cr	Creatina
D4T	Estavudina
DCB	Degeneración cortico-basal
DDI	Didanosina
DE	Desviación estándar
DGT	Dolutegravir
DLP	Dislipemia
DLV	Delavirdina
DM	Diabetes Mellitus
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
ELV	Elvitegravir
ETV	Etravirina
FPV	Fosamprenavir

FTC	Emtricitabina
fMRI	Resonancia magnética funcional
GIM	Grosor íntima-media
Gln	Glutamina
Glu	Glutamato
HAD	Demencia asociada a SIDA (HIV-Associated-Dementia)
HAD	Escala de ansiedad y depression hospitalaria (Hospital-Anxiety-Depression Scale)
HAND	Deterioro cognitivo asociado a VIH (HIV-Associated Neurocognitive Disorder)
HDS	HIV-dementia-scale
HTA	Hipertensión Arterial
IDV	Indinavir
IFN- γ	Interferón γ
IHDS	International HIV-dementia-scale
II	Inhibidores de la integrasa
IL-1	Interleucina 1
IL-10	Interleucina-10
IL-16	Interleucina 16
IL-18	Interleucina-18
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IMF	Intensidad media de fluorescencia
IP	Inhibidores de la proteasa
IP-10	Proteína inducida por el IFN- γ
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos
ITIANt	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos

LCR	Líquido cefalorraquídeo
LPS	Lipopolisacárido
LPV	Lopinavir
MCMD	Alteración cognitivo-motora menor (Minor Cognitive Motor Disorder)
MCP	Proteína Quimiotáctica de monocitos
MI	Mioinositol
MMSE	Minimental Scale Evaluation
MND	Deterioro cognitivo leve (Mild Neurocognitive Disorder)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRS	Espectroscopia de resonancia magnética
MVC	Maraviroc
NAA	N-Acetil-Aspartato
NFV	Nelfinavir
NK	Natural Killer
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
NVP	Nevirapina
PAF	Factor activador de plaquetas
PCR	Proteína C reactiva
PE	Puntuación escalar
PGE-2	Prostaglandina E-2
PMC	Complejo monocito-plaqueta
PPA	Proteína Precursora del Amiloide
PSP	Parálisis supranuclear progresiva
r	Ritonavir
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirina
RTV	Ritonavir
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SNC	Sistema Nervioso Central

SQV	Saquinavir
T20	Enfuvirtivide
TAR	Tratamiento Anti-Retroviral
TCE	Traumatismo craneoencefálico
Tc	Linfocitos T citotóxicos
Th	Linfocitos T helper o colaboradores
TMT-A	Trail Making Test A
TMT-B	Trail Making Test B
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
TPV	Tipranavir
VHC	Virus de la hepatitis C
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale-III
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
ZDV	Zidovudina

Tabla de contenido

1. INTRODUCCION	1
1.1. El Virus	1
1.1.1. Estructura del VIH	1
1.1.2. Ciclo replicativo del VIH.....	3
1.1.3. Tropismo viral.....	5
1.2. Translocación bacteriana y su papel en la inflamación persistente	6
1.3. Deterioro cognitivo en los pacientes con infección por vih	8
1.3.1. Antecedentes	8
1.3.2. Epidemiología	10
1.3.3. Mecanismo de producción de daño en el SNC.....	12
1.3.4. Activación inmunitaria persistente y deterioro cognitivo	14
1.3.5. Definición de HAND.....	15
1.3.6. Evolución neuropsicológica de los pacientes VIH	17
1.3.7. Factores de riesgo de HAND.....	18
1.3.7.1. Factores que dependen del paciente.....	18
1.3.7.2. Factores que dependen del VIH o de las consecuencias de la infección por VIH	26
1.3.8. Proceso diagnóstico del HAND.....	37
1.3.8.1. Diagnóstico diferencial.....	37
1.3.8.2. Evaluación Neuropsicológica.....	39
1.3.8.3. Biomarcadores en el diagnóstico de deterioro cognitivo asociado a VIH.....	51
1.3.8.4. Neuroimagen.....	52
1.3.9. Fármacos antirretrovirales y HAND.....	56
1.3.10. Estimulación cognitiva y ejercicio físico como tratamiento en los pacientes con HAND.	62
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	65
3. HIPÓTESIS	67
4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	69
4.1. Objetivo principal.....	69
4.2. Objetivos secundarios.....	69
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	71
5.1. Diseño	71
5.2. Población y muestra	71
5.3. Criterios de Inclusión	71
5.4. Criterios de Exclusión.....	71
5.5. Método de recogida de datos	72
5.6. Procedimiento	74

5.7. Pruebas cognitivas realizadas a los pacientes y forma de evaluarlos	81
5.7.1. Prueba de cribado: moca test	81
5.7.2. Evaluación neuropsicológica completa.....	88
5.7.2.1. Evaluación del estado cognitivo global: MMSE de Folstein	88
5.7.2.2. Evaluación de la memoria (aprendizaje/evocación): Lista de palabras de la Wechsler memory scale, tercera edición (WMD-III)	90
5.7.2.3. Evaluación de la atención/memoria de trabajo: prueba de dígitos y prueba de letras y números (WAISS-III).....	95
5.7.2.4. Evaluación de la velocidad de procesamiento de la información: trail making test a (TMT-A), symbol digit modalities test (SDMT) y stroop test.....	99
5.7.2.5. Evaluación de las funciones ejecutivas: matrices, semejanzas, Stroop test (lámina 3), TMT, Wisconsin card sorting test (WCST)	111
5.7.2.6. Evaluación del lenguaje: fluencia fonética (P/M/R) y fluencia semántica (animales)	139
5.7.2.7. Evaluación de las habilidades motoras: Purdue Pegboard y Grooved Pegboard..	142
5.7.2.8. Evaluación de las habilidades visuoconstructivas	145
5.8. Aspectos éticos.....	149
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	151
7. RESULTADOS	153
7.1. Descripción de la muestra	153
7.1.1. Características sociodemográficas de los pacientes.....	153
7.1.2. Características clínicas de los pacientes.....	155
7.1.3. Características analíticas de los pacientes.....	156
7.1.4. Distribución de la población en relación a la presencia de aterosclerosis subclínica evaluada mediante ecografía carotídea	158
7.1.5. Características clínicas y analíticas relacionadas con el VIH	159
7.1.6. Características relacionadas con la prueba de cognitiva de cribado MoCA	160
7.2. Análisis de resultados.....	163
7.2.1. Análisis de los pacientes con MoCA normal y MoCA <26 en relación al estudio neuropsicológico completo y a la existencia de deterioro cognitivo	163
7.2.2. Curva roc, auroc, sensibilidad del moca y mmse para detectar hand y para valorar la alteración en los distintos dominios cognitivos.	165
7.2.2.1. Curva ROC y AUROC de MoCA y MMSE para HAND.....	165
7.2.2.2. Sensibilidad y especificidad de MoCA y MMSE para detectar HAND en los pacientes VIH+	166
7.2.2.3. Curva ROC, AUROC, Sensibilidad y Especificidad de MoCA y MMSE para detectar alteraciones en el Aprendizaje.....	168
7.2.2.4. Curva ROC, AUROC, Sensibilidad y especificidad el MoCA y del MMSE para detectar alteración en la Memoria	170
7.2.2.5. Curva ROC, AUROC, Sensibilidad y especificidad del Moca y del MMSE para detectar alteración en la Atención.....	172
7.2.2.6. Curva ROC, AUROC, Sensibilidad y Especificidad del Moca y del MMSE para detectar alteración en la velocidad de procesamiento de la información.....	174
7.2.2.7. Curva ROC, AUROC, Sensibilidad y Especificidad del Moca y del MMSE para detectar alteración en las funciones ejecutivas	176

7.2.2.8. Curva ROC, AUROC, Sensibilidad y Especificidad del MoCA y del MMSE para detectar alteración en el lenguaje	178
7.2.2.9. Curva ROC, AUROC, Sensibilidad y Especificidad del Moca y del MMSE para detectar alteración en habilidades motoras	180
7.2.2.10. Resumen de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos y proporción de falsos positivos y negativos de MoCA<26 para cada uno de los dominios.....	182
7.2.2.11. Resumen de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos y proporción de falsos positivos y negativos de MMSE para cada uno de los dominios.....	183
7.2.3. Distribución de los pacientes en función de la presencia o no de HAND	184
7.2.4. Distribución de los pacientes en función de los distintos grados de HAND	188
7.2.5. Distribución de los pacientes según la afectación de los distintos dominios cognitivos.....	191
7.2.5.1. Distribución de los pacientes en relación con afectación en el Aprendizaje (Tabla 43)	191
7.2.5.2. Distribución de los pacientes en relación con afectación en la Memoria (Tabla 44)	193
7.2.5.3. Distribución de los pacientes en relación con alteración de la atención (Tabla 46)	196
7.2.5.4. Distribución de los pacientes con alteración de la velocidad de procesamiento (Tabla 47)	199
7.2.5.5. Distribución de los pacientes con alteración de las funciones ejecutivas (Tabla 48)	202
7.2.5.6. Distribución de los pacientes con alteración del lenguaje (Tabla 50).....	204
7.2.5.7. Distribución de los pacientes con alteración de las habilidades motoras (Tabla 51)	208
7.2.6. Estudio de inmunoadactivación, traslocación bacteriana y su relación con la presencia de hand	212
8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	225
9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	255
10. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO.....	256
11. REFERENCIAS	259

1. INTRODUCCION

1.1. EL VIRUS

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aislado por primera vez en 1983, es el agente causal del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), que representa la expresión clínica final de la infección. La característica más importante que provoca es la destrucción del sistema inmunitario, pero el VIH también origina una serie de manifestaciones neurológicas y tumorales. Esto es debido al doble tropismo del virus; por un lado, como todos los lentivirus infecta las células de la estirpe macrofágica y por otro, presenta un tropismo especial por los linfocitos T CD4.

Se conocen 2 tipos de virus: VIH-1 y VIH-2, siendo VIH-1 el responsable de la epidemia en occidente.

1.1.1. ESTRUCTURA DEL VIH

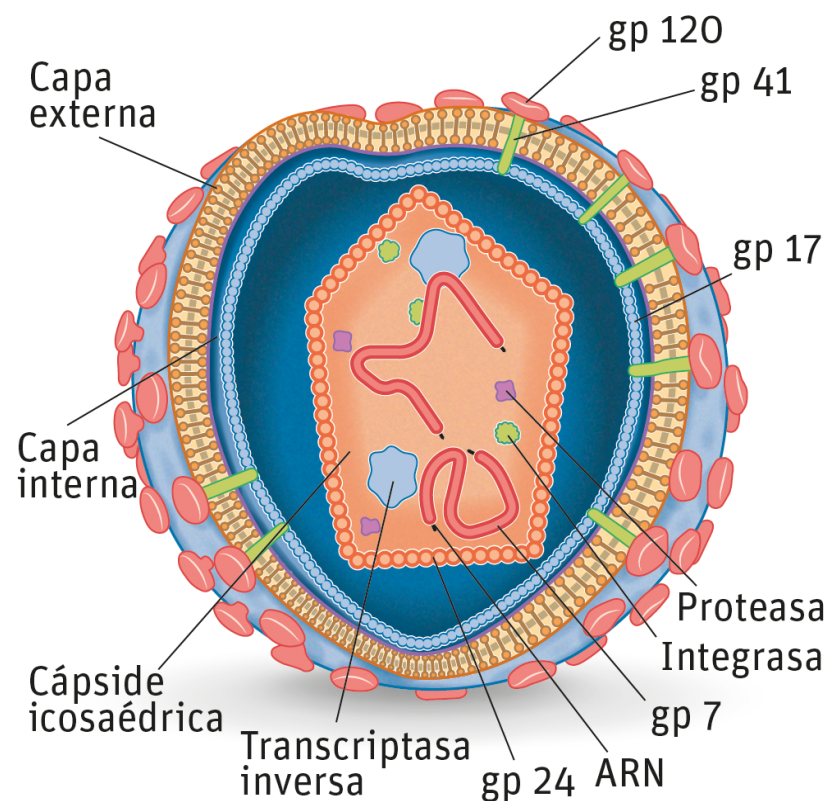
El VIH es un virus ARN que pertenece a la familia retroviridae, concretamente a la subfamilia lentivirus. Como todo retrovirus se caracteriza por poseer la enzima transcriptasa inversa, capaz de sintetizar ADN a partir del ARN viral. Posee una estructura esférica, de aproximadamente 110 nm de diámetro, y está compuesto de tres capas superpuestas

- Capa externa: se trata de una bicapa lipídica derivada de la célula huésped durante el proceso de salida de viriones por gemación. En ella se insertan las glucoproteínas gp120 (glucoproteína de superficie) y gp41 (glucoproteína transmembrana) y proteínas derivadas de la célula huésped entre las que se encuentran receptores celulares y antígenos de histocompatibilidad de clase I y II. Debajo de la membrana lipídica, se encuentra la proteína matriz p17 que se une a la gp41.
- Matriz esférica intermedia formada por la proteína p17
- Cápside icosaédrica formada por la proteína p24 y en cuyo interior se encuentra la nucleocápside, el ARN viral, la nucleoproteína p7 y algunas enzimas (proteasa,

integrasa, transcriptasa inversa). El genoma del VIH está formado por dos moléculas de ARN monocatenario, idénticas, de polaridad positiva.

Los tres genes principales del VIH, comunes a todos los retrovirus, se denominan gag, pol y env. El gen gag codifica las proteínas del core (matriz, cápside y nucleocápside), el gen pol codifica las 3 enzimas necesarias para el ciclo infeccioso del virus: la proteasa (PR), la transcriptasa inversa (TI) y la integrasa (IN) y el gen env codifica las proteínas víricas de la envoltura externa. Además de los tres genes estructurales característicos de los retrovirus (gag, pol y env) presenta una serie de genes reguladores (tat, rev, nef, vif, vpr, vpu, vpx y tev) que determinan la síntesis de las proteínas reguladoras, imprescindibles en la replicación viral.

ILUSTRACIÓN 1: ESTRUCTURA DEL VIH



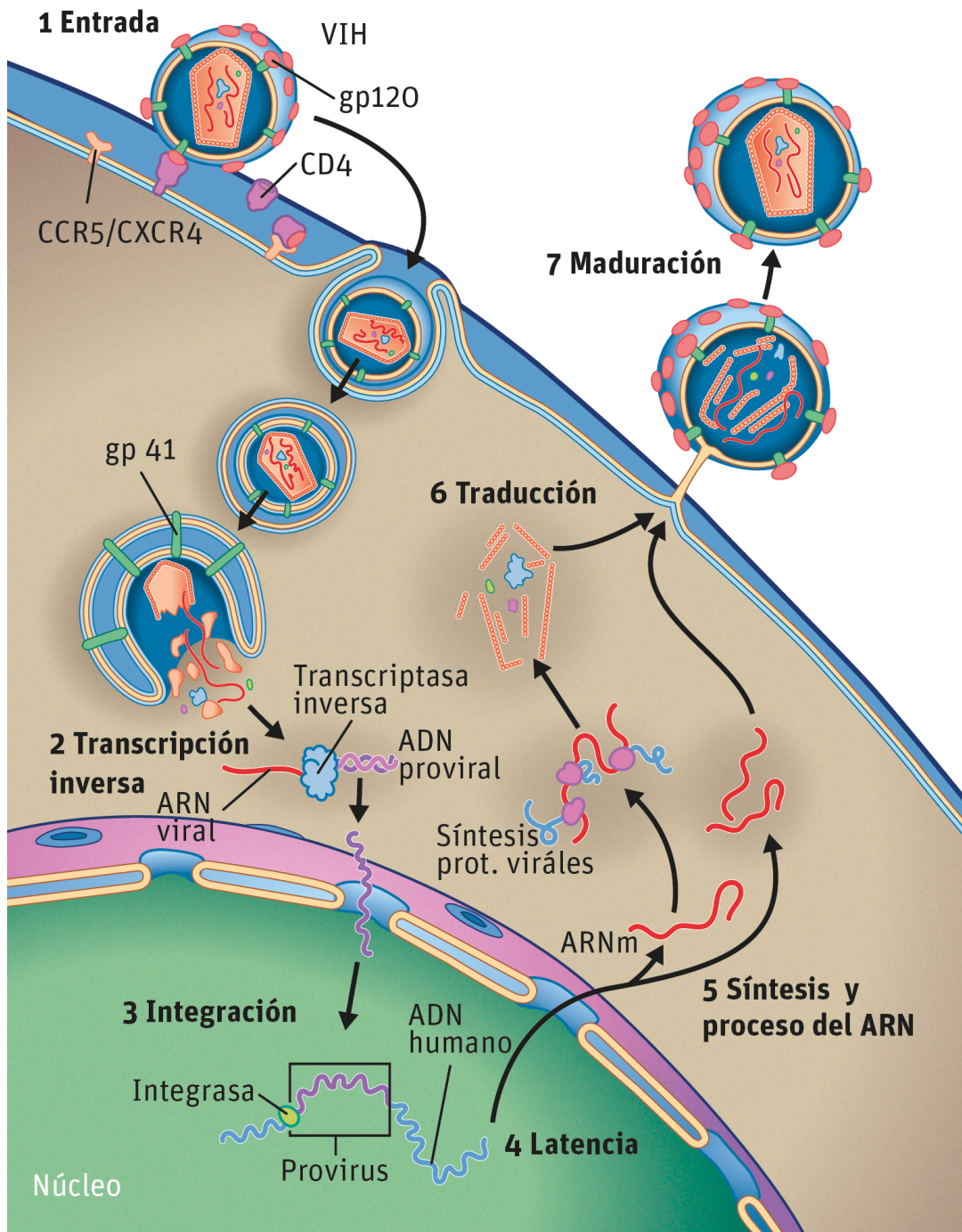
1.1.2. CICLO REPLICATIVO DEL VIH

El ciclo replicativo del VIH se divide en las siguientes etapas:

- *Entrada del virus en la célula:* El VIH se une a la molécula CD4 a través de la gp120, produciendo un cambio conformacional que permite la interacción con un correceptor (perteneciente a la familia de receptores de quimiocinas principalmente CCR5 y CXCR4). Esta interacción provoca un cambio en la gp41 que induce la fusión de la envuelta viral con la membrana celular. El proceso de unión del virus a la membrana celular y entrada al citoplasma se conoce como “internalización”.
- *Transcripción inversa e integración:* Tras la penetración del virus, se produce la liberación del genoma viral y se inicia la transcripción. La transcriptasa inversa cataliza la formación de la primera cadena de ADN, a partir del ARN viral. Una vez sintetizado el ADN proviral, se acopla a distintos factores celulares y virales formando el “complejo de preintegración”. Este complejo se desplaza al núcleo para integrarse en el genoma de la célula, con la ayuda de la integrasa.
- *Periodo de latencia:* Tras la integración, el VIH puede permanecer latente, replicarse de forma controlada o sufrir una replicación masiva que resulta en un efecto citopático para la célula infectada.
- *Síntesis y proceso del ARN:* A partir del estado de provirus integrado, la replicación del VIH comienza mediante la transcripción del genoma viral. El ARNm del VIH se sintetiza como un único transcrito, que se transporta al citoplasma, donde es procesado en ARN de distintos tamaños.
- *Traducción y maduración:* Una vez sintetizadas las proteínas virales, deben ser procesadas de forma postraduccional antes de ensamblarse en partículas virales maduras.
- Finalmente, una vez han madurado los viriones y se han ensamblado correctamente las proteínas virales, el nucleoide se desplaza a la membrana celular donde se

recubre de la membrana lipídica y de glucoproteínas de superficie adheridas a ella y es liberado por gemación.

ILUSTRACIÓN 2: CICLO REPLICATIVO DEL VIH



1.1.3. TROPISMO VIRAL

La expresión de la molécula CD4 en la superficie celular es necesaria pero no suficiente para la entrada del VIH. En 1996 se caracterizaron los correceptores que corresponden a distintos receptores de quimiocinas (CXCR4, CCR5, CCR1, CCR2 a/b, CCR3) y que son indispensables para la fusión del VIH con la célula. Los dos correceptores principales para la infección *in vivo* son **CCR5** y **CXCR4**.

El correceptor **CCR5** se encuentra principalmente distribuido en monocitos, macrófagos, células B, y T. Las cepas de VIH que usan el correceptor CCR5 (variantes R5) son variantes menos virulentas y no productoras de sincitios. El correceptor **CXCR4** se encuentra distribuido en células de la serie mieloide, linfoide, así como en epitelio y endotelio. Las cepas que usan el correceptor CXCR4 (variantes X4) tienen tropismo por las células de la línea linfoide, son variantes inductoras de sincitios y más virulentas, con mayor capacidad de destrucción del sistema inmunológico. Existen virus que pueden unirse a ambos tipos de receptores (variantes mixtas R5X4).

No se puede negar la importancia de los correceptores en la infección del sistema nervioso central (SNC) por el VIH. Las células T, expresan receptores CD4+, así como fundamentalmente correceptores CXCR4 (aunque también CCR5). Los macrófagos y la microglía expresan también receptores CD4+, y correceptores, fundamentalmente CCR5, y otros receptores de quimiocinas (CCR3, CCR2b, CCR8, CXCR6 y CX3CR1). (1-4)

Los astrocitos, oligodendrocitos y las neuronas carecen de receptor CD4+ pero poseen CCR5 y CXCR4 lo que concuerda con la observación de que bajo ciertas condiciones, estos receptores de quimiocinas, pueden influir en el daño neuronal inducido por el VIH (5). La apoptosis que se observa en las neuronas de pacientes infectados por el VIH podría ocurrir tanto de una forma directa por interacción de GP120 con estos correceptores, como indirectamente, mediante factores neurotóxicos liberados o bien por ambas vías (6).

1.2. TRANSLOCACIÓN BACTERIANA Y SU PAPEL EN LA INFLAMACIÓN PERSISTENTE

Diversos estudios observacionales y ensayos clínicos han demostrado que los pacientes infectados por VIH-1 tienen un aumento de marcadores inflamatorios como la interleucina 6 (IL-6), la proteína C reactiva (PCR) o el dímero-D con respecto a la población no infectada (7). Se han propuesto distintas teorías para explicar esto:

- Por una parte se ha sugerido que, debido a la depleción de linfocitos existente, podría producirse la reactivación de algunos virus latentes como el citomegalovirus o el virus de Epstein-Barr replicándose y produciendo una estimulación antigénica que contribuiría a la activación inmunitaria (7-9).
- Por otro lado se sabe que durante la fase aguda de la infección por el VIH se produce una intensa depleción de linfocitos CD4 en múltiples tejidos del organismo que es más marcada en el tejido linfoide gastrointestinal (10). Se ha sugerido que esto podría ser por un tropismo especial del virus por los linfocitos CD4Th₁₇ (11) un tipo celular que parece tener un papel importante en la protección de las mucosas frente a algunos patógenos extracelulares, como por ejemplo bacterias y levaduras. Esta depleción de células del tejido linfoide mucoso podría aumentar la permeabilidad intestinal y favorecer el paso de microorganismos desde el tracto gastrointestinal al torrente sanguíneo produciendo la activación directa de macrófagos y células dendríticas periféricas que a su vez secretan un amplio abanico de citocinas proinflamatorias induciendo una activación sistémica acompañada de diferenciación de linfocitos y monocitos que conducen a un estado de proinflamación generalizado (12).

En el plasma de los pacientes infectados por VIH es posible encontrar marcadores de traslocación bacteriana como el lipopolisacárido (LPS), el receptor CD14 soluble (CD14s) y la secuencia del ADN bacteriano 16SrDNA. El LPS es la endotoxina derivada de la pared celular de las bacterias gramnegativas y se une al receptor CD14 en su forma unida a la membrana del monocito/macrófago, con la consiguiente liberación del receptor. Por tanto, la medición de CD14s establece la actividad de LPS *in vivo*. El

16SrDNA es una secuencia de ADN común a todas las bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas (7).

Brenchley et al. publicaron un estudio (13) en el que midieron LPS y CD14s en pacientes con infección por VIH-1 en diferentes estadios de la enfermedad: infección reciente, infección crónica y pacientes con sida. Los pacientes con infección crónica y aquellos con sida presentaron valores de LPS y de CD14s significativamente más altos que los controles no infectados por VIH-1. Este hallazgo sugiere que la progresión a sida está asociada a una disminución en la función de la barrera intestinal.

La traslocación bacteriana aún prosigue después de conseguir la supresión de la replicación vírica en pacientes tratados. Los niveles plasmáticos del LPS disminuyen después de iniciar el tratamiento, pero siempre permanecerán más elevados que en un paciente no infectado por el VIH (13).

Un estudio realizado (14) muestra que los pacientes con VIH tratados que tienen valores más altos de marcadores inflamatorios (IL-6 y TNF- α) presentan con más frecuencia traslocación bacteriana y antecedentes de enfermedad cardiovascular. Por el contrario, en los pacientes con valores menores de marcadores inflamatorios, es excepcional encontrar fenómenos de traslocación bacteriana o antecedentes cardiovasculares.

Se considera que la activación inmunitaria crónica y la inflamación sostenida podrían ser claves en la génesis de algunas de las comorbilidades no asociadas al sida que se observan cada vez con más frecuencia en los pacientes con VIH, como la arteriosclerosis (15). La patogénesis de la arteriosclerosis precoz se basa inicialmente en un estado proinflamatorio que favorece el desarrollo de disfunción endotelial, la formación de la placa de ateroma y, finalmente, el evento cardiovascular. Esta secuencia patogénica parece estar acelerada en pacientes infectados por VIH-1 (7).

1.3. DETERIORO COGNITIVO EN LOS PACIENTES CON INFECCION POR VIH

1.3.1. ANTECEDENTES

El VIH apareció como una gran amenaza para la salud mundial hace unos 30 años y ha desafiado a científicos y a clínicos para combatir sus devastadores efectos. Aunque el virus es conocido por sus efectos directos sobre el sistema inmunitario, también tiene diversos efectos sobre el sistema nervioso incluyendo efectos directos en el cerebro, la médula espinal y los nervios periféricos (16).

Cuando apareció la epidemia de sida, se observaron una serie de síntomas neurológicos en un grupo de pacientes con enfermedad avanzada, lo que sugería que el patógeno subyacente (y que aún no se conocía que era el VIH) probablemente afectaba al SNC. Snider y cols (1983) (17) realizaron la primera descripción sistemática de complicaciones del sida en el SNC en una serie de 50 pacientes, una proporción de los cuales presentaba una posible demencia relacionada con el sida. En estos años iniciales, los pacientes que presentaban deterioro cognitivo presentaban una demencia severa que se veía como un presagio de inminente fallecimiento. Aunque estos estudios iniciales del complejo demencia-sida describían el inicio de los síntomas como insidioso, en la mayoría de los casos muchos pacientes tenían aceleraciones abruptas desencadenadas por infecciones oportunistas (o infecciones pulmonares con hipoxia), por lo que no se podían extraer conclusiones claras que relacionaran al VIH directamente con los déficits cognitivos.

En 1987 Grant et al (18) publicaron el primer estudio de los déficits cognitivos asociados al VIH. Los descubrimientos de este estudio, proporcionaron una fuerte evidencia de alteraciones neurocognitivas objetivas a lo largo de todas las etapas de la enfermedad.

Poco tiempo después, la Academia Americana de Neurología en 1991 (19) esbozó una guía diagnóstica para clasificar las complicaciones de la infección por VIH. En ese momento se propusieron dos niveles de alteración: 1) Demencia asociada a VIH (HAD,

o “HIV-Associated Dementia”) con hallazgos motores, de comportamiento/psicosociales o ambos; y 2) Alteración cognitivo-motora menor (MCMD, “minor *cognitive-motor* disorder”). Para cumplir criterios diagnósticos de HAD los pacientes debían presentar un déficit adquirido en al menos dos dominios cognitivos que les produjese discapacidad en el trabajo o en actividades de la vida diaria, así como evidencia de anormalidad en habilidades motoras o en funciones neuropsiquiátricas o psicosociales (por ejemplo, motivación, labilidad y comportamiento social). MCMD se describía como una presentación menos severa de alteración cognitiva asociada al VIH, que no cumplía criterios de HAD pero que producía una alteración en al menos dos áreas neurocognitivas o del comportamiento que llevaba consigo alteración en las actividades de vida diaria.

En 1995 Grant y Atkinson (20) añadieron a la clasificación de la AAN un diagnóstico adicional de “alteración neurocognitiva subsindrómica” para referirse a pacientes que tenían déficits cognitivos leves que no les interferían notablemente en las actividades de la vida diaria. Este diagnóstico se ha extendido cada vez más en laboratorios y centros de investigación.

Aunque estos criterios modificados eran bastante acertados a la hora de predecir la presencia de patología neurológica asociada al VIH, los investigadores y los clínicos también han reconocido la necesidad de actualizar los criterios diagnósticos de HAND. En primer lugar, porque la utilidad de estos criterios antiguos ahora se ve limitada dado que el uso de TAR hace que las formas de deterioro cognitivo no sean tan llamativas sino mucho más sutiles. En segundo lugar, porque los criterios de la AAN modificados no proporcionaban una guía específica para la evaluación y la determinación de alteración cognitiva. Finalmente, el orientar hacia un posible deterioro cognitivo debido a situaciones comórbidas con efectos a nivel del SNC (21).

1.3.2. EPIDEMIOLOGÍA

Diferentes estudios (22–24) han mostrado como la demencia asociada a sida es menos frecuente en la actualidad que antes del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, la prevalencia de formas más leves de deterioro cognitivo ha aumentado. Así por ejemplo, Heaton y cols. (24) estudiaron la prevalencia de HAND a lo largo del tiempo utilizando dos de las cohortes existentes más importantes en este campo, una de ellas de la era pre-TARGA (terapia antirretroviral de gran actividad) y la otra de la era TARGA incluyendo 857 y 937 pacientes cada una respectivamente y vieron que la prevalencia del deterioro cognitivo iba aumentando conforme avanzaba el estadio de la enfermedad en cada una de las cohortes (A, B, C) y además, estas prevalencias eran mayores para los estadios B y C en la era pre-TAR y para el estadio A en la era TAR. Así, en la era pre-TAR las prevalencias para deterioro cognitivo en los estadios A, B y C fueron 25%, 42% y 52% respectivamente y en la era TAR de 36%, 40% y 45%.

Algunos estudios publicados en referencia a la prevalencia del deterioro cognitivo son:

- El estudio CHARTER, que incluye a un total de 1555 pacientes infectados de VIH+ de los cuales el 52% presenta deterioro cognitivo. La prevalencia estimada para cada diagnóstico de HAND (excluyendo algunos casos que podrían generar confusión por alteraciones neuropsiquiátricas no relacionadas con la infección VIH) fue: 33% de pacientes con deterioro cognitivo leve asintomático, 12% de pacientes con alteración cognitiva moderada y 2% de pacientes con demencia asociada a VIH (22).
- En la 6ª conferencia de la IAS (International Aids Society) Balestra y cols publicaron datos de un estudio de 1375 pacientes entre los que se encontró una prevalencia de HAND del 41.4% en un período de 14 años (25)
- En la cohorte prospectiva ALLRT en la que se incluyeron 1160 pacientes, la prevalencia de alteración cognitiva basal fue de 39%. (26)

- En 2010, Simioni y cols comunicaron los resultados de un estudio (27) en el que incluyeron a 200 pacientes que recibían tratamiento y con carga viral indetectable durante al menos 48 meses. La prevalencia de quejas cognitivas referidas por los pacientes fue del 27%. La prevalencia del deterioro cognitivo dentro de ese subgrupo de pacientes que referían quejas cognitivas fue del 84% (de estos, ANI 24%, MND: 52% y HAD 8%) mientras que en el grupo que no había referido queja (73%), la prevalencia de HAND era de un 64% (27).
- El “*Multicenter AIDS Cohort Study*” es un estudio prospectivo llevado a cabo entre 2007 y 2012 que incluye 364 pacientes gay o bisexuales, y en el que la frecuencia de deterioro cognitivo fue de un 25 a un 33% en dicho periodo. En este estudio, la progresión de ANI tanto a MND o HAD se produjo en el 29% de los casos en los pacientes con VIH+ tras 4 años de seguimiento. Por el contrario, un 58% de los pacientes permanecieron en ese estadio y un 13% mejoró desde ANI a situación cognitiva normal. Asimismo, un 12% de los pacientes VIH+ que no tenían deterioro cognitivo de ningún tipo progresó a MND o a HAD (28).
- En una cohorte de granjeros chinos donantes de plasma e infectados accidentalmente por el uso de agujas no estériles, se estudió la prevalencia de deterioro cognitivo encontrando que, de los 108 individuos infectados con VIH, 37 (un 34%) presentaba deterioro cognitivo, frente a 18 de los 141 granjeros no infectados (un 13%). En un seguimiento de un año, el 28% de los pacientes infectados, presentaban deterioro de sus funciones cognitivas, frente a un 5% de los pacientes no infectados (29).
- En España, en 2010, Muñoz Moreno y cols mostraban en muestras reducidas de pacientes una frecuencia de deterioro cognitivo similar a otros países (aproximadamente un 40-50%). (30)

1.3.3. MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE DAÑO EN EL SNC

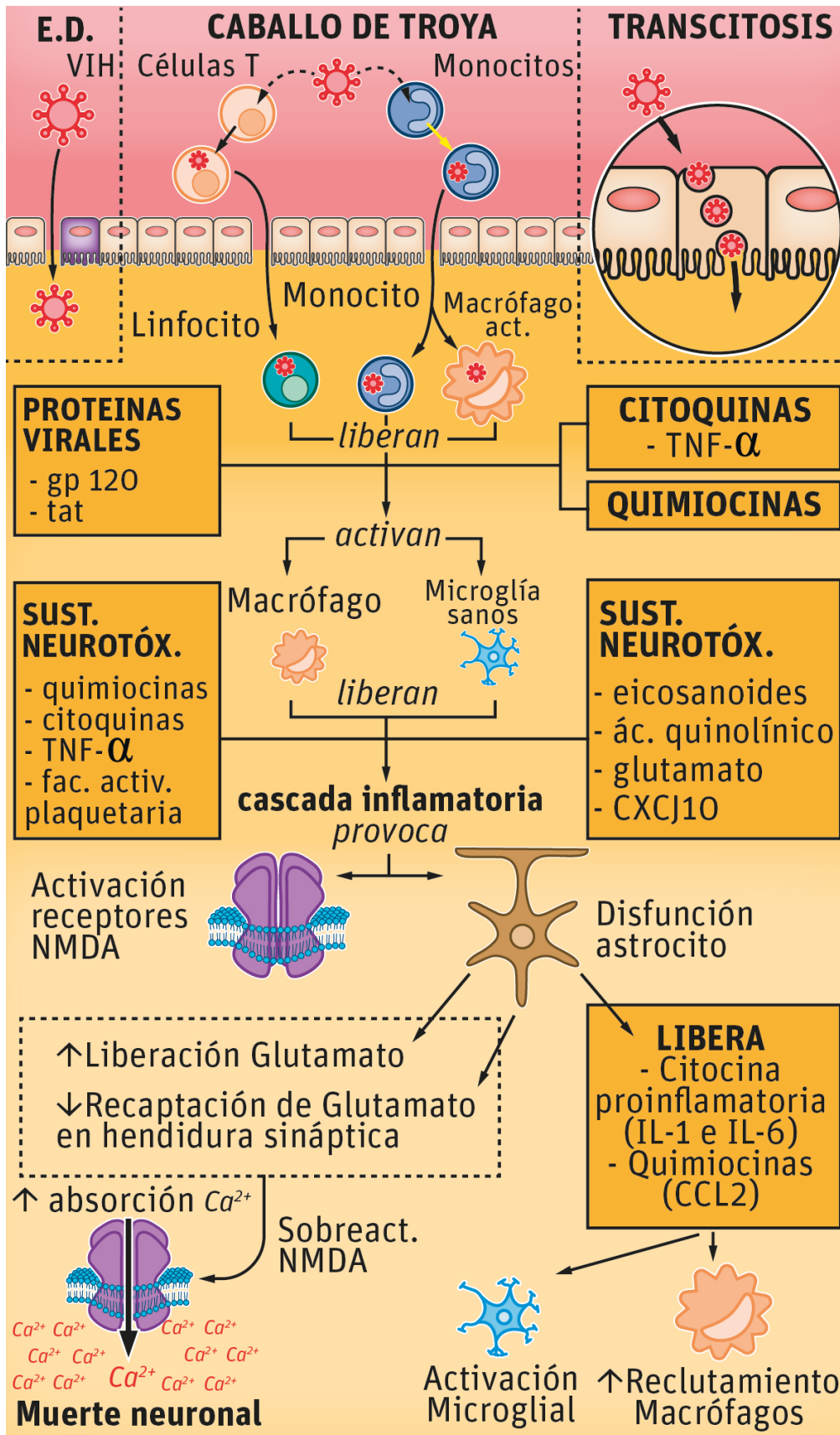
La entrada del VIH en el SNC, conocida como neuroinvasión, es objeto de controversia. Se han propuesto varios modelos de entrada del virus en el SNC (31): a) Entrada directa del virus en el cerebro, a través de zonas dañadas que existan en la BHE; b) Proceso de transcitosis, por el cual se produce la infección por el VIH de las células que componen la barrera hematoencefálica y desde allí se transfiere al SNC, y c) Hipótesis del “caballo de Troya”, que es el modelo más aceptado en la actualidad y según el cual, el virus entraría en el SNC como pasajero dentro de células ya infectadas. Existen varias células CD4+ como las células T y los monocitos que se encontrarían infectadas por el VIH circulando libremente en el torrente sanguíneo. Estas células, cruzarían la BHE y alcanzarían el SNC donde podrían infectar otras células (4)

Los monocitos, linfocitos y macrófagos activados, después de entrar en el SNC, liberan proteínas virales (gp120, tat), citoquinas (TNF- α) y quimiocinas que activan a macrófagos y microglía sanos. Tanto las células infectadas como las células sanas activadas, liberan sustancias neurotóxicas (quimiocinas, citoquinas, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor de activación plaquetaria, eicosanoides, ácido quinolínico, glutamato y CXCL10, entre otras) (6,32,33).

Toda esta cascada inflamatoria, por una parte, puede activar receptores de N-metil-D-Aspartato (NMDA) y por otra produce disfunción del astrocito que libera mayor cantidad de glutamato y que altera su función de recaptar el glutamato liberado en la hendidura sináptica. Todo esto conlleva a un aumento de este neurotransmisor, que produciría una sobreactivación de los receptores de NMDA llevando así a un flujo de excesivo de calcio al interior de la célula, produciendo la muerte neuronal (5).

El astrocito también libera citocinas pro-inflamatorias (IL-1 e IL-6) y quimiocinas (CCL2) que a su vez aumentan el reclutamiento de macrófagos y la activación microglial (23,34).

ILUSTRACIÓN 3: MECANISMO DE DAÑO DEL VIH EN EL SNC



1.3.4. ACTIVACIÓN INMUNITARIA PERSISTENTE Y DETERIORO COGNITIVO

La activación inmunitaria persistente y los procesos inflamatorios están relacionados con el deterioro cognitivo en los pacientes VIH+ que están bien controlados con TAR.

Stephen Correia y cols (35) estudiaron la relación entre la ejecución en tareas de memoria verbal y la concentración en plasma de 13 citoquinas, en 74 pacientes VIH+ y en 50 controles VIH-, encontrando que la ejecución de estas tareas de memoria era mejor en los pacientes con niveles más altos de IL-8 y de IFN- γ mientras que los niveles elevados de IL-10 e IL-18, se relacionaban con peores resultados en las pruebas de memoria.

Otros investigadores han estudiado la relación existente entre la atrofia cerebral, algunas variables dependientes de la infección y la existencia de determinadas citoquinas en suero. Se ha encontrado que un nadir CD-4 elevado, una menor duración de la infección y el tratamiento antirretroviral, se relacionaban de manera significativa con volúmenes cerebrales mayores en el putamen, tálamo, hipocampo y sustancia blanca cerebral. Sin embargo, niveles de citoquinas elevados (especialmente la IL-6 y la IL-16) se asociaban con un menor volumen cerebral en putamen, pálido, tálamo, hipocampo, amígdala, sustancia gris y sustancia blanca (36).

Ronald A. Cohen y cols encontraron que los niveles de citoquinas en el plasma de pacientes VIH+, estaban asociados con la ejecución de pruebas de atención, función ejecutiva y velocidad psicomotora. Las interleuquinas, en particular la IL-10 y la IL-16, junto con la proteína inducida por el IFN- γ (IP-10), fueron las citoquinas que con más consistencia se mantuvieron como mejores predictores del rendimiento cognitivo (37).

Otros estudios sin embargo, no han encontrado relación entre la activación inmunitaria y el deterioro cognitivo en pacientes bien controlados con TAR (38).

1.3.5. DEFINICIÓN DE HAND

Para abordar los problemas de definición y de causas de deterioro cognitivo en los pacientes con infección por VIH se ha revisado la clasificación del HAND y se ha modificado usando las recomendaciones del grupo de estudio de la NIH (*National Institute of Health*) (39). Los nuevos criterios diagnósticos, reconocen tres posibles diagnósticos de HAND en el momento actual:

- 1) **Alteración cognitiva leve asintomática (ANI):** Hace referencia a la alteración de al menos 2 dominios cognitivos con ≥ 1 desviación estándar (DE) por debajo de la media.

Siempre y cuando:

- a. ***La alteración cognitiva no interfiere con las actividades de la vida diaria***, incluidas en el trabajo, tareas del hogar y actividades sociales evaluadas a través del propio sujeto o de medidas objetivas estandarizadas.
- b. El deterioro cognitivo está presente desde hace al menos un mes.
- c. No cumple criterios para diagnosticar demencia o delirio asociados al VIH.
- d. No se evidencia otra causa preexistente para la alteración, incluida enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas

- 2) **Deterioro cognitivo moderado asociado al VIH (MND):** Similar a ANI, pero con ***leve-moderada interferencia con las actividades de la vida diaria***. Esta interferencia podría valorarse en pacientes que cumplan al menos dos criterios de los siguientes: 1) Información dada por el paciente o por familiar de declive en al menos 2 actividades instrumentales de la vida diaria (por ejemplo el manejo de las finanzas); 2) desempleo o reducción significativa en las responsabilidades en el trabajo, secundariamente a unas capacidades reducidas; 3) Alteración en el rendimiento del trabajo (aumento del número de errores, menor productividad o necesidad de hacer un mayor esfuerzo para conseguir los niveles de productividad previos; 4) Información dada por el paciente o un

familiar de alteración en al menos dos áreas cognitivas en la vida cotidiana (este criterio no podría ser incluido si se basa sólo en lo que cuenta un propio paciente que padezca de depresión, dado que ésta podría producir un sesgo si es autoreferido) o 5) Alteración de más de 1 desviación estándar por debajo de la media en pruebas de medidas de actividades de la vida diaria (21).

Siempre y cuando:

- a. El empeoramiento está presente desde hace al menos un mes
- b. No cumpla criterios para diagnosticar demencia o delirio asociados al VIH
- c. No se evidencia otra causa preexistente para la alteración, incluida enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas

3) Demencia asociada a VIH (HAD): Existe un marcado empeoramiento cognitivo (de al menos 2 desviaciones estándar por debajo de la media) en al menos dos dominios cognitivos junto con un empeoramiento marcado en las actividades de la vida diaria, no totalmente atribuibles a comorbilidades o delirium. Esto requiere al menos dos de las siguientes condiciones: 1) Desempleo debido a la alteración cognitiva; 2) Información dada por el paciente o por el familiar de dependencia en al menos 2 actividades instrumentales de la vida diaria debido a problemas cognitivos; 3) Información dada por el paciente o por el familiar de alteración en al menos 4 áreas cognitivas en su día a día (este criterio no será tenido en cuenta si lo refiere un paciente con depresión concomitante pues podría producir un sesgo); 4) Alteración de más de 1DE por debajo de la media en pruebas de medidas de actividades de la vida diaria (21).

Siempre y cuando:

- a. El empeoramiento cognitivo está presente desde hace al menos un mes
- b. No cumple criterios para diagnosticar delirio
- c. No existe otra causa que lo justifique

El diagnóstico de deterioro cognitivo debe ser determinado evaluando al menos cinco áreas de funcionamiento neurocognitivo de las que se conoce que se afectan por la infección por el VIH (función ejecutiva, memoria episódica, velocidad de procesamiento, habilidad motora, atención/memoria de trabajo, lenguaje y percepción

sensorial). Idealmente estos dominios se deberían evaluar utilizando una batería de pruebas neuropsicológicas y debería interpretarse utilizando unos datos normativos demográficos.

1.3.6. EVOLUCIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE LOS PACIENTES VIH

En el año 2002, Reger y cols. realizaron un meta-análisis en el que incluyeron un total de 41 estudios, con un total de 8616 pacientes en los que se recogieron evaluaciones de un total de 10 dominios cognitivos (40). Dividieron a los pacientes en 4 grupos: VIH-, VIH+ asintomáticos, VIH+ sintomáticos y sida.

Los resultados obtenidos de ese meta-análisis muestran cómo evoluciona la afectación cognitiva a lo largo de los distintos estadios de la infección VIH y cómo el tamaño del efecto se incrementa con la progresión de la enfermedad. Los tres grupos VIH+ diferían significativamente de los pacientes seronegativos en la mayoría de los dominios cognitivos (el tamaño del efecto era progresivamente mayor desde los VIH+ asintomáticos hasta los pacientes en estadio sida).

En los pacientes VIH+ asintomáticos, concluyeron que los déficits cognitivos se encontraban eran muy leves y afectaban sobre todo a *función ejecutiva*. En los pacientes VIH sintomáticos existía una mayor afectación en la *función motora*, junto con *alteración de las funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento de la información y lenguaje*. En el estadio sida, se encontraba un mayor número de dominios cognitivos afectados con mayor alteración en la *función motora y en las funciones ejecutivas*. También se objetivaron dificultades en la velocidad de procesamiento de la información, memoria visual inmediata, y defectos moderados en áreas del lenguaje y visuoconstructivas. Las *tareas visuoconstructivas y la memoria* parecen ser las que se afectan en último lugar según este meta-análisis. Este patrón de afectación recuerda mucho al de las demencias subcorticales con un mayor enlentecimiento psicomotor afectación de tareas ejecutivas y, de hecho, el empeoramiento en la memoria y en la función visual, que son tareas menos dependientes de los circuitos subcorticales, no se afectan tanto hasta los estadios finales de la enfermedad.

1.3.7. FACTORES DE RIESGO DE HAND

Los factores de riesgo para el desarrollo de HAND pueden agruparse en dos tipos: los que dependen del paciente y aquellos que dependen del VIH o de las consecuencias de su infección.

1.3.7.1. Factores que dependen del paciente

1) **Envejecimiento**: Como consecuencia de la eficacia del TAR se está produciendo un aumento en la supervivencia de la población VIH, y por tanto, está aumentando también el tiempo de exposición a los factores asociados al mismo y a sus consecuencias, contribuyendo esto al desarrollo de HAND. Existen datos epidemiológicos que indican que la edad avanzada está asociada con un aumento del deterioro cognitivo en pacientes infectados con VIH independientemente de la duración de la infección (41). En otro estudio, Becker y cols. encontraron que la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes VIH+ de más de 50 años, era significativamente mayor que en individuos de menos de 50 años y además en los primeros la demencia era más común mientras que entre los segundos era más frecuente el deterioro cognitivo moderado (42). Incluso algunos estudios que caracterizan los cambios cognitivos en subpoblaciones con HAND revelan que existen diferencias entre los pacientes más jóvenes y los de edad más avanzada.

Desde el punto de vista patogénico (43) existen evidencias de:

- ❖ **Presencia de acúmulos de beta-amiloide**, característicos de la enfermedad de Alzheimer, en pacientes con infección por VIH (44). La edad avanzada es un factor de riesgo para el depósito de beta-amiloide en pacientes VIH pero existen estudios recientes que sugieren que la infección por VIH y la edad avanzada afectan de manera independiente al depósito de beta-amiloide (45), mientras que claramente la enfermedad de Alzheimer y la edad interactúan para dicho depósito. En el envejecimiento normal, pueden existir agregados de beta-amiloide pero no es un aspecto fundamental del envejecimiento cognitivo normal y en estos casos, la agregación ocurre más lentamente y con menor neurotoxicidad.

En la enfermedad de Alzheimer los depósitos de beta-amiloide suelen ser extracelulares mientras que en el VIH son más frecuentes en el soma neuronal, aunque también puede haber depósitos extracelulares y a lo largo de los axones. Los estudios de Anatomía Patológica muestran que los depósitos de beta amiloide en VIH ocurren fundamentalmente en el hipocampo, el lóbulo frontal y los ganglios basales (44).

Esta presencia de beta amiloide en los pacientes VIH puede explicarse por el aumento en los niveles de interleucina 1, factor de necrosis tumoral e interferón γ , los cuales aumentan la actividad de la γ -secretasa, cuya función es degradar la proteína precursora del amiloide (PPA) para producir el beta-amiloide neurotóxico. Por otra parte, la proteína reguladora tat del VIH, inhibe la actividad de la neprilisina, una enzima encargada de la degradación del beta-amiloide.

- ❖ **Proteína tau fosforilada:** los ovillos neurofibrilares, compuestos de proteína tau hiperfosforilada, son otra característica típica de la enfermedad de Alzheimer y que también ocurre en personas con VIH. A diferencia de las placas de amiloide, la proteína tau se encuentra en la mayoría de las personas adultas. Los depósitos de proteína tau ocurren a edades más tempranas en las personas infectadas con VIH que en los controles sanos y se observan fundamentalmente en el hipocampo y en mayor medida, en los pacientes que se encuentran en tratamiento con TAR (46).

 - ❖ **Marcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR):** Se han descrito niveles elevados de proteína tau fosforilada y disminuidos de beta-amiloide en el LCR en pacientes con infección por VIH, de forma similar a los hallazgos descritos en la enfermedad de Alzheimer (47).
- 2) **Predisposición genética:** El alelo $\epsilon 4$ de la Apolipoproteína E es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y se ha asociado con la acumulación de beta-amiloide, la reducción del volumen cerebral, la alteración del rendimiento cognitivo y la progresión sistémica del VIH+ (48). Existen estudios prospectivos que han demostrado que la presencia de este alelo

representa un factor de riesgo para el desarrollo de HAND: por una parte, un primer estudio prospectivo de cohortes que comparó individuos VIH+ ApoE4 positivos y ApoE4 negativos a lo largo de 5 años (49) encontrando en los primeros una prevalencia de demencia de dos veces la de los segundos, y por otro, un análisis prospectivo a lo largo de un año en 201 sujetos chinos (50), que también demostró una asociación entre portar el alelo y la existencia de deterioro cognitivo. Ha habido cierta controversia acerca de este marcador, ya que otros estudios no han encontrado asociación entre el alelo $\epsilon 4$ de la Apolipoproteína E y el HAND (51,52)

- 3) ***Historia de uso de drogas:*** El uso de alcohol, cocaína y metanfetaminas se ha asociado a una mayor prevalencia de HAND. Maggirwar describió que la cocaína induce activación plaquetaria (53). La interacción entre los monocitos y las plaquetas activadas lleva a la formación del complejo monocito-plaqueta (PMC) y estos complejos, adquieren una capacidad de migración transendotelial aumentada por lo que se facilita su paso a través de la barrera hematoencefálica, incrementando la neuroinflamación y contribuyendo así al desarrollo de HAND (54). Otros estudios han puesto de manifiesto que el uso de estas drogas, eleva los niveles de dopamina en las sinapsis, lo que parece tener un papel importante en el desarrollo del deterioro cognitivo asociado a VIH. Estas drogas, especialmente la cocaína y la metanfetamina se unen al transportador de dopamina alterando sus funciones, e incrementando la dopamina en la sinapsis. La dopamina acumulada podría activar a la microglía adyacente mediante la unión a receptores. Esta activación produce un incremento en la replicación viral y en la producción de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa y quimiocinas. El aumento de la replicación viral llevaría a un incremento en la carga viral cerebral y en la liberación de las proteínas gp120 y Tat. Estas proteínas, junto con el TNF-alfa, inducirían la muerte de las neuronas adyacentes por apoptosis. Todos estos procesos conllevan a la formación de especies reactivas de oxígeno que contribuyen a la muerte neuronal aumentando la progresión del deterioro cognitivo asociado a VIH (55). No hay que olvidar tampoco el efecto indirecto de estas drogas a través de un estilo de vida que conlleva desnutrición, comorbilidades y aislamiento.

4) ***Infección por el VHC:*** Varios estudios han demostrado que los pacientes coinfectados con VIH y VHC tienen un mayor deterioro neurocognitivo (56). No existe un consenso en cómo se produce la afectación por el VHC pero parece que, de manera similar al VIH, alcanza el SNC a través de células de la línea monocítica y una vez allí, estas células infectadas podrían liberar mediadores inflamatorios que atraerían a otras células inmunitarias al SNC y dañarían a las neuronas. La asociación entre HAND y la infección por VHC persiste en las poblaciones tratadas con TAR y parece ser independiente de la disfunción hepática secundaria a la infección crónica por VHC (57,58).

5) ***Factores de riesgo vascular:***

- ❖ **Dislipemia:** Los valores de colesterol total y de HDL-colesterol, son bastante bajos en los estadios iniciales de la infección por VIH. El progresivo descenso de linfocitos CD-4 se ha asociado a incremento de LDL-c, menores niveles de apolipoproteína B y disminución en el HDL-c. Asimismo los niveles de triglicéridos se correlacionan directamente con el grado de viremia (59).
- ❖ **Diabetes:** En un estudio realizado en 1325 pacientes de la cohorte CHARTER, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al deterioro cognitivo en pacientes VIH+ con diabetes y pacientes sin ella. Sin embargo, al estudiar los efectos de la diabetes en pacientes mayores de 55 años, la prevalencia del deterioro cognitivo fue significativamente mayor en los pacientes diabéticos. Por tanto se concluyó que, en caso de que la diabetes contribuyese al deterioro cognitivo de los pacientes VIH+, lo haría sobre todo, en pacientes de mayor edad (60). Por otro lado, otros autores han publicado que entre pacientes VIH+ no diabéticos, las alteraciones de regulación de la glucosa podrían ser un factor de riesgo de deterioro cognitivo independientemente de la edad.
- ❖ **Tabaquismo:** Un estudio de 245 individuos VIH+ realizado en Italia, encontró una fuerte asociación entre factores de riesgo cardiovascular incluidos la dislipemia y el tabaco, y bajo rendimiento en los pruebas

neuropsicológicas. En concreto, objetivaron asociación entre el tabaco y un peor rendimiento en pruebas de velocidad psicomotora (61). Hay otro estudio que determina que en pacientes VIH+ en tratamiento con TAR, el hábito tabáquico activo se asocia negativamente con el *aprendizaje*, la *memoria* y la *función cognitiva global*. Este mismo estudio encuentra evidencias de que la alteración en el aprendizaje asociada a fumar es más grave entre los hombres que entre las mujeres. Puntualiza, sin embargo, que en comparación con los no fumadores, los fumadores tenían unas características que podrían contribuir al mayor grado de afectación cognitiva, como un menor nivel educativo, mayor número de síntomas depresivos y mayores tasas de coinfección por el VHC (62).

- ❖ **Obesidad:** Hace años la obesidad central fue identificada como un factor de riesgo de deterioro cognitivo independientemente de la diabetes y de las comorbilidades cardiovasculares en la población general (63). La obesidad central y las alteraciones metabólicas son frecuentes en los pacientes con VIH+ por lo que podría tener un papel en el deterioro cognitivo en estos pacientes (64).
 - ❖ **Grosor íntima-media en la arteria carótida:** La ecografía carotídea es una técnica que nos permite, entre otras cosas, medir el grosor de la íntima-media (GIM) en la arteria carótida, que es un marcador de aterosclerosis precoz. Existen pocos estudios que hayan estudiado la asociación entre el GIM y el rendimiento cognitivo en pacientes VIH+ y los resultados de estos estudios han sido contradictorios (65,66). En un estudio se observó que el GIM se relacionaba con una peor ejecución cognitiva global y de forma particular en la atención y en la función ejecutiva (61).
- 6) **Reserva cognitiva:** La reserva cognitiva hace referencia a la cantidad de daño que las neuronas y sus conexiones son capaces de soportar sin que se alteren las funciones cognitivas. Esto explica que una afectación cerebral de la misma magnitud pueda producir distinta afectación cognitiva en unas personas y en otras. Cuanto más complejas y más sofisticadas sean las conexiones entre las neuronas, éstas tendrán mayor facilidad para comunicarse y podrán mantener mejor sus

funciones incluso cuando se haya producido un daño neuronal. Esta reserva cognitiva aumenta al realizar actividades cerebrales que ayudan a formar conexiones neuronales más intrincadas y sofisticadas, como la exposición a estímulos nuevos e interesantes (viajar, aprender un nuevo idioma, estudio...) y al mantener unas condiciones de vida sanas (ejercicio físico, higiene del sueño...). Por otro lado, los factores que influyen en una peor reserva cognitiva serían la falta de exposición a estos estímulos (por ejemplo la falta de interacciones sociales) y las condiciones de vida insana (abuso de sustancias, comorbilidades...) (67).

En 2011 grupo de Rami y cols. (68), diseñaron y validaron un cuestionario de reserva cognitiva (CRC) formado por ocho ítems que miden diversos aspectos de la actividad intelectual del sujeto que, según la bibliografía, son las variables más importantes para la formación de la RC. Así, se valora la escolaridad y la realización de cursos de formación, la escolaridad de los padres, la ocupación laboral desempeñada a lo largo de la vida, la formación musical y el dominio de idiomas. Además se indaga sobre la frecuencia aproximada con que se han realizado actividades cognitivamente estimulantes a lo largo de toda la vida, como son la lectura y la práctica de juegos intelectuales como crucigramas y ajedrez. Según este cuestionario una puntuación igual o menor de 6 puntos situaría el grado de reserva cognitiva del sujeto en el rango inferior. Entre 7 y 9 puntos correspondería a una reserva cognitiva situada en el rango medio-bajo, entre 10 y 14 se consideraría medio-alto y aquellas puntuaciones ≥ 15 puntos se clasificarían como una reserva cognitiva situada en la categoría superior.

TABLA 1: CUESTIONARIO DE RESERVA COGNITIVA

CUESTIONARIO DE RESERVA COGNITIVA	PUNTUACIÓN
ESCOLARIDAD	
- Sin estudios	0
- Lee y escribe de manera autodidacta	1
- Básica (< 6 años)	2
- Primaria (\geq 6 años)	3
- Secundaria (\geq 9 años)	4
- Superior (diplomatura/licenciatura)	5
ESCOLARIDAD DE LOS PADRES (EL DE MAYOR ESCOLARIDAD)	
- No escolarizados	0
- Básica o primaria	1
- Secundaria o superior	2
CURSOS DE FORMACIÓN	
- Ninguno	0
- Uno o dos	1
- Entre dos y cinco	2
- Más de cinco	3
OCUPACIÓN LABORAL	
- No cualificado (incluye “sus labores”)	0
- Cualificado manual	1
- Cualificado no manual (incluye secretariado, técnico)	2
- Profesional (estudios superiores)	3
- Directivo	4
FORMACIÓN MUSICAL	
- No toca ningún instrumento ni escucha música frecuentemente	0
- Toca poco (aficionado) o escucha música frecuentemente	1
- Formación musical reglada	2

CUESTIONARIO DE RESERVA COGNITIVA	PUNTUACIÓN
IDIOMAS (MANTIENE UNA CONVERSACIÓN):	
- Solamente el idioma materno	0
- Dos idiomas (incluye catalán, gallego, euskera, castellano)	1
- Dos/tres idiomas (uno diferente al catalán, gallego o euskera)	2
- Más de dos idiomas	3
ACTIVIDAD LECTORA	
- Nunca	0
- Ocasionalmente (incluye diario/un libro al año)	1
- Entre dos y cinco libros al año	2
- De 5 a 10 libros al año	3
- Más de 10 libros al año	4
JUEGOS INTELLECTUALES (AJEDREZ, PUZZLES, CRUCIGRAMAS...)	
- Nunca o alguna vez	0
- Ocasional (entre 1 y 5 al mes)	1
- Frecuente (más de 5 al mes)	2
PUNTUACIÓN TOTAL (MÁXIMO: 25 PUNTOS)	

7) **Historia familiar de demencia:** Uno de los estudios del grupo CHARTER investigó la incidencia de alteraciones cognitivas en *190 personas VIH+ con antecedentes familiares de demencia* (en familiares de primer y segundo grado) y las comparó con un grupo de *916 pacientes VIH+ sin antecedentes familiares de demencia*. A pesar de que las personas con antecedentes familiares de demencia tenían mejores condiciones personales para un mayor rendimiento cognitivo (mayor nivel de CD4+ y mayor coeficiente intelectual estimado), tuvieron peores resultados en las pruebas cognitivas realizadas que los pacientes sin antecedentes familiares de demencia. Por otra parte, el tener mayor número de familiares afectados de

demencia no se relacionó con un riesgo adicional de alteración neuropsicológica (69).

- 8) **Historia de traumatismo craneoencefálico:** En un estudio del grupo CHARTER (70) se comparó el rendimiento cognitivo de pacientes VIH+ que habían sufrido un TCE previo (definido como una pérdida de conciencia mayor de 30 minutos o con síntomas neurológicos persistentes durante al menos dos semanas) frente a pacientes VIH+ sin TCE previo. En este estudio, los pacientes con TCE previo presentaban un deterioro significativamente mayor en memoria de trabajo y función ejecutiva que aquellos pacientes sin historia previa de TCE.

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

- 1) **Nadir de CD4+:** Varios han sido los estudios que han puesto de manifiesto la relación entre el nadir de CD4 y la presencia de deterioro cognitivo en los pacientes VIH+:

- ❖ Uno de los primeros estudios en describir esta relación fue un estudio observacional realizado entre 1997 y 2002 de una cohorte de 432 pacientes VIH+ (25). En él un nadir de CD4+ bajo, se relacionaba de manera significativa con deterioro cognitivo. Los pacientes con deterioro cognitivo tenían un nadir de CD4 menor de 156 células por μl , mientras que los pacientes sin alteraciones cognitivas tenían un nadir de CD4 superior a 222 células por μl .
- ❖ Los investigadores del estudio CHARTER encontraron que existía una fuerte asociación entre el nadir CD4 y el deterioro cognitivo (71). De los 1525 pacientes incluidos en la cohorte, aquellos que presentaban un nadir menor de 50/ μl , tenían mayor prevalencia de deterioro cognitivo (222 de 387 pacientes, es decir, un 57.4%). La probabilidad de alteraciones cognitivas iba disminuyendo conforme aumentaba el nadir de CD4, siendo el menor en los pacientes que presentaban más de 350 CD4+/ μl (138 de 287 pacientes, es decir un 45.3%). Cuando estos datos se analizaban como variable continua, se observaba una

reducción gradual de la capacidad cognitiva conforme descendía la cifra de nadir de CD4+. Los autores especulan que la relación entre un nadir bajo y la aparición de deterioro cognitivo asociado a VIH podría deberse al “legado” de una diseminación temprana del VIH en las primeras semanas de la infección.

- ❖ Otros estudios también han observado una asociación entre un mayor recuento de CD4+ al inicio de la enfermedad y un menor riesgo de deterioro cognitivo (72) con lo que un inicio temprano de la medicación que suponga alcanzar antes niveles de CD4 mayores podría reducir el riesgo de desarrollar alteraciones cognitivas.

 - ❖ Otro estudio español (73) encuentra también una asociación entre un nadir de CD4+ bajo y el desarrollo de alteraciones cognitivas en paciente infectados de VIH. En este estudio, los pacientes con nadir de CD4+ < 200 células por ml, tenían una mayor prevalencia de alteraciones cognitivas, así como un rendimiento disminuido en áreas cerebrales específicas como en *atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas*. Dado que la cifra de nadir CD4, podría considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones cognitivas en pacientes VIH+, en este estudio, sus autores se plantean la necesidad de reconsiderar en momento de iniciar la terapia antirretroviral ya que podría evitarse un deterioro cognitivo irreversible en estos pacientes si el tratamiento antirretroviral se iniciase antes.
- 2) **Carga viral elevada:** La carga viral plasmática nos ayuda a monitorizar la infección por el VIH a nivel sistémico. La relación entre la carga viral plasmática y el funcionamiento del SNC aún no está aclarada. En un estudio (74) se examinó la relación existente entre la capacidad cognitiva (medida con una batería de estudios neuropsicológicos compuesta de 28 pruebas diferentes) y la carga viral. Los participantes del estudio fueron clasificados en 3 grupos distintos según el número de copias en sangre: indetectable (<400 copias), baja (401-10.000 copias) o moderado (10.001-100.000 copias). Todos los pacientes se encontraban con tratamiento antirretroviral. El análisis no reveló diferencias en los resultados neuropsicológicos entre los distintos grupos. Otros autores diferencian entre la era pretratamiento, en la cual la presencia de cargas virales elevadas en LCR y plasma

de los pacientes, se relacionaba con el deterioro cognitivo, y la era postratamiento en la que ya no se encuentra tanta asociación entre estos parámetros (24,75).

3) **Immunoactivación e inmunosenescencia:** Como consecuencia de la infección por el VIH se produce **en los pacientes no tratados** una disminución de los linfocitos T-CD4⁺ helper, diana principal del virus y un aumento en los linfocitos T-CD8⁺ citotóxicos, en intento de respuesta a la infección, llevando así a una inversión del cociente CD4/CD8. Hasta las fases muy tardías de la enfermedad, el número total de células T CD3⁺ permanece relativamente constante debido a este aumento de células T CD8⁺ que compensan la pérdida de células T CD4⁺ (76,77). En las fases más tardías de la enfermedad, los defectos en la linfopoyesis producen una incapacidad para mantener la homeostasis de células T, produciéndose una pérdida subsiguiente de ambos tipos celulares CD4⁺ y CD8⁺. En cuanto a los linfocitos B sus cifras son significativamente mayores en individuos sin infección que en los pacientes con infección tanto reciente como crónica por el VIH (78). En relación al momento de la infección por el VIH también se ha observado que el número de células B y T CD8 no difiere entre los pacientes en estadios tempranos de la infección por el VIH y aquellos que tienen una infección crónica. Sin embargo, el número de células T CD4 es significativamente mayor en los pacientes en estadios tempranos en comparación con la infección crónica.

Además de estos cambios en el número, se han observado cambios fenotípicos en los linfocitos de los individuos infectados por el VIH. Así, en relación a los linfocitos T-CD4⁺, se produce una disminución de aquellas poblaciones linfocitarias que expresan el marcador CD28⁺ y un aumento de la expresión de CD57. Estos cambios son considerados como marcador de senescencia del sistema inmunitario. Por otro lado, se ha visto que la expresión de HLA-DR y de CD38 en células T-CD4⁺ está aumentada en los pacientes VIH⁺ y se vuelve cada vez más importante con la progresión de la enfermedad desde los estadios asintomáticos hasta los sintomáticos (79).

En cuanto a los linfocito T CD-8⁺, se ha objetivado que con la progresión de la infección y el descenso de las células T-CD4⁺, se produce un incremento de las células T-CD8⁺CD28⁻ en una correlación inversa. Por otro lado, existe una

correlación positiva entre las células T-CD4+ y las células T-CD8+CD28+, de manera que al aumentar de nuevo las células CD4+ (por ejemplo en respuesta al tratamiento), volverían a aumentar los linfocitos T-CD8+CD28+ y a disminuir los linfocitos T-CD8-CD28-. (77,80).

A medida que la enfermedad progresa los linfocitos T-CD8 van mostrando marcadores de activación como el CD38+ y el HLA-DR+. En varios estudios se ha relacionado la expresión de marcadores de respuesta inmunitaria sobre CD8, sobre todo de CD38 como predictor de la progresión a SIDA o muerte (80,81). Así en el año 1998, Giogi y cols. llevaron a cabo un trabajo en el cual argumentaban que una expresión aumentada de CD38+ en células T-CD8+ medido como el número de moléculas CD38 por célula T-CD8+ era el marcador pronóstico más potente para predecir una peor evolución clínica, mayor incluso que la caída de células T-CD4+ o la carga viral (81).

Por otro lado, se ha observado una relación entre la viremia plasmática y el porcentaje de células T-CD8+ que expresan CD38+, correlación que es más fuerte que la observada entre la carga viral y el número de células T-CD4+. Esta relación aún no se ha podido explicar (80). Otros estudios, sin embargo no han encontrado esta asociación (82).

En un trabajo realizado por Oliver M. Grauer y cols (83) se evaluó la presencia de HAND en pacientes VIH+ en relación a la presencia de determinados marcadores de respuesta inmunitaria tanto en el LCR como en sangre periférica de los pacientes. Estos autores encontraron que el grado de alteración cognitiva se relacionaba con la disminución de los ratios de CD4/CD8. Los porcentajes de células T CD4+ y CD8+ que expresaban HLA-DR aumentaban de forma proporcional a el grado de deterioro cognitivo alcanzando los mayores valores tanto en sangre periférica como en LCR de los pacientes con mayor grado de deterioro cognitivo. Por otro lado, el grado de expresión de HLA-DR en las células T-CD4+ y T-CD8+ difería entre los pacientes VIH con función cognitiva normal o asintomáticos y aquellos que tenían demencia demostrándose así que la activación inmunitaria persistente contribuye a la alteración cognitiva en los pacientes VIH+.

Existen evidencias de que este marcador de linfocitos TCD8+CD38+HLA-DR+ pueda estar relacionado con la presencia aumentada de una proteína llamada HMGB1 en suero y LCR de los pacientes, que sería un factor de riesgo para el desarrollo de HAND (84).

HMGB1 es una proteína nuclear no histona expresada en el núcleo de las células y que es liberada al medio extracelular en respuesta a estímulos apropiados. Después de transportarse del núcleo al citoplasma se incluye en los lisosomas y es secretada por exocitosis. Esta proteína se sospecha que pueda estar relacionada con la presencia de deterioro cognitivo en la población general en distintas situaciones. Una de estas situaciones es la sepsis. Son muchas las citoquinas liberadas a la circulación sistémica como consecuencia de la sepsis polimicrobiana. La respuesta inicial de citoquinas incluye a la IL-1 y al TNF, ambos implicados en la alteración aguda de memoria en modelos de inflamación estéril. Neutralizar estas citoquinas durante la infección es peligroso y existen alertas acerca del uso de estos agentes inmunosupresores en el contexto de una infección. En los supervivientes de una sepsis, los niveles de IL-1 y TNF vuelven a sus niveles basales pero los niveles de HMGB1 se encuentran elevados. En este estudio, elevaciones sostenidas de HMGB1 producen deterioro cognitivo. No se conoce la forma en la que las elevaciones sistémicas de HMGB1 producen la pérdida de espinas dendríticas y la pérdida de memoria asociada. (85). Otra situación referida en la literatura es la el deterioro cognitivo postquirúrgico (86). Según estos autores el trauma quirúrgico produce un estado neuroinflamatorio que puede llevar a un deterioro cognitivo postquirúrgico. Estos autores suponen que se produce una liberación temprana de HMGB1 que inicia la respuesta neuroinflamatoria al trauma. Estos autores, que hacen este estudio en ratones encuentran HMGB1 produce deterioro cognitivo y que este deterioro puede ser atenuado si se administra previamente a la cirugía anticuerpos anti-HMGB1. Un tercer estudio (87) ha estudiado esta proteína en la enfermedad de Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más común pero permanece como una enfermedad no curable. Su patogenia se atribuye predominantemente a la agregación de dos moléculas, el beta-amiloide y la proteína tau. Sin embargo, es posible que existan otros mecanismos. Así, las proteínas MARCKS (sustratos de la quinasa C ricos en alanina miristoilada) son proteínas submembrana que regulan la estabilidad de los

filamentos de actina de la célula y cuando son fosforiladas en la Ser46, se produce un descenso de la afinidad entre MARCKS y la actina, desestabilizando las espinas dendríticas y produciendo degeneración en las neuritas. La proteína HMGB1 liberada de neuronas necróticas o hiperexcitadas se une a la proteína transmembrana TLR4, que desencadena la fosforilación específica de MARCKS produciendo degeneración neurítica. La inyección subcutánea de un anticuerpo monoclonal frente a HMGB1 inhibe fuertemente la degeneración de las neuritas incluso en la presencia de placas de beta-amiloide y produce la recuperación cognitiva en el modelo de ratón. En este estudio se propone que HMGB1 es una molécula patogénica crítica para promover la patología de la enfermedad de Alzheimer junto con el Beta-amiloide y la proteína tau y una nueva diana molecular clave para un tratamiento preclínico con anticuerpos para retrasar el inicio de la Enfermedad de Alzheimer.

Así como esta proteína se encuentra implicada en la patogenia del deterioro cognitivo asociado a estas situaciones clínicas, cabría esperar que de igual modo pudiera estar relacionada con el deterioro cognitivo asociado a la infección por el VIH. Para identificar si realmente HMGB1 está implicada en el HAND y además intentar encontrar marcadores nuevos de alteración neurológica, Gougeon y cols., del instituto Pasteur (84) realizaron un estudio en el que midieron en pacientes con HAND y sin él, la presencia de marcadores de activación inmunitaria de superficie celular (CD38+ y HLA-DR), la concentración de 27 citoquinas y quimiocinas y las concentraciones de HMGB1 y autoanticuerpos anti-HMGB1 IgG en suero y LCR de pacientes VIH+. En el estudio del LCR encontraron que de las 29 moléculas examinadas, sólo 4 de ellas, se encontraban significativamente aumentadas entre los pacientes con HAND y éstas fueron HMGB1, anticuerpos anti-HMGB1, IP-10 y MCP1. De estas cuatro, las tres primeras estaban significativamente más elevadas en los pacientes virémicos y se encontraban positivamente relacionadas con el nivel de inmunoactivación medido por el porcentaje de linfocitos T CD8 que expresaban en su membrana CD38 y/o HLA-DR. Por otra parte, los niveles de los anticuerpos anti HMGB1, de IP-10 y de MCP1 se correlacionaron con el grado de evolución de la enfermedad, medido como el descenso en el número de linfocitos T CD4 en sangre periférica. Estos autores fueron los primeros en demostrar la presencia de niveles elevados de HMGB1 en el LCR de los pacientes con VIH. También se compararon los niveles circulantes de HMGB1, anticuerpos anti-HMGB1 IP-10 y MCP1 en

pacientes con HAND y sin él. Mientras que no hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a MCP1 y a IP-10, los niveles de los anticuerpos anti-HMGB1 se encontraban significativamente elevados en los pacientes que tenían HAND. De forma paralela, los niveles de HMGB1 libre circulante se encontraban disminuidos. Los niveles de anticuerpos anti-HMGB1 de suero y de LCR se encontraban además relacionados. De igual modo a lo que ocurría en el LCR, los niveles de anticuerpos anti-HMGB1 en el suero de los pacientes con HAND se encontraban directamente relacionados con el grado de activación inmunitaria medido por el porcentaje de linfocitos T CD8+CD38+HLA-DR+ y con las concentraciones del lipopolisacárido (LPS).

Por último, de los cuatro biomarcadores que estos autores encontraron elevados en el LCR de los pacientes con HAND el único que permitió identificar un estadio precoz del deterioro fue el total de anticuerpos anti-HMGB1 pues se detectaba una tendencia a aumentar los anticuerpos anti-HMGB1 en los pacientes sin HAND pero con algún mínimo déficit aislado. Todo esto sugiere que los niveles séricos totales de estos anticuerpos serían un marcador precoz del inicio del deterioro cognitivo asociado al VIH.

En relación a los linfocitos B existen una serie de alteraciones fenotípicas y funcionales en los pacientes infectados por el VIH (78). En individuos sanos la subpoblación más importante de células B es la de células B naive, seguida de las células B memoria. En los pacientes con VIH la frecuencia de células B memoria se encuentra disminuida y hay un aumento en la expresión de marcadores de diferenciación terminal en las células B circulantes (88). La diferenciación terminal de las células B se asocia con pérdidas en la expresión del CD20 y CD21, un aumento de tamaño de las células B y aumento en la expresión de CD38 y de CD27. Las células B maduras activadas expresan niveles elevados de los marcadores de activación CD80, CD86 y CD38. Así, las células B adquieren capacidades de células presentadoras de antígenos, lo que las capacita para ayudar a las células T CD4+. Esto ocurre a través de interacciones entre CD80/CD86, incrementados en las células B activadas y el CD28+ de los linfocitos T CD4. En los pacientes con linfopenia avanzada hay una sobrerrepresentación de células B inmaduras que responden peor a los estímulos y mueren más rápidamente (88).

También se ha ligado a la viremia el aumento de linfocitos con diferenciación terminal en células plasmáticas. Así, los análisis con DNA microarray llevados a cabo en los linfocitos B de pacientes VIH+ avirémicos, VIH+ virémicos y VIH- muestran que el 24% de los genes con una regulación aumentada en los linfocitos B de los pacientes VIH+ virémicos y no en los otros dos grupos eran genes que tenían que ver con la diferenciación terminal de los linfocitos B (88).

En cuanto a las alteraciones funcionales encontradas se ha objetivado una hipergammaglobulinemia asociada a la activación policlonal de las células B por la replicación del VIH (78,88). La activación sistémica de células B y la hipergammaglobulinemia en el VIH es bien conocida (89,90). Sin embargo, hasta ahora no se ha sugerido que exista una relación entre ella y el deterioro cognitivo. Existe un estudio realizado por Peter Lackner (91) en el que evaluaron la presencia de anticuerpos anti-MOG en suero y LCR de 65 pacientes VIH+. De estos pacientes, 14 tenían deterioro cognitivo (medido por la escala HDS), 25 pacientes tenían infecciones oportunistas del SNC, 5 tenían una infección primaria por VIH, y 21 pacientes asintomáticos. Como grupo control se eligieron pacientes VIH- de los cuales 18 tenían alguna infección viral o bacteriana del SNC y 22 pacientes, otras enfermedades neurológicas. En este estudio encontraron un aumento de la reactividad en suero y en LCR frente a los anticuerpos anti-MOG en los pacientes que tenían HAND frente a aquellos con otras enfermedades neurológicas. Un hallazgo significativo en este estudio según sus autores fue el encontrar títulos significativamente más elevados de anticuerpos anti-MOG en suero y LCR de pacientes VIH+ con HAND frente a pacientes VIH+ asintomáticos. Según estos autores, dado que el VIH invade por igual el SNC de los pacientes a lo que infecta, la presencia del virus por sí misma no podría justificar los títulos más elevados de anticuerpos anti-MOG en los pacientes con HAND. Estos autores concluyen que la presencia de anticuerpos anti-MOG podría ser un biomarcador relevante para HAND.

Tras el comienzo con el tratamiento antirretroviral, se produce una recuperación de linfocitos T CD4+. En algunas ocasiones puede ocurrir que los pacientes no lleguen a tener un número normal hasta años después de mantener suprimida la

carga viral plasmática (92–94). Incluso aunque la mayoría de los pacientes experimenta un incremento en los linfocitos T CD4 con el tratamiento, algunos llegan a una fase plateau en el aumento de células T CD4 poco después de iniciar el tratamiento (92). En un estudio llevado a cabo por Peter Hunt (92) para ver el grado de mejoría en la actividad inmunitaria tras el inicio del tratamiento en tres grupos de pacientes (pacientes VIH+ en tratamiento, VIH+ sin tratamiento y controles VIH-), objetivaron que tras 21 meses de supresión viral, el grupo de pacientes tratados, tenían un porcentaje medio menor de células T CD4+ activadas (CD38+HLA-DR) que los pacientes no tratados pero mayor que los voluntarios no infectados. Igualmente los pacientes tratados tenían un porcentaje medio menor de células T CD8 activadas que los pacientes VIH no tratados pero superior al de los voluntarios no infectados por el VIH. Los pacientes con supresión viral mediada por el tratamiento seguían teniendo niveles mayores tanto de activación celular de linfocitos T CD4 y CD 8 que los pacientes no infectados. En este estudio además encuentran una asociación entre un menor nadir de linfocitos T CD4 antes del tratamiento y una mayor activación en los linfocitos T CD8+ (92).

Los linfocitos T CD8 aunque decrecen con el tratamiento, permanecen más altos que en la población no infectada. El aumento en el número de linfocitos T CD8 es mayor en pacientes tratados de forma precoz (78). Esta reducción de linfocitos T CD8 es sobre todo a expensas de CD38+. La disminución de células CD8+CD38+ se correlaciona positivamente con descensos en los niveles de viremia (95). Aunque el porcentaje de linfocitos T CD8+CD38+ se correlaciona bien con la carga viral del VIH, no tiene suficiente especificidad como para ser usado como marcador para detectar fallos de respuesta al tratamiento (95).

El tratamiento antirretroviral iniciado en las fases precoces de la infección demuestra una recuperación en las células que expresan CD28+ cuya ausencia es un marcador de senescencia o agotamiento del sistema inmunitario (96) .

Muchas de las alteraciones funcionales de los linfocitos B mejoran tras el inicio del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, mientras que la respuesta de las células B a los antígenos que no son el VIH se estabilizan o incluso aumentan tras el inicio del tratamiento, se observa lo contrario frente a antígenos del VIH sugiriendo que la

respuesta humoral frente al virus es dependiente de una replicación vírica continua(88). Morris y cols., describen que tras el inicio del TAR se produce una pérdida de células B específicas del VIH seguida de una disminución más gradual en los títulos de anticuerpos frente al VIH en pacientes con infección crónica. Esta pérdida era incluso más rápida en pacientes que se habían tratado de forma precoz (97).

La evidencia de que la hiperactividad de las células B es una consecuencia directa de la continua replicación del virus viene de estudios que demostraron que muchas de las características de hiperactividad se veían atenuadas después de la reducción de la viremia plasmática por el tratamiento antirretroviral. Uno de los primeros estudios en mostrar este punto observó que el tratamiento antirretroviral disminuía la hipergammaglobulinemia y la cantidad de células B secretoras espontáneas de inmunoglobulinas en la sangre (98).

La activación de los **monocitos y los macrófagos** tisulares ha sido reconocida como un potencial mediador de la morbi-mortalidad no asociada a sida en la era postratamiento. La infección por el VIH produce una expresión incrementada de HLA-DR en monocitos de sangre periférica que se relaciona además con el grado de depleción de linfocitos T CD4+ en pacientes VIH+. En un estudio llevado a cabo por Gascon, (99) sus autores encontraron que los pacientes que tenían una expresión elevada de HLA-DR en monocitos, tenían un menor número basal de células T CD4+ en comparación con los pacientes que no la tenían. Cuando por el mismo método observaban a los pacientes con una marcada elevación de los marcadores de respuesta inmunitaria CD4+CD38+, no encontraron relación con niveles basales menores de linfocitos T CD4+. Sin embargo, los pacientes que expresaban ambas situaciones y tenían una expresión incrementada de HLA-DR+ en monocitos y además un aumento de los marcadores CD4+CD38+ eran los que tenían mayores niveles de apoptosis de células T CD4+ y por tanto un menor número de éstas. Tras el inicio del tratamiento unos pocos pacientes seguían teniendo un incremento persistente de CD14+DR+ y/o CD4+CD38+.

Por otra parte, determinados marcadores que se encuentran en la circulación y que son liberados por los monocitos activados (como el CD14 soluble (sCD14), CD163

soluble (sCD163), IL-6, neopterin y la proteína 10 inducida por el IFN- γ) se usan para identificar a los monocitos activados. Por ejemplo, los macrófagos tisulares expresan niveles más elevados de CD163 que los monocitos circulantes, sugiriendo que niveles elevados de sCD163 podrían reflejar la presencia de una inflamación tisular subyacente. IP-10, neopterin y sCD163 se asocian con un aumento de monocitos intermedios CD14⁺⁺CD16⁺, pero no así los sCD14 y sólo los niveles elevados de IP-10 se han asociado con disminución de los monocitos clásicos CD14⁺⁺CD16⁻ (100).

Las células Natural Killer (NK) son una tercera población de linfocitos, diferentes a los linfocitos B y linfocitos T y pertenecen al sistema inmunitario innato (SII). Constituyen una de las primeras líneas efectoras de la respuesta innata contra los microorganismos y son las responsables del control inicial de la replicación viral, dando tiempo para que la respuesta inmunitaria adaptativa se desarrolle y elimine los remanentes de la infección (101). En los individuos sanos, las células NK constituyen entre el 5% y 16% de los linfocitos circulantes, con dos subpoblaciones que se diferencian de acuerdo con la expresión de las moléculas CD56 y CD16. Su fenotipo característico en reposo es: TCR⁻, BCR⁻, CD3⁻, CD16⁺, CD56⁺.

Estudios iniciales sobre células NK en la infección por el VIH encontraron un número reducido de células NK CD3-CD56+CD16+ con un incremento en las células CD3-CD56-CD16+ (102,103). En los pacientes VIH+, se ha descrito que estas células tienen una menor expresión de receptores de activación y una mayor expresión de receptores inhibitorios y tienen una capacidad citolítica, proliferativa y productora de citoquinas más pobre (103,104). Se ha sugerido que la expansión de esta población defectuosa CD3-CD56-CD16+ podría ser un mecanismo por el cual el VIH invierte la respuesta normal de las células Natural Killer.

1.3.8. PROCESO DIAGNÓSTICO DEL HAND

1.3.8.1. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las alteraciones cognitivas en los pacientes VIH presenta doble dificultad: en primer lugar, habría que descartar otros procesos, asociados o no a la infección por el VIH que pudieran causar deterioro cognitivo en la población general. En segundo lugar, habría que conocer el grado de contribución de otras comorbilidades asociadas al VIH al deterioro cognitivo antes de atribuir el daño al propio VIH. El diagnóstico diferencial entre las diferentes enfermedades que pueden producir demencia es extenso (*Tabla 2*). Una sistemática evaluación del paciente con pérdida de memoria requiere:

- 1) ***Una anamnesis minuciosa***, con una historia clínica de calidad que se debe hacer con ayuda con familiares o amigos para intentar ser más objetivos en la valoración de la alteración cognitiva. En la anamnesis debe precisarse el inicio, la duración y la evolución del deterioro cognitivo, la presencia de alteraciones conductuales o del estado de ánimo, la existencia de comorbilidades presentes o pasadas, factores de riesgo vascular y los antecedentes familiares, especialmente de Enfermedad de Alzheimer, nivel educativo alcanzado, así como antecedentes en el consumo de tóxicos, drogas o fármacos.
- 2) ***Examen neurológico*** para detectar signos motores focales, alteraciones de la marcha o signos extrapiramidales.
- 3) ***En cuanto a pruebas complementarias (Tabla 3)*** a realizar para el diagnóstico diferencial con otros procesos estaría indicada la determinación de los niveles de vitamina B12, tiamina, ácido fólico, TSH, calcio sérico, glucosa, hemograma completo y pruebas de función hepática. En estos pacientes habría que investigar la co-infección con los virus de la hepatitis B y C y solicitar serología de lúes y borrelia en sangre. Asimismo, se podría valorar solicitar TC o RM cerebral y, cuando exista elevada sospecha de otros procesos causantes, otras pruebas complementarias más orientadas a ellos.

TABLA 2: CAUSAS DE DEMENCIA**CAUSAS DE DEMENCIA****Demencias primarias:**

- **Enfermedad de Alzheimer**
- **Demencia por cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson asociada a demencia**
- **Degeneración lobar frontotemporal**
- **Otras: enfermedad de Huntington, degeneración corticobasal (DCB), parálisis supranuclear progresiva (PSP)**

Demencias secundarias:

- **Vasculares: isquémicas (multiinfarto, infarto estratégico, subcortical), hipóxico-isquémicas, hemorrágicas**
- **Menos frecuentes:**
 - **Hidrocefalia a presión normal, procesos expansivos (tumores cerebrales primarios o metastásicos)**
 - **Enfermedades neurológicas (esclerosis múltiple) y enfermedades autoinmunitarias sistémicas (lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis)**
 - **Infecciones (neurosífilis, complejo demencia-sida, criptococosis...)**
 - **Demencia por priones (Creutzfeldt-Jakob y variantes)**
 - **Endocrino-metabólicas: encefalopatía urémica/hepática, enfermedad de Wilson, hipo/hipertiroidismo, hipo/hiperparatiroidismo**
 - **Carenciales (déficit de vitamina B12, ácido fólico, niacina...)**
 - **Tóxicas (metales pesados, hidrocarburos), fármacos (litio, metotrexato...)**
 - **Traumáticas (demencia postraumática...)**

TABLA 3: EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN EL ESTUDIO INICIAL DE LAS DEMENCIAS

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN EL ESTUDIO INICIAL DE LAS DEMENCIAS	
Estudio básico	Hormonas tiroideas (TSH y T4), vitamina B12, hemograma, función renal, hepática, calcio, ácido fólico
Si hay sospecha clínica	Serología de sífilis y serología de VIH
En comorbilidad o sospecha de síndrome confusional	Glucemia, iones, colesterol, velocidad de sedimentación globular (VSG), orina, radiografía de tórax, electrocardiograma, niveles de fármacos
Recomendables para diagnóstico inicial	Neuroimagen (TAC craneal o resonancia magnética cerebral)
Otras	Electroencefalograma, punción lumbar, neuroimagen funcional: SPECT (tomografía cerebral de emisión de fotón único) y PET (tomografía de emisión de positrones), biopsia cerebral o autopsia, biomarcadores: p-tau y beta-amiloide en líquido cefalorraquídeo, marcadores genéticos: APOE (apolipoproteína E).

1.3.8.2. Evaluación Neuropsicológica

Parece cada vez más evidente la necesidad de poder incorporar la evaluación neuropsicológica a la atención clínica diaria de los pacientes con infección VIH+. Sin embargo, su aplicación es compleja, necesita tiempo y debería ser realizada por profesionales especializados en Neuropsicología clínica. En este sentido, el uso de pruebas cognitivas breves de cribado podría ayudarnos en la valoración inicial de los pacientes que durante la entrevista clínica manifestaran alteraciones cognitivas de cualquier tipo.

Dominios cognitivos que evaluar

1) Atención/Memoria de Trabajo: La alteración de la atención y la memoria de trabajo en las personas con VIH parece estar vinculada con la gravedad de la infección, así como a la complejidad de la tarea que se pretenda realizar (105).

En la etapa inicial de la enfermedad, las habilidades básicas de atención y concentración parecen estar relativamente preservadas (40). A medida que la enfermedad avanza (CD4 <200), pueden ir apareciendo déficits que van de leves a moderados en los pacientes con HAND (40). Además, los déficits se amplifican cuando las demandas de procesamiento se incrementan. En este sentido Hinkin et al (106) encontraron un peor rendimiento en los pacientes VIH+ cuando se sometían a una actividad dual frente a cuando realizaban una tarea simple.

Además de los estudios que evalúan las alteraciones de la atención, ha habido muchas investigaciones acerca de la memoria de trabajo (capacidad de crear un recuerdo para un procesamiento y almacenamiento temporal) para la que los pacientes VIH+ han mostrado dificultades significativas, tanto en tareas de memoria de trabajo visual como verbal (107,108). Es importante aclarar mejor los mecanismos que alteran la memoria de trabajo en los pacientes VIH+ dado que las alteraciones en esta área pueden estar asociadas con alteraciones en la capacidad funcional de los pacientes. Así, los déficits atencionales se han asociado a una peor adherencia al tratamiento (109), una mayor dificultad en la conducción (110,111) y un mayor déficit en las actividades de la vida diaria (112). *Los déficits en la atención y en memoria de trabajo, junto con la depresión, se asocian a un porcentaje mayor de quejas cognitivas en los pacientes VIH+ (113).*

2) Velocidad de procesamiento de la información: Ha sido propuesta por Hardy y Hinkin (2002) como el *síntoma cardinal* de los trastornos cognitivos asociados al VIH (114). Además es considerado como un buen indicador de la adherencia al tratamiento (115), y predictor de la calidad de vida (116). El enlentecimiento en el procesamiento de la información está presente en tareas como el Trail Making test o la prueba de colores y palabras.

3) Memoria/ Aprendizaje: La alteración de la memoria episódica (memoria relacionada con procesos autobiográficos) es muy prevalente en el VIH con un rango de alteración que oscila entre el 40 y el 60%. (117). Estos déficits se pueden evaluar utilizando múltiples tareas de memoria verbal y visual. Junto al enlentecimiento psicomotor, estas alteraciones son probablemente uno de los indicadores más sensibles del deterioro cognitivo asociado al VIH. En general, esta afectación es leve en los estadios iniciales y progresa en los pacientes con infección VIH severa siendo muy evidente en los pacientes con HAD. Este patrón de déficit de memoria episódica en el VIH se relaciona típicamente con una alteración en las *tareas ejecutivas* (118) que implican codificación y evocación demostrando típicamente una evocación libre disminuida con errores de repetición aumentados. Un 30-40% de pacientes VIH+ inmunocompetentes puede tener estas alteraciones al inicio de la enfermedad, según algunos autores (21). Esta alteración ya es evidente en fases finales de la enfermedad.

Un aspecto de la memoria episódica que depende mucho de los sistemas frontales (área 10 de Brodmann) es la memoria prospectiva que comprende la habilidad que tiene una persona para ejecutar correctamente una intención futura (acordarse de recordar). La memoria prospectiva implica la formación, la conservación, la recuperación y la ejecución de una intención futura al mismo tiempo que tenemos actividades mentales persistentes que nos impiden estar repitiendo y recordando continuamente esa intención. Ejemplos de la memoria prospectiva en el día a día son el recordar tener que tomar una medicación a una determinada hora del día o acordarse de hacer la compra al volver del trabajo, o de ir al médico al día siguiente. Se cree que la memoria de trabajo contribuye de una manera más importante a la realización de forma independiente de las actividades instrumentales de la vida diaria que la memoria prospectiva. Los pacientes con infección por VIH tienen quejas frecuentes de memoria prospectiva, particularmente en referencia a la realización de actividades instrumentales de la vida diaria (119) . Según algunos autores, en los pacientes con VIH+, la memoria episódica prospectiva y el aprendizaje de nueva información son los dominios que suelen estar más afectados (120).

Pocos han sido hasta la fecha los estudios que han evaluado la memoria semántica (memoria de conocimientos objetivos no asociada a experiencias de aprendizaje). Sadek et al en 2004 (121) realizaron un estudio en el que objetivaron que la memoria para recordar caras famosas y acontecimientos públicos se encontraba levemente alterada en pacientes con HAD. Esta alteración se mantenía más o menos constante a lo largo de todos los estadios de la enfermedad, siguiendo un patrón similar al de la enfermedad de Huntington pero opuesto al de los enfermos de Alzheimer que mostraban una pérdida progresiva a lo largo del tiempo. Estas alteraciones se han interpretado como debidas a una disfunción fronto-estriatal más que por una alteración de la memoria semántica (preservación de las funciones corticales).

4) Funciones ejecutivas: Las funciones ejecutivas son habilidades de orden superior que implican comportamientos complejos dirigidos a la consecución de una meta. Se encuentran ligadas a los sistemas frontales. La disfunción ejecutiva se encuentra presente incluso en los estadios precoces de la enfermedad aumentando en prevalencia y magnitud en los pacientes con sida (118). Puede evaluarse mediante medidas de abstracción, resolución de problemas, razonamiento, flexibilidad cognitiva y respuesta a la inhibición. Hay numerosos ejemplos de estudios que han utilizado evaluaciones cognitivas estandarizadas para evaluar las funciones ejecutivas entre personas VIH+. Frecuentemente se observan alteraciones en la abstracción y en la resolución de nuevos problemas por ejemplo en la prueba de las cartas de Wisconsin. Las evaluaciones de la prueba de colores y palabras muestran de forma fiable, que las personas VIH+ son significativamente más lentas que las personas VIH-y que las mayores dificultades se ponen de manifiesto en la condición de interferencia sugiriendo una alteración en la capacidad de respuesta inhibitoria (21,122). La prevalencia en la alteración de estas funciones ha aumentado en la era post-TAR y se considera una de las alteraciones centrales en el VIH. (123).

5) Fluencia verbal: La alteración en la fluencia verbal es el defecto de lenguaje más frecuentemente encontrado en los pacientes VIH+ estando presente aproximadamente en un 40% de los pacientes (124). En 2007, Ludicello y cols mostraron en un meta-análisis que los déficits en la fluencia semántica y fonética eran, en general, moderados pero que podrían llegar a ser de relevancia,

particularmente en personas con enfermedad avanzada (125). Por otra parte, estos autores consideran que los pacientes con alteración en la fluencia verbal podrían tener peor calidad de vida y problemas con las actividades instrumentales de la vida diaria como la adherencia al tratamiento, la conducción y el empleo (125).

6) Habilidades motoras: No es muy frecuente encontrar anomalías severas del movimiento, como corea, mioclonías, discinesias y distonía en pacientes con infección VIH+, pero a veces aparecen en pacientes con demencia asociada a VIH o en infecciones oportunistas que afectan en el SNC al sistema dopaminérgico nigroestriatal (21). Se pueden observar sin embargo signos extrapiramidales en pacientes VIH+ particularmente en estadios avanzados de la enfermedad. Valcour y cols (126) encontraron que había adultos mayores con VIH con una alteración desproporcionada en la parte motora de la escala UPDRS de la Enfermedad de Parkinson, sobre todo en los apartados de bradicinesia, hipomimia, temblor de acción y postural y agilidad de manos. La bradicinesia (enlentecimiento en el movimiento) y la bradifrenia (enlentecimiento en la velocidad de procesamiento), se propusieron como los síntomas cardinales del HAND en la época pre-TAR. Sin embargo, ahora esta alteración es menos frecuente, sobre todo en las etapas iniciales de la enfermedad. El enlentecimiento motor en el VIH se puede ver en la velocidad de la marcha (127), el golpeteo de dedos (finger tapping) (117) y la destreza manual (con el grooved pegboard) (128).

7) Funciones visuoperceptivas: Teniendo en cuenta que las cortezas parietal y occipital están bastante bien respetadas en la afectación por el VIH, se ha mantenido que la habilidad espacial está bastante bien conservada en la infección por VIH. Las investigaciones iniciales presumiblemente sostuvieron esta hipótesis detectando que no existía una alteración significativa en las pruebas de funcionamiento visuoespacial (117). Otros estudios (129) evidenciaron la existencia de posibles déficits moderados en el funcionamiento espacial incluyendo visuopercepción y habilidades visuoespaciales. Tras estos estudios se han llevado a cabo varias investigaciones que han examinado aspectos concretos de la habilidad espacial, definida como la capacidad de detectar, comprender, manipular e integrar estímulos visuales en un determinado contexto. Una revisión más estrecha de estos estudios examinando un rango más amplio de habilidades cognitivas, indica que hay déficits

sutiles que se encuentran presentes, incluso en ausencia de una disfunción visual leve.

Evaluaciones neuropsicológicas para los distintos dominios cognitivos

No existe una batería neuropsicológica única para la evaluación cognitiva de los pacientes VIH+. Se aconseja la evaluación de los dominios cognitivos relatados anteriormente y se recomienda la utilización de al menos dos pruebas por área o dominio cognitivo a evaluar. Se considera que una persona tiene alteración cognitiva cuando existe afectación en al menos un dominio. En la **Tabla 4** se resumen las pruebas utilizadas para la evaluación cognitiva de personas VIH+:

Existen diversos trabajos en los que se utilizan algunas de estas pruebas para la evaluación de la función cognitiva de los pacientes. Así, García-Torres y cols (130) en el suyo utilizan: para la atención/memoria de trabajo, la prueba de los dígitos y la de letras y números del WAISS-III; para la velocidad de procesamiento de la información, el Trail Making Test A (TMT-A), el Symbol Digit Modalities Test (SDMT) y el Stroop Test de lectura; Para la memoria/aprendizaje se administró el Test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC). Para las funciones ejecutivas, el Stroop test, el TMT-B, el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) y la Torre de Londres. Para la fluidez verbal, el FAS (para la evocación fonética) y la fluencia de animales (para la evocación semántica). Para las habilidades motoras, se administraron las pruebas de punteado del test MacQuarrie y el Grooved Pegboard.

TABLA 4: PRUEBAS MÁS UTILIZADAS EN LA EVALUACIÓN COGNITIVA DE LOS PACIENTES VIH+

FUNCIÓN COGNITIVA		PRUEBA
ATENCIÓN/MEMORIA DE TRABAJO	DE	❖ Dígitos (WAISS-III) ❖ Letras y números (WAISS-III)
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	DE LA	❖ Trail Making test (TMT) parte A ❖ Clave numérica (WAISS-III) ❖ Stroop (Lectura)
MEMORIA/APRENDIZAJE		❖ California Verbal Learning Test (CVLT) ❖ 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		❖ Stroop color and Word test ❖ Trail Making Test (parte B) ❖ Wisconsin Card Sorting Test (WCST) ❖ Fluencia Verbal (fonética y semántica) ❖ Test de Denominación de Boston
HABILIDADES MOTORAS		❖ Grooved Pegboard Test

En otro trabajo, (131) la evaluación cognitiva de los pacientes se realizó utilizando: Para la atención/memoria de trabajo, los dígitos y letras y números de la WAISS-III, para evaluar la velocidad de procesamiento de la información, la parte A del Trail Making Test y el Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Para la memoria y el aprendizaje, el California Verbal Learning Test (CVLT). Para la función ejecutiva, la parte B del TMT, el Stroop test, el WCST y la Torre de Londres. Para evaluar la fluencia verbal, el Controlled Oral Word Association Test (COWAT) y prueba de evocación de animales y, finalmente para la función motora se utilizó el Grooved Pegboard.

En todos los trabajos realizados, se consideraba la existencia de deterioro cognitivo si los resultados obtenidos se encontraban por debajo de 1 desviación estándar de la media en, al menos dos de las áreas cognitivas evaluada.

Pruebas de cribado:

Para poder determinar, con un alto grado de sensibilidad y especificidad, la existencia de deterioro cognitivo en un paciente con VIH, se le debe de someter a una evaluación neuropsicológica completa que valore un amplio rango de dominios cognitivos como memoria, la función ejecutiva y la atención. El problema con este tipo de evaluación es el prolongado tiempo que requiere y que necesita de personal entrenado en administrar, corregir e interpretar las pruebas. Todas estas limitaciones han llevado a intentar utilizar pruebas breves de cribado que puedan tener utilidad en la valoración inicial del deterioro cognitivo. Muchas de estas pruebas se desarrollaron para valorar la presencia de síndromes específicos de demencias y no para evaluar a pacientes con VIH. Ejemplos de éstos son el Mini-Mental-State-Examination (MMSE), el Montreal Cognitive Assessment (MoCA) y el Alzheimer's Disease-8 test (AD-8). Otros, se diseñaron para evaluar específicamente el HAND, como el HIV Dementia Scale (HDS) y la International HIV Dementia Scale (IHDS).

- ❖ **El MMSE** sigue siendo una prueba de cribado muy empleada en la práctica clínica diaria pero su uso en pacientes VIH tiene muchas limitaciones. Así, esta prueba no evalúa las funciones ejecutivas ni las tareas motoras, volviéndose menos rentable en las patologías con afectación subcortical y mostrando poca sensibilidad para la detección del HAND (132,133). En este sentido parece claro que el MMSE no es muy recomendable para el cribado del deterioro cognitivo en los pacientes VIH+ (134). La mayor parte de los pacientes que cumplen criterios de deterioro cognitivo moderado, tienen puntuaciones en el MMSE por encima de 26, lo que podría estar para algunos individuos dentro del rango de la normalidad (135).

- ❖ **El MoCA** es una herramienta de cribado que ha mostrado tener una elevada sensibilidad y especificidad para detectar deterioro cognitivo leve en la población anciana con un 90% de sensibilidad frente a un 18% conseguida con el MMSE (136). Consiste en trece ejercicios que evalúan ocho dominios cognitivos incluyendo área visuoespacial, funciones ejecutivas, denominación, memoria, atención, lenguaje, abstracción, recuerdo diferido y orientación en un espacio relativamente corto de tiempo (aproximadamente unos 10 minutos). La puntuación global se consigue sumando las diferentes puntuaciones en los distintos apartados y se añade un punto más si la persona tiene un nivel educativo menor a 12 años. La puntuación máxima posible es de 30 y se considera alterado siempre que se puntúe por debajo de 26. El MoCA es de acceso público y ha sido traducido a muchos idiomas para facilitar su aplicación clínica pudiendo ser utilizado por personal no médico sin dificultad.

Han sido varios los estudios que han evaluado la utilidad del MoCA como herramienta de cribado para detectar HAND (95,96,97) pero sus resultados mostraron que su sensibilidad y la especificidad no eran suficientes como método de cribado.

- En un estudio realizado comparando el MoCA con el AD-8 como prueba de cribado de deterioro cognitivo en VIH, la sensibilidad para el MoCA fue del 63% y su especificidad del 71% con un VPP del 79% y un VPN de un 53% (137). En este mismo estudio se encontró que *elevando el punto de corte del MoCA a 27 puntos*, la sensibilidad del test aumentaba hasta cerca del 90% conllevando una pérdida correspondiente de especificidad.
- En un estudio en pacientes mayores de 60 años con VIH+, el MoCA identificó pacientes con HAND con una sensibilidad del 72% y una especificidad del 67% utilizando un punto de corte de 25. En este mismo estudio se objetivó que aquellos pacientes que tenían diagnosticado HAND, obtuvieron una puntuación en el MMSE de 28 puntos o más (135,139).
- En una revisión de la literatura realizada por Valcour (140) se sugiere que el MoCA es una prueba de cribado prometedora aunque sin suficientes datos para

apoyar su uso sin utilizar otras medidas adicionales. En esta misma revisión, se habla de la escasa sensibilidad del MMSE para detectar deterioro cognitivo entre los pacientes VIH+.

- Valcour (140) hace referencia en un artículo a un estudio realizado por Clifford y cols, en el que el MoCA tuvo una *sensibilidad del 59%* y una *especificidad del 81%* para identificar deterioro cognitivo utilizando un punto de corte de 26. La sensibilidad aumentaba hasta el 83% con un punto de corte de 28 aunque ese cambio llevaba consigo una disminución en la especificidad. La precisión podría ser mayor en pacientes con mayor sintomatología o al añadir otra prueba de cribado más.
- En otro estudio realizado en pacientes VIH+ naive el único predictor de deterioro cognitivo leve fue el haber obtenido una puntuación en el MoCA de menos de 26 puntos (141). En este caso, el MoCA tuvo una precisión diagnóstica moderada con una sensibilidad del 85%, una especificidad del 40%, un VPN del 48% y un valor predictivo positivo del 81%. En este estudio se concluye que los pacientes con MoCA inferior a 26 deberían de ser sometidos a una exploración neuropsicológica más completa para determinar si existe o no deterioro cognitivo.
- En un estudio italiano realizado en una población de 93 pacientes VIH+, el punto de corte del MoCA para obtener la mayor sensibilidad y especificidad se estableció en 22 puntos. Así se conseguía una sensibilidad de 62% y una especificidad de 76%(142)
- ❖ **El AD-8** es un cuestionario que de manera fiable, discrimina entre las personas cognitivamente normales de las personas con demencia, incluso en estadios muy precoces. Las cuestiones se enfocan en la capacidad funcional de los pacientes, previa y actual e intenta determinar cambios que puedan deberse a deterioro cognitivo. El tiempo de realización de este cuestionario es menor a 2 minutos y el paciente o el informante deberán responder a cuestiones como cambios en memoria, resolución de problemas, orientación o en actividades de vida diaria

(137). La sensibilidad y la especificidad de esta prueba en este estudio fueron del 61 % y del 51 % respectivamente.

- ❖ **La escala de demencia del VIH (HIV Dementia Scale- HDS)**, consiste en una serie de pruebas breves que evalúan la velocidad motora, la memoria, las praxias, la función ejecutiva y los movimientos sacádicos de los ojos (143). El HDS tiene una buena sensibilidad en el caso de demencia severa. Así, entre pacientes con criterios de demencia, la sensibilidad fue del 92% mientras que la especificidad fue del 71%, resultando un VPP del 3% y un VPN del 98% (144). Estos valores son mucho peores para detectar la presencia de deterioro cognitivo leve (145) .

- ❖ Una modificación de la escala de demencia de VIH (HDS) resultó en la **Escala Internacional de Demencia del VIH (IHDS)** que puntúa sobre un máximo de 12 puntos, siendo una puntuación menor de 10 indicativa de demencia. Tanto la HDS como la IHDS son capaces de identificar formas más severas de deterioro cognitivo, en especial la demencia asociada al VIH, pero son relativamente insensibles para detectar formas más leves de deterioro y además se ven influidos por el nivel cultural de la persona (146).

Todas las pruebas de cribado cuentan con limitaciones a la hora de evaluar las alteraciones cognitivas por lo que siempre que exista la sospecha clínica sería importante poder realizar una evaluación profunda por un especialista en Neuropsicología.

TABLA 5: PRUEBAS DE CRIBADO PARA LA VALORACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO

TIPO DE PRUEBA	BENEFICIOS	LIMITACIONES	TIEMPO EMPLEADO
Mini mental state exam (MMSE)	Conocida para la mayoría de los profesionales sanitarios	No es sensible para el perfil de afectación en el deterioro cognitivo asociado a VIH	10 minutos
Montreal cognitive assessment (MoCA test)	Se puede aplicar más ampliamente para deterioro cognitivo leve en pacientes con TAR y en pacientes mayores con VIH. Es gratis y está disponible online traducido a muchos idiomas.	No validado en pacientes VIH	10 minutos
HIV dementia scale (HDS)	Validada para VIH. Rápida de pasar	Requiere experiencia (movimientos sacádicos de los ojos). Menos sensible para deterioro cognitivo leve que para demencia.	10 minutos
International HIV dementia scale (iHDS)	Validada en VIH y rápida de pasar	No requiere tanta experiencia como la HDS. Insensible para detectar formas leves de deterioro	5 minutos
AD-8	Rápido de pasar.	No diseñado para evaluar a los pacientes con VIH.	2 minutos

1.3.8.3. Biomarcadores en el diagnóstico de deterioro cognitivo asociado a VIH

Los biomarcadores son parámetros medibles con capacidad para definir la presencia de una actividad biológica normal o anormal y su uso tanto en sangre como en LCR podría ser de utilidad para conocer mejor la fisiopatología del deterioro cognitivo asociado al VIH y ayudar al diagnóstico del mismo.

❖ *Biomarcadores en LCR:*

- a. ***Carga viral:*** El virus puede estar presente en el LCR de pacientes cognitivamente asintomáticos por lo que su detección no es diagnóstica de HAND. Sin embargo, en un paciente que aqueja problemas cognitivos, la presencia de carga viral detectable en LCR e indetectable en plasma (o más de 1 log mayor en LCR que en plasma) apoyaría el diagnóstico de deterioro cognitivo asociado a VIH. Al revés, una carga viral indetectable en LCR iría en contra de que el VIH sea el causante de las quejas cognitivas (147).

- b. ***Marcadores de respuesta inmunitaria:*** Entre estos se incluyen la β -2-microglobulina, la neopterina, el ácido quinolínico y las citoquinas (como la proteína quimiotáctica de monocitos – MCP-1).
 - *La MCP-1 se acumula en el LCR de pacientes con HAD existiendo una relación entre los niveles de MCP-1 y la carga viral. Se ha sugerido que la MCP-1 probablemente regula la carga viral en el LCR dado que los cambios en los niveles de MCP-1 ocurren antes o de forma concomitante a los cambios en la carga viral en LCR (148,149).*
 - *El estudio de la β -2-microglobulina, la neopterina, el ácido quinolínico, la prostaglandina E2 (PGE2) y el factor activador de plaquetas (PAF) en el LCR podrían ayudar en el diagnóstico, fundamentalmente el estudio de la neopterina y de la β -2-microglobulina aunque no son marcadores que se hagan de manera rutinaria (149,150).*

❖ *Biomarcadores en plasma:*

La existencia de biomarcadores en plasma representaría una gran ventaja en la práctica clínica diaria, dado que precisaría análisis menos invasivos que el estudio del LCR. Sin embargo podría ser que estos marcadores fuesen menos útiles pues podrían verse influidos por un mayor número de factores.

- a. ***Carga viral:*** La determinación de la carga viral en sangre periférica es menos útil que en el LCR como marcador del HAND.
- b. ***Marcadores de respuesta inmunitaria:*** La mayor parte de los marcadores inflamatorios que se estudian en el LCR son producidos intratecalmente y su estudio en sangre periférica está limitado por una serie de factores. En primer lugar, aunque exista un daño en la BHE es imposible calcular la cantidad de estos marcadores del LCR que saldrá al torrente circulatorio. En segundo lugar, cualquier proteína filtrada al plasma desde el LCR se encontraría significativamente diluida y además podría ser degradada en el mismo, por lo que podría no ser detectada con los métodos disponibles hoy en día para su análisis. En tercer lugar, la existencia de un tratamiento eficaz para el VIH podría tener un efecto protector sobre la integridad de la BHE, disminuyendo así la fuga de proteínas. Teniendo esto en cuenta, algunos autores han elaborado algunos perfiles para la búsqueda de biomarcadores en plasma, y han surgido cuatro proteínas como posibles candidatos: la proteína C3 del complemento, gelsolina, ceruloplasmina y alfamina (151).

1.3.8.4. Neuroimagen

Las técnicas de neuroimagen (TC craneal y RM cerebral) tienen una elevada utilidad en el diagnóstico del HAND. Aunque no existen hallazgos radiológicos patognomónicos, la RM es más sensible para observar alteraciones características de esta patología. Se están desarrollando una gran variedad de nuevas técnicas de neuroimagen que son muy prometedoras y que a menudo se pueden adicionar a las

secuencias convencionales. Las tres secuencias de RM que se han utilizado para la investigación en alteraciones neurológicas en el VIH son: metabólica (espectroscopia de RM (MRS)), estructural (volumetría cerebral y tensor de difusión) y funcional (RM funcional (fMRI)).

❖ **La espectroscopia por resonancia magnética** es una técnica no invasiva basada en el fenómeno de resonancia magnética nuclear (RMN), que valora las *características bioquímicas* de los tejidos. Esta técnica ha sido una técnica muy utilizada tanto en la era pre como post tratamiento. Las moléculas que normalmente se miden son: **1) N-acetil-aspartato (NAA)**: Es el pico dominante en un cerebro sano. Es un aminoácido que en el tejido cerebral adulto tiene una localización casi exclusiva en neuronas y axones. Puede ser utilizado como un marcador de densidad neuroaxonal. **2) Colina (Cho)**: Se relaciona con la síntesis y degradación de las membranas celulares (recambio celular) y es el tercer pico dominante del espectro de un cerebro normal adulto. Su incremento se ha relacionado con el grado de malignidad de los tumores y con la degradación de la mielina. **3) Creatina (Cr)**: es la segunda señal en dominancia tras el NAA en un cerebro sano. Se encuentra en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, aunque con una concentración mayor en las células gliales que en las neuronales. Se ha propuesto como un marcador de daño axonal y oligodendrogial (disminución) **4) Mio-inositol (MI)**, se encuentra en las células astrocitarias y se ha propuesto como marcador de gliosis y **5) Gutamina (Gln)/Glutamato (Glu)** – que miden la neurotoxicidad debida a la activación excesiva en el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) (152). Se ha visto que de forma precoz tras la seroconversión, las concentraciones de estos metabolitos se afectan (152,153). Aquellos pacientes a los que se les realizaba una RM durante el *primer año* de la infección presentan un aumento del cociente Cho/Cr en lóbulo frontal, en sustancia blanca y en los ganglios basales en comparación con el grupo control (152,154). En los pacientes infectados *de forma crónica* también son evidentes los cambios metabólicos cerebrales objetivándose disminución en NAA e incrementos concomitantes de Cho y MI (155). Estos cambios en el metabolismo cerebral varían según el estadio de deterioro cognitivo siendo más severos al alcanzar el grado de demencia y son

reversibles al instaurar la terapia antirretroviral por lo que se ha sugerido que puedan ser una herramienta adecuada para monitorizar el grado de afectación cerebral en la infección por VIH y la efectividad del tratamiento (156).

- ❖ **RM estructural: volumetría cerebral y tensor de difusión:** El estudio de volumetría cerebral por RM nos sirve para evaluar las diferencias en la *estructura cerebral* entre los pacientes VIH+ y los VIH-. La atrofia cerebral es un hallazgo frecuente en los estudios de neuroimagen de los pacientes infectados por VIH. Esta atrofia afecta tanto a la sustancia gris como a la sustancia blanca y es mayor según el grado de deterioro cognitivo (157).

La introducción de la terapia antirretroviral no detiene la pérdida progresiva de volumen cerebral pero puede enlentecer la severidad y la rapidez de la atrofia en comparación con la era pretratamiento (158).

- Las alteraciones en la **sustancia blanca** comprenden tanto la pérdida de volumen de la misma como la aparición de lesiones hiperintensas en secuencias T2. Un menor volumen en la sustancia blanca se ha asociado con una mayor inmunosupresión previa (nadir-CD4) (159); sin embargo, la asociación entre el estado inmunológico actual del paciente (células CD4+) el volumen cerebral sigue una relación inversamente proporcional, encontrándose que un número mayor en el recuento de células CD4, se relaciona con un menor volumen en la sustancia blanca (160).
- La atrofia en la sustancia gris subcortical ha sido descrita también particularmente a nivel de los **ganglios basales**. (161,162). Uno de los hallazgos más constantes en estos pacientes es la atrofia del **núcleo caudado** aún en las fases más iniciales de la infección, relacionándose con un patrón de deterioro cognitivo subcortical que incluye la disminución en la velocidad de procesamiento de la información, disfunción ejecutiva y pobre eficiencia de aprendizaje. Muchos estudios han encontrado el volumen del caudado significativamente reducido entre los pacientes VIH+ con demencia

en comparación con los pacientes controles y con aquellos pacientes VIH+ sin demencia (163) .

- En un estudio de 2006 (164) además se ha encontrado una alteración significativa en otras áreas cerebrales diferentes incluyendo el *hipocampo*. Estos descubrimientos enfatizan que la afectación cerebral en el VIH no está sólo restringida a los ganglios basales sino que puede implicar estructuras temporales mediales importantes en otras funciones cognitivas.

La RM con tensor de difusión se ha convertido últimamente en un método muy útil para estudiar la integridad en la estructura de la sustancia blanca. Esta técnica mide la capacidad de difusión de las moléculas de agua en el tejido cerebral. Muchos estudios han utilizado la difusión por RM Para analizar el grado de daño tisular de la sustancia blanca asociado a la infección VIH (165). Estos estudios aportan evidencias de que es posible detectar alteraciones microestructurales en tractos específicos de sustancia blanca en pacientes con infección VIH.

- ❖ **RM funcional (fMRI):** La Resonancia Magnética Funcional es una técnica que permite visualizar áreas cerebrales que se activan respuesta a una actividad neuronal o a un estímulo específico. Las imágenes se obtienen por los cambios que se producen en la concentración de oxihemoglobina y desoxihemoglobina en el lecho capilar debido a un incremento de la actividad cerebral. Con esta técnica se pueden obtener mapas “in vivo” de las diferentes áreas cerebrales que se activan en relación a funciones motoras, estímulos sensitivos, tareas cognitivas y estímulos emocionales. Varios son los estudios que han analizado el patrón de activación cortical en pacientes VIH+.

- Un estudio realizado por Chang et al. evaluó los resultados obtenidos al utilizar fMRI durante la realización de tareas que implicaban atención y memoria de trabajo en pacientes VIH+, de los cuales algunos presentaban problemas cognitivos leves, frente a controles

VIH- (166) . En este estudio, los pacientes VIH+ mostraban una mayor activación (cambios de señal dependientes del nivel de oxigenación sanguínea) en algunas regiones en comparación con los pacientes VIH-. Así, al realizar tareas más simples, la actividad se encontraba limitada a los lóbulos parietales mientras que en tareas más complejas, en los pacientes VIH+ la actividad se extendía también a los lóbulos frontales. En este estudio los tiempos de reacción para los pacientes VIH+ fueron mayores. Los dos grupos ejecutaron las tareas correctamente.

- Posteriormente, Ernst et al (167) realizaron un estudio comparando la activación cerebral en pacientes VIH+ sin deterioro cognitivo frente a controles VIH- encontrando asimismo una mayor activación cerebral en el córtex prefrontal lateral en los pacientes VIH+.

1.3.9. FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES Y HAND

Aunque la incidencia de la demencia asociada a VIH ha disminuido significativamente en la era de los tratamientos antirretrovirales, siguen permaneciendo relativamente estables la incidencia y la prevalencia de formas menores de deterioro cognitivo asociado a VIH. Esto sugiere que el tratamiento de la infección en el SNC podría ser subóptimo en una gran proporción de pacientes. Por otra parte, la mayor supervivencia de pacientes con VIH gracias al tratamiento antirretroviral, unido a una edad más tardía de seroconversión, podrían contribuir a incrementar el riesgo de neurodegeneración. La prevalencia mantenida de HAND podría también deberse a resistencia a fármacos, pobre adherencia al tratamiento y pobre penetrancia de los fármacos en el SNC.

Varios estudios han mostrado que una mejor penetrancia de los fármacos en el SNC se asocia con menor carga viral en el LCR, lo que sugiere que los fármacos antirretrovirales con buena penetrancia en el SNC podrían afectar de manera positiva al estado cognitivo de los pacientes. Existe gran variabilidad entre los fármacos antirretrovirales en cuanto a las concentraciones terapéuticas que son capaces de

alcanzar en el LCR, lo cual depende de algunas de sus características (peso molecular, unión a proteínas, si son muy lipofílicas...) y su capacidad para ser sustrato de determinados transportadores.

Existen varias clases de fármacos antirretrovirales disponibles para el tratamiento de la infección por VIH: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y análogos de nucleótidos (ITIANt) que compiten con los nucleósidos naturales en la incorporación de la cadena de ADN provírico impidiendo la síntesis del ADN proviral; Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) que inactivan a la enzima, transcriptasa inversa; Inhibidores de la proteasa (IP), que se unen reversiblemente al lugar activo de la enzima inhibiéndola de forma competitiva e impidiendo la escisión de los precursores proteicos, dando lugar a partículas virales sin capacidad infectiva; Inhibidores de la integrasa (II) que impiden la integración del ADN viral en el genoma de la célula.; *Inhibidores del correceptor CCR5*, que impide la unión del GP120 con el correceptor CCR5, y los inhibidores de la fusión que bloquean la entrada del VIH dentro de la célula huésped .

La efectividad del tratamiento farmacológico normalmente se mide por la carga viral plasmática. Sin embargo, existe evidencia de que el VIH se puede replicar en otros compartimentos distintos al plasma, como el SNC. Como resultado de esta replicación, puede existir un deterioro cognitivo en los pacientes, que puede llegar a interferir con sus actividades de la vida diaria (112). Existe evidencia de que a menor penetración de los fármacos antirretrovirales en el SNC mayor es la replicación viral en el SNC, lo que se demuestra por mayores cargas virales en el LCR (168). Un peso molecular bajo de los fármacos y una mayor solubilidad lipídica, facilitan la penetración de los fármacos a través de la BHE en el SNC. Una unión a proteínas elevada, asociada con bajos niveles de fármaco libre en sangre, disminuye la penetración a través de la BHE (169).

En la **Tabla 6**, podemos observar el peso molecular y el porcentaje de unión a proteínas de los distintos fármacos usados para el tratamiento del VIH, y por tanto su capacidad de penetración en el SNC y las concentraciones allí alcanzadas.

TABLA 6: CARACTERÍSTICAS PENETRANCIA SNC DE LOS DISTINTOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES (169)

Fármaco antirretroviral	PM	Unión proteínas	Concentración plasmática	Concentración LCR
<u>ITIN(t)</u>				
- Zidovudina (AZT)	267,2	34-38	4,5-6,7 µmol/ml	0,12-0,41 µmol/ml
- Lamivudina (3TC)	229,3	<36	4,3-8,7 µmol/ml	0,05-1,14 µmol/ml
- Estavudina (D4T)	224,2	-	3,3-6,4 µmol/ml	0,2-0,36 µmol/ml
- Didanosina (DDI)	236,2	<5	2,12-11 µmol/ml	0,17-0,51 µmol/ml
- Abacavir (ABC)	286,3	49	5,2-10,9 µmol/ml	0,5-1,8 µmol/ml
<u>ITINN</u>				
- Nevirapina (NVP)	266,3	60	7,5-16,9 µmol/ml	1,3-10,9 µmol/ml
- Efavirenz (EFV)	315,7	99,5	9,2-16,6 µmol/ml	0,006-0,09 µmol/ml
- Etravirina (ETV)	435	99,9	0,6 µmol/ml	-
<u>IP</u>				
- Indinavir (IDV)	613,8	60	12,2-13 µmol/ml	0,03-0,66 µmol/ml
- Ritonavir (RTV)	721	98-99	10,5-26 µmol/ml	Nd-0,32 µmol/ml
- Nelfinavir (NFV)	567,8	>99	5,6-8,45 µmol/ml	Nd-0,012 µmol/ml
- Saquinavir (SQV)	670,9	98	1,84-3,23 µmol/ml	Nd-0,008 µmol/ml
- Amprenavir (APV)	505,6	90	10,6-19,2 µmol/ml	Nd-0,36 µmol/ml
- Lopinavir (LPV)	628,8	98-99	67945±4215 µg/l	16,75±8,6 µg/l
- Atazanavir (ATV)	704,9	++	128-6200 ng/ml	Nd-40 ng/ml
- Darunavir	548	95	1800-12900 ng/ml	15,9-212 ng/ml
<u>Inhibidores integrasa</u>				
- Raltegravir	444	83	37-5180 ng/ml	2-126 ng/ml
<u>Inhibidores del CCR5</u>				
- Maraviroc (MVC)	514	76	21,4-478 ng/ml	1,83-12,2 ng/ml
<u>Inhibidores entrada</u>				
- Enfuvirtide (T20)	446,2	+++	3,69 µg/ml	Nd

ITIN(t) Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleós(t)idos; ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa;

Según hemos comentado, los **inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos** son los que menor peso molecular y menor unión a proteínas plasmáticas tienen, lo que supone una ventaja para alcanzar alta concentración a nivel del LCR. Un estudio realizado de penetrancia de fármacos en el SNC demostró que la ***Zidovudina*** tiene la mejor penetración seguida de Estavudina, Didanosina y Lamivudina (170). Uno de los primeros estudios realizados sobre Zidovudina en LCR demostró que su penetración en él era independiente de la dosis, lo que podía explicar la eficacia de bajas dosis de fármaco en la prevención y el tratamiento de las enfermedades neurológicas relacionadas con el VIH (171). Abacavir tiene moderada unión a proteínas plasmáticas y solubilidad lipídica lo que hace que tenga un buen rango de penetración (169).

Entre los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos, se ha demostrado que la penetrancia del ***Efavirenz (EFV)*** en el LCR es limitada. En un pequeño estudio realizado con 9 pacientes, se objetivó que los niveles de Efavirenz en el LCR eran menores al 1% de los niveles del plasma. Sin embargo en el mismo estudio, se encontró una concentración de Efavirenz de 35,1 nM en el LCR que estaba por encima de la CI_{95} del VIH-1 (172). Esto indica que si bien, los niveles de fármaco en LCR eran bajos, estos niveles eran efectivos para suprimir la carga viral en el LCR. En este estudio, el tratamiento con Efavirenz se dio a pacientes cognitivamente asintomáticos por lo que no les fue posible extraer conclusiones acerca de si dando el tratamiento a pacientes sintomáticos se podría obtener una mejoría cognitiva. En otro estudio realizado con un mayor número de pacientes, las concentraciones de EFV en el LCR fueron del 0,5% respecto a las plasmáticas, pero estaban por encima de la CI_{50} por lo que eran suficientes para inhibir la replicación viral en el SNC.

Existen varios estudios que intentan relacionar el tratamiento con Efavirenz y la presencia de deterioro cognitivo asociado a VIH pero los resultados han sido contradictorios. En un estudio realizado por Cicarelli en 146 pacientes (173) objetivó una asociación entre el HAND y el uso de Efavirenz sugiriendo así una potencial neurotoxicidad de este fármaco a las dosis habituales de tratamiento. Otros autores hablan en este sentido de la necesidad de monitorizar niveles de fármaco, ya que dosis bajas del mismo llevarían a un fallo de tratamiento y dosis elevadas a producir neurotoxicidad (174). Otros autores, sin embargo no han encontrado asociación entre el tratamiento con Efavirenz y las alteraciones cognitivas y sí con el grado de estrés y

ansiedad de los pacientes (mayor entre aquellos tratados con Efavirenz) (175). En otros estudios se habla de que el Efavirenz provoca un acúmulo de beta amiloide cerebral (tanto por aumento en la producción como por disminución del aclaramiento del mismo) y este sería el mecanismo por el que se produciría HAND en los pacientes que lo toman (176).

En cuanto a la *Nevirapina*, cruza bien la barrera hematoencefálica (BHE), mantiene una concentración estable en el LCR y es de los fármacos que mayor capacidad de penetrancia en el SNC, por lo cual podría ser utilizado en pacientes con deterioro cognitivo (177).

En cuanto a los **inhibidores de la proteasa** tienen buena solubilidad lipídica pero las concentraciones de estos fármacos son bajas en el LCR (178) lo que puede explicarse por su elevada unión a proteínas (salvo el *Indinavir*). Sin embargo, en otros estudios, que han medido las concentraciones de fármacos antirretrovirales en el LCR, los mayores niveles de fármacos encontrados correspondieron a Indinavir/Ritonavir como inhibidores de la Proteasa y a Nevirapina sin detectar concentraciones de didanosina, efavirenz y nelfinavir en el LCR (177). Al evaluar los niveles de Lopinavir/ritonavir se ha observado que, pese a que la penetración en el LCR es muy baja, los niveles alcanzados en el LCR están por encima de la CI_{50} (179,180) por lo que podría beneficiar a los pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar alteraciones neurocognitivas. Los demás IP no alcanzan concentraciones terapéuticas suficientes en el LCR (181).

En cuanto a los inhibidores de la integrasa, *Raltegravir* ha mostrado un buen paso al LCR en varios estudios (182,183). Según estos resultados, Raltegravir podría utilizarse en regímenes de tratamiento con buena penetrancia en el LCR.

Inhibidores del correceptor CCR5: Como hemos comentado previamente, la microglía y los macrófagos tienen un papel fundamental para la infección del virus en el SNC y expresan fundamentalmente el correceptor CCR5 (2), que es el más utilizado por el VIH para la infección en el SNC. Basándose en esto y en otros estudios que aseveran que *Maraviroc* puede alcanzar concentraciones adecuadas en el LCR, los

pacientes con alteraciones cognitivas podrían beneficiarse del uso de este fármaco para el tratamiento de la infección por VIH (184–186).

Utilizando los datos de una población de aproximadamente 1600 pacientes, 80% de los cuales accedieron a la realización de una punción lumbar, el grupo CHARTER elaboró un ranking de penetrancia y efectividad de los fármacos antirretrovirales en el SNC. Números más elevados indican una mejor penetrancia; para regímenes combinados de tratamiento se suman las puntuaciones de cada uno de los fármacos que se han añadido. Utilizando los datos de carga viral en el LCR de 615 pacientes, puntuaciones CPE mayores se relacionaron de forma estadísticamente significativa con cargas virales más bajas en el LCR (187).

TABLA 7: RANKIN DE PENETRANCIA Y EFECTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS EN SNC

Rankin de penetrancia y efectividad de los fármacos antirretrovirales en el SNC 2010				
FÁRMACOS	4	3	2	1
ITIN(t)	Zidovudina (AZT)	Abacavir (ABC) Emtricitabina (FTC)	Didanosina (DDI) Lamivudina (3TC) Estavudina (d4T)	Tenofovir (TDF) Zalcitabina (ddC)
ITINN	Nevirapina (NVP)	Delavirdina (DLV) Efavirenz (EFV) Ralpivirina (RPV)	Etravirina (ETV)	
IP	Indinavir-r (IDV/r)	Darunavir-r (DRV/r) Fosamprenavir-r (FPV/r) Indinavir (IDV) Lopinavir-r (LPV/r)	Atazanavir (ATV) Atazanavir-r (ATV/r) Fosamprenavir (FPV)	Nelfinavir (NFV) Ritonavir (RTV) Saquinavir-r (SQV/r) Tipranavir-r (TPV/r)

Rankin de penetrancia y efectividad de los fármacos antirretrovirales en el SNC 2010

FÁRMACOS	4	3	2	1
Inhibidores de la integrasa	Dolutegravir (DGT)	Raltegravir (RAL)	Elvitegravir/cobicistat (ELV/c)	
Inhibidores de CCR5		Maraviroc (MVC)		
Inhibidores de la entrada				Enfuvirtide (T20)

1.3.10. ESTIMULACIÓN COGNITIVA Y EJERCICIO FÍSICO COMO TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON HAND

El primer estudio publicado sobre **estimulación cognitiva** en VIH fue llevado a cabo por Boivin, en un grupo de niños infectados en Uganda mediante un programa de entrenamiento cognitivo informatizado. Pese a que los niños no estaban diagnosticados de deterioro cognitivo previamente, tras 5 semanas de entrenamiento cognitivo, mostraron una mejoría significativa en la evaluación del aprendizaje, atención y velocidad de procesamiento de la información (188). Posteriormente, Becker y cols realizaron un estudio de estimulación cognitiva en adultos y, aunque sólo la mitad de ellos completaron el estudio, en aquellos que lo hicieron obtuvieron mejores resultados en las evaluaciones cognitivas realizadas después de la intervención (189). Vance y cols en otro estudio de estimulación cognitiva centrado en pruebas de velocidad de procesamiento de la información también obtuvieron resultados positivos en la muestra de pacientes que realizaron la intervención (190). Otros autores han encontrado evidencias de que el esfuerzo realizado por los pacientes en crear sus propias reglas mnemotécnicas para el reconocimiento, produce un beneficio en la memoria a corto y largo plazo y esto podría ser un modo de auto-estimulación cognitiva en muchos pacientes (191)

Otros trabajos más recientes han estudiado el beneficio del entrenamiento de la memoria de trabajo con programas específicos, llegando a la conclusión de que la mejoría en este parámetro podría enlentecerla progresión o retrasar el inicio del deterioro cognitivo asociado al VIH (105).

Existen trabajos *en población no VIH* que han investigado los beneficios del **ejercicio físico** en relación a la integridad cerebral, en una gran variedad de patologías neurodegenerativas como la Enfermedad de Huntington o la Enfermedad de Alzheimer encontrando mejoras en el rendimiento cognitivo (192,193). Estas mejoras pueden ocurrir directamente mediante dianas moleculares indirectamente mejorando la salud física atenuando así el proceso inflamatorio y la aterosclerosis (194) .

Hasta la fecha no hay muchos datos acerca del potencial beneficio de realizar una actividad física regular *en los pacientes VIH+*. Sin embargo, existen cada vez más evidencias que sugieren que su introducción en el manejo de los pacientes con infección VIH podría tener un impacto positivo para reducir algunas de las complicaciones a largo plazo (195). Además, como ya hemos visto anteriormente en un estudio realizado con población VIH+ la realización de actividad física moderada durante 12 semanas mejoró en estos pacientes parámetros antropométricos, metabólicos y de actividad inmunitaria (196).

Algunos trabajos han estudiado la relación existente entre el ejercicio físico el rendimiento cognitivo en pacientes VIH+ encontrando una menor afectación de la **velocidad de procesamiento, atención/memoria de trabajo y funciones ejecutivas** en los pacientes que realizaban actividad física (194,197) . Otros trabajos lo han relacionado con el volumen de algunas áreas cerebrales encontrando un aumento del volumen en putamen y pálido en los pacientes que hacían ejercicio físico frente a los sedentarios (194).

Bonato y cols realizaron un estudio para evaluar la eficacia del ejercicio físico moderado sobre los marcadores de respuesta inmunitaria y la inflamación en los pacientes infectados por el VIH (196). En este estudio incluyeron a 35 pacientes, sedentarios y en tratamiento antirretroviral y los dividieron en dos grupos que realizaron un protocolo de 12 semanas de entrenamiento consistente en caminar a paso ligero

durante 60 minutos tres días en semana. Uno de los grupos realizaba, además un circuito de entrenamiento de 30 minutos adicional. Se midieron de forma basal y a la semana 12 variables antropométricas de los pacientes, perfil glucémico y lipídico en sangre, PCR ultrasensible, IL-6, dímero D, IL-18, sCD14 y expresión de CD38+ y HLA-DR+ en células T-CD4+ y células T-CD8+. En la semana 12 se observaron mejorías significativas en los parámetros antropométricos y en los perfiles metabólicos de ambos grupos de pacientes, así como de marcadores de respuesta inmunitaria, objetivándose disminución de la PCR ultrasensible, CD8+/CD38+/HLA-DR+ en ambos grupos de entrenamiento mientras que en la IL-6 y en el dímero D en el grupo que salía a caminar solamente. De esta forma, los autores llegaron a la conclusión de que la marcha ligera, con o sin ejercicio más intenso sobreañadido podría mejorar el perfil lipídico y los marcadores de respuesta inmunitaria en los pacientes con infección crónica por VIH+.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Pese a que la frecuencia de demencia asociada a sida ha disminuido enormemente desde la introducción de la terapia antirretroviral, siguen existiendo formas menores de deterioro cognitivo que son cada vez más frecuentes y pueden mermar la calidad de vida de los pacientes con infección por VIH. Estas formas menores a veces no son percibidas por los profesionales como relevantes, pero tienen grandes implicaciones en la vida diaria de los pacientes pues en muchos casos afectan aspectos tan importantes como la toma de la medicación o el desarrollo de su actividad laboral. Por este motivo, creemos que es importante tomar conciencia de este problema y reconocerlo de forma precoz con pruebas sencillas, ágiles y fáciles de implementar en la consulta médica.

Si bien es importante conocer este problema, de igual modo, es fundamental conocer los factores que pueden influir en el desarrollo del mismo. Así encontramos factores inherentes al paciente (antecedentes familiares, antecedentes personales de abuso de sustancias, de patologías previas o de toma de determinados medicamentos, antecedentes demográficos...) y factores relacionados con el propio virus (duración de la infección, carga viral, nadir de linfocitos T CD4, activación inmunitaria, tratamiento antirretroviral...). Últimamente está adquiriendo elevada importancia el concepto de actividad inmunitaria persistente, según la cual, los procesos inflamatorios se mantienen incluso después de haberse iniciado el tratamiento antirretroviral siendo de gran relevancia en el desarrollo del deterioro cognitivo asociado a VIH. Es preciso conocer y detectar estos factores en nuestros pacientes para intentar predecir quiénes de ellos se encuentran ante un mayor riesgo de padecer deterioro y poder así establecer protocolos encaminados a prevenirlo.

Por otro lado es importante también conocer las características clínicas del deterioro cognitivo asociado al VIH para poder establecer una sospecha diagnóstica ante una queja emitida por un paciente en la consulta o ante una observación clínica que se pueda hacer durante sus revisiones rutinarias. En este sentido, es igualmente importante conocer las herramientas de cribado disponibles para poder evaluar brevemente al paciente en la consulta en caso de sospecha de deterioro y en caso de que resulten

patológicas, remitir al paciente a la consulta de Neuropsicología clínica para completar el estudio cognitivo.

Pese a que no hay ningún medicamento aprobado para tratamiento del deterioro cognitivo asociado a VIH, en el caso de que el estudio cognitivo resultara patológico, existen otras intervenciones que podrían llevarse a cabo con estos pacientes y es necesario conocerlas para intentar minimizar el impacto que estas alteraciones puedan tener sobre nuestros pacientes.

Por todas estas razones creemos que es importante evaluar el estado cognitivo de los pacientes de nuestra consulta y determinar la utilidad de herramientas de cribado que sean fáciles de implementar. Así como evaluar cuáles son los dominios cognitivos más afectados y analizar los factores de riesgo asociados a ellos que nos puedan ilustrar sobre posibles cambios y actitudes que podamos aplicar con el objetivo de conseguir una mejora cognitiva en nuestros pacientes o por lo menos un enlentecimiento del deterioro.

3. HIPÓTESIS

La prevalencia de deterioro cognitivo estudiada mediante la prueba de cribado MoCA en los pacientes VIH de nuestra población es elevada. El deterioro cognitivo asociado a VIH es un problema prevalente en nuestra población.

El MoCA es un método de cribado válido para evaluar la presencia de deterioro cognitivo en los pacientes VIH+ de nuestra población y tiene una mayor sensibilidad y valor predictivo positivo que el Minimental (MMSE).

Existen factores de riesgo de deterioro cognitivo modificables en nuestra población por lo que se podría prevenir la aparición del deterioro y/o frenar el avance del mismo en caso de que se haya instaurado.

La inmunoactivación persistente que presentan los pacientes con infección por el VIH a pesar de recibir tratamiento antirretroviral es un factor determinante asociado al deterioro cognitivo. Por otro lado, la translocación bacteriana se asocia con una mayor actividad inflamatoria y, por tanto, mayor probabilidad de deterioro.

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la prevalencia de deterioro cognitivo evaluado mediante la prueba de cribado MoCA en pacientes con infección por VIH menores de 60 años que reciben tratamiento antirretroviral (TAR) de la consulta de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Estudiar la capacidad discriminativa de MoCA y MMSE para HAND mediante la elaboración de curvas ROC y área bajo la curva.
2. Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos y proporción de falsos positivos y negativos del MoCA y del MMSE como pruebas de cribado de deterioro cognitivo en los pacientes con infección por VIH y compararlos entre sí.
3. Evaluar el mejor punto de corte de MoCA para predecir HAND.
4. Determinar la capacidad discriminativa de MoCA y MMSE para la alteración de cada uno de los dominios mediante elaboración de curvas ROC y área bajo la curva. Así como determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos y proporción de falsos positivos y negativos.
5. Determinar qué factores de riesgo se encuentran asociados con HAND en los pacientes con infección por VIH.
6. Estudiar la prevalencia de las alteraciones de cada uno de los dominios cognitivos en los pacientes con HAND y qué factores de riesgo se asocian a cada una de estas alteraciones.
7. Estudiar la asociación entre la presencia de ADN bacteriano en el suero de los pacientes, la inmunoadactivación celular y la existencia de deterioro cognitivo.

8. Evaluar si la inmunoactivación celular y la translocación bacteriana están elevados en los factores asociados a deterioro cognitivo.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO

Se trata de un estudio observacional transversal con componentes analíticos llevado a cabo en el Hospital Universitario Reina Sofía (Murcia).

5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

Un total de 110 pacientes VIH+ fueron incluidos en el estudio aunque finalmente lo completó un total de 98 pacientes por diversos motivos: 2 pacientes fallecieron antes de completar el estudio, 8 pacientes no quisieron continuar y 2 pacientes no se pudieron localizar después para completarlo. De los 98 pacientes, uno falleció aunque había completado la mayor parte del estudio por lo que se ha incluido en el estudio.

5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ❖ Pacientes entre 20 y 60 años diagnosticados de VIH+ por técnicas de W-B y Elisa que reciben TAR estable al menos durante 6 meses.
- ❖ Con capacidad para leer y escribir

5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ❖ Pacientes con enfermedad psiquiátrica lo suficientemente grave como para alterar las pruebas cognitivas (esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor)
- ❖ Pacientes con patología médica susceptible de provocar deterioro cognitivo: hipo o hipertiroidismo no compensado, insuficiencia hepática o renal graves, apnea del sueño no tratada, insuficiencia respiratoria o cardíaca grave.
- ❖ Patología neurológica o neuroquirúrgica que sea responsable de déficit cognitivo como tumor cerebral, encefalitis reciente, hidrocefalia, ictus previos con secuelas neuropsicológicas.
- ❖ Pacientes que no reciben TAR

5.5. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

El estudio fue llevado a cabo en la consulta de Infecciosas del Hospital Reina Sofía de Murcia, entre Marzo de 2015 y Enero de 2017.

Para cumplir el objetivo principal, es decir determinar cuál es la prevalencia de alteración de la prueba de cribado MoCA, se seleccionaron a los pacientes mediante la realización de un muestreo aleatorio sistemático. Teniendo en cuenta que en la consulta de Enfermedades Infecciosas del Hospital Reina Sofía hay 450 pacientes en tratamiento antirretroviral y se precisan unos 100 pacientes para completar el estudio. Se eligieron 1 paciente de cada 4 que acudían a la consulta ($k=N/n$, es decir, $4,5=450/100$).

Para cumplir los objetivos secundarios del estudio, es decir determinar la capacidad discriminativa del MoCA y MMSE para HAND y evaluar los factores asociados con la presencia de HAND se eligieron un subgrupo de pacientes estratificados por la presencia de alteración en la prueba MoCA en una relación 2:1.

A los pacientes que acudían a la consulta y cumplían criterios de inclusión se les ofrecía participar en el estudio y aquellos que accedían a participar, se completaba un cuestionario en el que se recogieron las siguientes variables:

❖ Variables demográficas:

- Edad
- Género
- Nacionalidad
- Vía de transmisión del virus
- Nivel educativo, dividido en estudios básicos (lectura y escritura), primarios (pacientes que habían finalizado el colegio) medios (pacientes que habían terminado el instituto o no lo habían terminado, pero habían realizado algún módulo y pacientes que habían iniciado una carrera universitaria pero no la habían concluido) o superiores (pacientes con estudios universitarios).
- Ejercicio físico diario según el tiempo que dedicaran a cualquier actividad física (<1 hora, 1-2 horas; >2 horas). Finalmente, se categorizó en sedentarios o ejercicio leve (<1 hora) y ejercicio moderado-intenso (más de 1 hora)
- Actividad intelectual diaria: en este apartado se incluía cualquier actividad que requiriese de un proceso mental complejo, como lectura, realización de

crucigramas o actividades que tuviesen que ver con la profesión de los pacientes (estudiantes, profesores...). Se dividió según el tiempo dedicado a estas actividades en <1 hora, entre 1 y 2 horas o más de 2 horas diarias.

❖ **Variables antropométricas:** Se recogía el peso del paciente y la talla, se le realizaba medida de la TA y de la frecuencia cardíaca (FA) y se valoraba la presencia de lipoatrofia o lipodistrofia.

❖ **Antecedentes personales:**

- Presencia o ausencia de Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM) o Dislipemia (DLP) y tiempo de evolución de las mismas
- Tabaquismo: calculado con el número de paquetes/año
- Alcohol: calculado según el número de gramos de alcohol al día.
- Consumo de sustancias tóxicas (de cocaína en los últimos 6 meses o de heroína alguna vez a lo largo de su vida).
- Enfermedad psiquiátrica previa (depresión/esquizofrenia) que haya requerido seguimiento y tratamiento por un especialista
- Existencia de traumatismo craneoencefálico previo con pérdida de conciencia acompañante.

❖ **Antecedentes familiares:**

- Antecedentes de Enfermedad de Alzheimer o de cualquier otro tipo de demencia en algún miembro de su familia de primer o segundo grado
- Antecedentes retraso mental en cualquier miembro de su familia de primer o de segundo grado.
- Antecedentes de cardiopatía isquémica en familiares de primer grado jóvenes (< 50 años).

❖ **Quejas subjetivas de alteración de memoria:** A todos los pacientes se les preguntaba si habían notado síntomas relacionados con falta de atención, concentración o memoria y se anotaban las contestaciones que dieron. Los que no notaban síntomas o los que decían que sus problemas eran de toda la vida fueron clasificados como “sin síntomas”, los que tenían síntomas que no les interferían en sus actividades diarias fueron clasificados como “con síntomas leves” y los que

tenían síntomas que les dificultaban para la realización de sus actividades diarias fueron clasificados como “síntomas graves”.

5.6. PROCEDIMIENTO

Una vez realizado todo esto, a todos los pacientes, independientemente de las quejas cognitivas se les realizaba una prueba de cribado para deterioro cognitivo. En nuestro estudio se eligió el “*Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA)*” como prueba de cribado (ver en apartado de pruebas realizadas). Aquellos pacientes que obtuvieron una puntuación de **26 o superior** fueron considerados “sin deterioro” y los pacientes con una puntuación **inferior a 26**, fueron considerados pacientes con posible deterioro cognitivo o patológico, por lo que se les citó posteriormente para realizar una evaluación cognitiva completa. Aquellos pacientes con nivel educativo de menos de 12 años, se les añadió un punto al total del MoCA obtenido siendo esta puntuación final la que se tuvo en cuenta para distribuirlos en los grupos. Aquellos pacientes con MoCA alterado realizaron un estudio neuropsicológico completo utilizando una batería neuropsicológica compuesta de pruebas que evaluaban los 7 dominios cognitivos obligados en los pacientes VIH+ y en el que además se valoró la capacidad visuoespacial (no obligatoria, aunque sí aconsejable) aunque no se utilizó para el análisis estadístico posteriormente.

Las pruebas utilizadas fueron: para la **atención/memoria de trabajo**, la prueba de dígitos y la de letras y números del WAISS-III; para la **velocidad de procesamiento de la información**, el “*Trail Making Test A (TMT-A)*”, el “*Symbol Digit Modalities Test (SDMT)*” y el “*Stroop Test*” de lectura; Para la **memoria/aprendizaje** se usó la lista de palabras de la WMS-III. Para las **funciones ejecutivas y abstracción** el “*Stroop test*”, el TMT-B, el “*Wisconsin Card Sorting Test*”, la prueba de matrices y semejanzas. Para la **fluidez verbal**, el P/M/R para la fluencia fonética y la prueba de fluencia de animales (para la evocación semántica). Para las **habilidades motoras**, se administraron el Purdue Pegboard y el Grooved Pegboard. Para las **habilidades visuconstructivas** se utilizaron la prueba de matrices y la de los cubos de la WAISS-III.

En todos los pacientes del estudio se evaluó la presencia de *depresión* y *ansiedad*, además de realizarles un cuestionario para la valoración de las *actividades instrumentales de la vida diaria*.

- Para la valoración de la depresión se utilizó la prueba de Beck que se trata de un cuestionario autoadministrado de 21 ítems, cada uno de los cuales consta de 4 opciones. Los pacientes deben elegir de entre esas 4 opciones la que más se ajusta a su situación actual. Las correcciones se realizan en base a la siguiente equivalencia: opción a: 0 puntos; opción b: 1 punto; opción c: 3 puntos y opción d: 4 puntos. Una puntuación total de entre 0-10 puntos es considerada normal; entre 11-16 puntos se considera trastorno emocional ligero; entre 17-20 puntos depresión clínica borderline; entre 21-30 puntos depresión moderada; 31-40 puntos depresión severa y > 40 puntos depresión extrema.
- Para la valoración de la ansiedad, se utilizó la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HAD). Esta escala consta de 14 ítems divididos en dos subescalas (una de ansiedad y otra de depresión, con 7 cada una). Cada uno de los ítems tiene 4 posibles respuestas que van puntuadas entre 0 (mínimo) y 3 (máximo). El paciente debe elegir de entre esas 4 respuestas la que más se adapte a su situación actual. La corrección se realiza sumando las puntuaciones para cada una de las respuestas en cada una de las dos subescalas. Para la valoración, se considera que una puntuación total entre 0 y 7 no indica caso, entre 8 y 10 sería un caso dudoso y las puntuaciones superiores a 11 son, probablemente, casos en cada una de las subescalas.
- Las actividades de vida diaria fueron valoradas con el cuestionario de Lawton y Brodie, autoadministrado al paciente. Este cuestionario valora para 8 actividades instrumentales de la vida diaria, la capacidad de los pacientes para realizarlas por sí mismos o bien si necesitan algún tipo de ayuda para ellas. Se tiene en cuenta la capacidad para usar el teléfono, hacer la compra, preparar la comida, lavado de la ropa, cuidado de la casa, uso de medios de transporte, capacidad para controlar la medicación y las finanzas. Se puntúa entre 0 y 1 punto para cada una de las actividades siendo el máximo de 8 y el mínimo de 0. Dado que muchas de las actividades valoradas en este cuestionario son realizadas

principalmente por mujeres, las puntuaciones en este varían según el sexo, siendo en mujeres: 0-1 (dependencia total), 2-3 (dependencia grave), 4-5 (dependencia moderada); 6-7 (dependencia leve) y 8 (autónoma). En hombres se considerarían las puntuaciones como: 0 (dependencia total), 1 (dependencia grave), 2-3 (dependencia moderada), 4 (dependencia leve) y 5 (autónomo).

Una vez realizada la prueba de cribado, a todos los pacientes se les solicitó una **analítica sanguínea** valorando: glucosa, bilirrubina, colesterol total y sus fracciones colesterol LDL y colesterol HDL, triglicéridos, enzimas hepáticas, proteína C reactiva (PCR), ácido úrico, urea y creatinina, calcio, fósforo, filtrado glomerular, vitamina B12, ácido fólico, hierro, ferritina, hormonas tiroideas, insulina, dímero D, hemograma completo, estudio de función renal (microalbuminuria, cociente albúmina/creatinina y proteína/creatinina en orina), poblaciones linfocitarias y carga viral.

Por otro lado, se recogieron de la **historia clínica** los siguientes datos de los pacientes en relación a la infección por el VIH: a) Fecha de diagnóstico; b) estadio VIH al inicio; c) peor estadio presentado; d) nadir de CD4+; e) Tiempo en tratamiento; f) Antecedente de uso de inhibidores de la proteasa; g) Tratamiento actual

Además, en la consulta se le realizó una **ecografía carotídea** para medir el grosor de íntima-media. Este grosor se midió a nivel del bulbo carotídeo, izquierdo y derecho (tomando tres medidas y realizando la media aritmética de las tres) y en carótida común a 1 cm del bulbo realizando las medidas de igual forma con el ecógrafo SonoSite micro Maxx HFL38/13-6MHz.

A un subgrupo de 24 pacientes con MoCA normal y a otro subgrupo de pacientes con MoCA alterado se les extrajo además muestra de suero para realizar un análisis de **ADN bacteriano** así como de **marcadores de respuesta inmunitaria**. A estos pacientes con MoCA normal, también se completó el estudio cognitivo realizándose la evaluación neuropsicológica completa.

Las muestras de ADN bacteriano fueron analizadas en el laboratorio situado en el Centro Dermatológico Estético de Alicante. El ADN fue extraído con el QIAAMP DNA MINI KIT de Qiagen y amplificado posteriormente mediante PCR (Reacción en cadena de la

polimerasa). Las muestras se migraron por electroforesis y finalmente fueron observadas mediante una lámpara de UV. La migración de las muestras se comparó con los controles positivo y negativo.

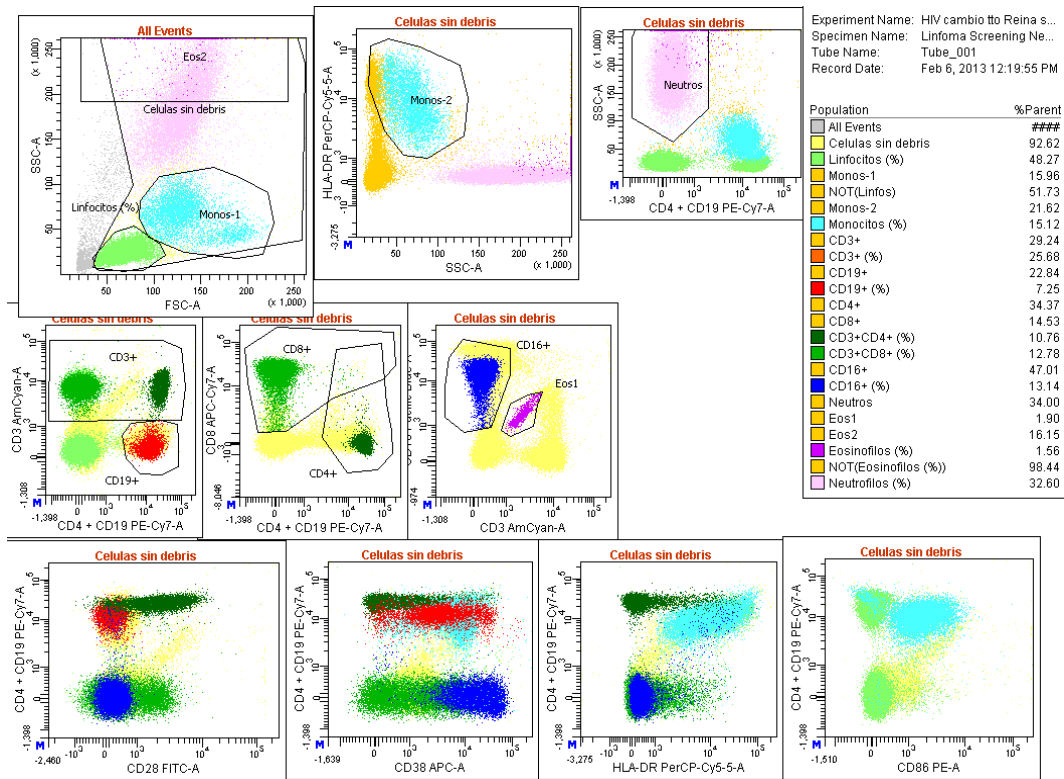
Los marcadores de respuesta inmunitaria se analizaron en el laboratorio de Inmunología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca en FACSCanto-II que dispone de 2 unidades, por lo que en caso de incidencia, siempre se han podido procesar las muestras en el otro equipo. Allí, se ha realizado una citometría de multifuorescencia con un tubo de 8 colores y un total de 9 marcadores lo que ha permitido el estudio de los 9 marcadores de manera simultánea, y por tanto ver la expresión de cualquiera de ellos en función del resto de marcadores.

TABLA 8: MARCADORES DE RESPUESTA INMUNITARIA ANALIZADOS

Fluorocromo	Marcador
FITC	CD28
PE	CD86
PerCP	HLA-DR
PE-Cy7	CD4 y CD19
APC	CD38
APC-Cy7	CD8
PacBlue	CD16

Como se puede apreciar en la **Ilustración 4** hemos realizado una prueba de tinción con el panel propuesto y se ven todos los marcadores perfectamente.

ILUSTRACIÓN 4: TINCIÓN MARCADORES DE RESPUESTA INMUNITARIA



Con este marcaje, se monitorizará:

- La expresión de los marcadores de activación **CD38** y **DR**, tanto en linfocitos T CD4+ y CD8+, como en monocitos (DR+SSCintermedio), linfocitos B (CD19+) y NKs (CD16+).
- Además, se ha investigado la expresión de **CD86** en monocitos, cuya expresión se ve alterada en la infección de CMV (198) y también en la de HIV (199). La expresión de CD86 igualmente se ha realizado sobre linfocitos B y T.
- Por otro lado, se ha estudiado la población T reguladora CD8+CD28- (198).

Los marcadores de respuesta inmunitaria analizados en nuestro estudio han sido los recogidos en la **Tabla 9**.

TABLA 9: PARÁMETROS DE RESPUESTA INMUNITARIA MONITORIZADOS

MARCADORES DE RESPUESTA INMUNITARIA MONITORIZADOS	
Subpoblaciones linfocitarias	
% CD3+	Linfocitos T
% CD4+	Linfocitos Th
% CD8+	Linfocitos Tc
% CD16+CD3-CD19-	Natural Killers
% CD19+	Linfocitos B
% CD19+CD38+++	Plasmocitos
% CD3+CD4+CD28+	Linfocitos Th CD28+
% CD3+CD4+CD28-	Linfocitos Th CD28-
% CD3+CD8+CD28+	Linfocitos Tc CD28+, células efectoras
% CD3+CD8+CD28-	Linfocitos Th CD28-, potenciales reguladoras
Marcadores de activación DR, CD38 y CD86 en las subpoblaciones linfocitarias	
% CD4+DR+	Linfocitos Th activados DR+
% CD8+DR+	Linfocitos Tc activados DR+
% CD16+DR+	Natural Killers activados DR+
% CD3+CD8+CD28+DR+	Linfocitos Tc CD28+ efectores, activadas DR+
% CD3+CD8+CD28-DR+	Linfocitos Th CD28- reguladores, activadas DR+
% CD4+CD38+	Linfocitos Th activados CD38+
% CD8+CD38+	Linfocitos Tc activados CD38+
% CD16+CD38+	Natural Killers activados CD38+
% CD3+CD8+CD28+CD38+	Linfocitos Tc CD28+ efectores, activadas CD38+
% CD3+CD8+CD28-CD38+	Linfocitos Th CD28- reguladores, activadas CD38+
% CD19+CD38+	Linfocitos B activados CD38+
% CD4+CD86+	Linfocitos Th activados CD86+
% CD8+CD86+	Linfocitos Tc activados CD86+

MARCADORES DE RESPUESTA INMUNITARIA MONITORIZADOS

% CD16+CD86+	Natural Killers activados CD86+
% CD3+CD8+CD28+CD86+	Linfocitos Tc CD28+ efectores, activadas CD86+
% CD3+CD8+CD28-CD86+	Linfocitos Th CD28- reguladores, activadas CD86+
% CD19+CD86+	Linfocitos B activados CD86+

Nivel de expresión de marcadores de activación sobre diferentes subpoblación de linfocitos (IMF)

IMF de DR en linfocitos CD3+CD4+ (Th)	Nivel de expresión de HLA-DR en linfocitos Th
IMF de DR en linfocitos CD3+CD8+ (Tc)	Nivel de expresión de HLA-DR en linfocitos Tc
IMF de DR en linfocitos CD16+CD3-CD19- (NKs)	Nivel de expresión de HLA-DR en NKs
IMF de DR en linfocitos CD19+ (linfos B)	Nivel de expresión de HLA-DR en linfocitos B
IMF de CD38 en linfocitos CD3+CD4+ (Th)	Nivel de expresión de CD38 en linfocitos Th
IMF de CD38 en linfocitos CD3+CD8+ (Tc)	Nivel de expresión de CD38 en linfocitos Tc
IMF de CD38 en linfocitos CD16+CD3-CD19- (NKs)	Nivel de expresión de CD38 en NKs
IMF de CD38 en linfocitos CD19+ (linfocitos B)	Nivel de expresión de CD38 en linfocitos B

Marcadores de activación CD86, DR y CD38 en monocitos

IMF de CD86 en monocitos	Nivel de expresión de CD86 en monocitos
IMF de CD38 en monocitos	Nivel de expresión de CD38 en monocitos
IMF de DR en monocitos	Nivel de expresión de HLA-DR en monocitos

5.7. PRUEBAS COGNITIVAS REALIZADAS A LOS PACIENTES Y FORMA DE EVALUARLOS

5.7.1. PRUEBA DE CRIBADO: MOCA TEST

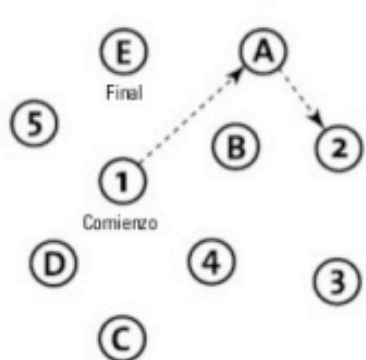
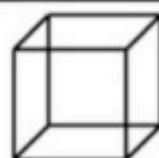

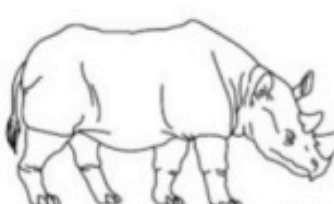
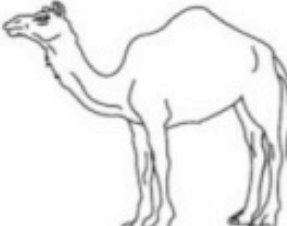
Esta prueba (200) fue diseñado para evaluar las disfunciones cognitivas leves en pacientes no infectados por el VIH+. Este instrumento examina las siguientes habilidades: atención, concentración, funciones ejecutivas (incluyendo la capacidad de abstracción), memoria, lenguaje, capacidad visuoespacial, cálculo y orientación. El tiempo de administración requerido es de aproximadamente diez minutos. La puntuación máxima es de 30 puntos considerando normal puntuaciones iguales o superiores a 26. Se añade un punto a la puntuación total si el paciente ha realizado 12 años o menos de estudios.

La prueba consta de los siguientes apartados:

1) Alternancia conceptual (Trail Making Test parte B). Esta prueba valora las funciones ejecutivas.

El examinador da las instrucciones siguientes al paciente, indicando el lugar adecuado en la hoja: “Me gustaría que dibuje una línea alternando entre cifras y letras, respetando el orden numérico y el orden alfabético. Comience aquí (se señala el 1) y dibuje una línea hacia la letra A, y a continuación hacia el 2, etc. Termine aquí (se señala la E). Se puntúa asignando un punto si el paciente realiza la siguiente secuencia: 1 – A – 2 – B – 3 – C – 4 – D – 5 – E. Se asigna CERO si la persona no corrige inmediatamente un error cualquiera que este sea.

ILUSTRACIÓN 5: MOCA TEST

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

2) Capacidades visuoconstructivas

- **Cubo:** El examinador da las siguientes instrucciones señalando el cubo: “Me gustaría que copie este dibujo de la manera más precisa posible”. Se puntúa asignando un punto si el dibujo se realiza correctamente. Se considera correcto si se respetan todos los criterios siguientes: 1) el dibujo debe ser tridimensional; 2) Todas las líneas están presentes; 3) No se añaden líneas; 4) Las líneas son relativamente paralelas y aproximadamente de la misma longitud (los prismas rectangulares son aceptables) . Se asignará CERO si no se han respetado TODOS los criterios anteriores.

- **Reloj:** Señalando el espacio adecuado, el examinador da las siguientes instrucciones: “Ahora me gustaría que dibuje un reloj, que incluya todos los números, y que marque las 11 y 10”. Se asigna un punto por cada uno de los tres criterios siguientes:
 - **Contorno (1 punto):** El contorno debe ser un círculo con poca deformación. (p.ej. una leve deformación al cerrar el círculo)

 - **Números (1 punto):** Todos los números deben estar presentes, sin añadir ninguno; los números deben seguir el orden correcto y estar bien colocados; se aceptarán los números romanos, así como los números colocados fuera del contorno.

 - **Agujas (1 punto):** Las dos agujas deben indicar la hora correcta; la aguja de las horas debe ser claramente más pequeña que la aguja de los minutos. El punto de unión de las agujas debe estar cerca del centro del reloj.

 - No se asignan puntos si no se han respetado los criterios anteriores.

3) **Denominación:**

El examinador pide a la persona nombre cada uno de los animales, de izquierda a derecha. Se asignará un punto por la identificación correcta de cada uno de los dibujos: (1) camello o dromedario (2) león (3) rinoceronte.

4) **Memoria:**

El examinador lee una lista de 5 palabras a un ritmo de una palabra por segundo (en la versión del MoCA administrada son “rostro”, “seda” “iglesia”, “clavel” y “rojo”) después de haber dado al paciente las siguientes instrucciones: “Ésta es una prueba de memoria. Le voy a leer una lista de palabras que debe recordar. Escuche con atención y, cuando yo termine, me gustaría que me diga todas las palabras que pueda recordar, en el orden que desee”. El examinador lee la lista de palabras una primera vez y marca con una cruz en el espacio reservado a dicho efecto, todas las palabras que el paciente repita.

Cuando el paciente termine (se haya acordado de todas las palabras) o cuando no pueda acordarse de más palabras, el examinador vuelve a leer la lista de palabras después de dar las siguientes instrucciones: “Ahora le voy a leer la misma lista de palabras una vez más. Intente acordarse del mayor número posible de palabras, incluyendo las que repitió en la primera ronda”. El examinador marca con una cruz en el espacio reservado a dicho efecto, todas las palabras que el paciente repita la segunda vez. Al final del segundo intento, el examinador informa al paciente que deberá recordar estas palabras, ya que tendrá que repetirlas más tarde, al final de la prueba. Esta sección no tiene puntuación.

5) **Atención:**

Para evaluar la atención se administran dos pruebas de secuencia numérica, una de ellas directa y la otra inversa:

- ***Secuencia numérica:*** El examinador da al paciente las siguientes instrucciones: “Le voy a leer una serie de números, y cuando haya terminado, me gustaría que

repita estos números en el mismo orden en el que yo los he dicho”. A continuación, se lee la secuencia de cinco números a un ritmo de uno por segundo.

- **Secuencia numérica inversa:** En este caso se le dice al paciente: “Le voy a leer una serie de números, y cuando haya terminado, me gustaría que repita los números en el orden inverso al que yo los he dado”. A continuación se lee una secuencia de 3 cifras a un ritmo de una por segundo: 7-4-2- (el orden exacto de la secuencia inversa es 2-4-7). Para la puntuación se asigna un punto por cada una de las secuencias repetidas correctamente.

- **Concentración:** El examinador lee una serie de letras a un ritmo de una por segundo, luego de haber dado las instrucciones siguientes: “Voy a leerle una serie de letras. Cada vez que diga la letra ‘A’, dé un golpecito con la mano. Cuando diga una letra que no sea la A, no dé ningún golpecito”. Para la puntuación se permite que el paciente pueda cometer un error. No se asigna ningún punto si se comete más de un error.

- **Substracción en secuencia de 7:** El examinador da las instrucciones siguientes: “Ahora me gustaría que calcule 100 menos 7, y así sucesivamente: continúe restando 7 a la cifra de su respuesta anterior, hasta que le pida que pare”. El examinador puede repetir las instrucciones una vez más si lo considera necesario. Esta prueba obtiene tres puntos en total. No se asigna ningún punto si ninguna substracción es correcta. *1 punto* por 1 substracción correcta. *2 puntos* por 2 o 3 substracciones correctas. *3 puntos* por 4 o 5 substracciones correctas. Cada substracción se evalúa individualmente. Si el paciente comete un error en la substracción y da una cifra errónea, pero subtrae 7 correctamente de dicha cifra errónea, se asignan puntos, por ejemplo, $100 - 7 = 92 - 85 - 78 - 71 - 64$. “92” es incorrecto, pero todos los números siguientes son correctos. Dado que se trata de 4 respuestas correctas, se otorgaría una puntuación de tres puntos.

- **Repetición de frases:** El examinador da las instrucciones siguientes: “Ahora le voy a leer una frase y me gustaría que la repitiera a continuación: “El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala”. Acto seguido, el examinador dice: “Ahora le voy a leer una segunda frase y usted la va a repetir a

continuación: “Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida”. Por la puntuación se asigna un punto por cada frase repetida correctamente. La repetición debe ser exacta. El examinador debe prestar atención a los errores de omisión, sustitución o adición. Esta prueba evalúa también la memoria de trabajo.

6) **Fluidez verbal:**

El examinador da las instrucciones siguientes: “Me gustaría que me diga el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra que le diga. Puede decir cualquier tipo de palabra, excepto nombres propios, números, conjugaciones verbales (p. ej. ‘meto’, ‘metes’, ‘mete’) y palabras de la misma familia (p.ej. ‘manzana’, ‘manzano’). Le pediré que pare al minuto. ¿Está preparado? Ahora, diga el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra “P”. Se asigna un punto si el paciente dice 11 palabras o más en un minuto.

7) **Similitudes. Abstracción:**

El examinador pide al paciente que le diga qué tienen en común dos objetos que le presenta. Se comienza con el ejemplo de la manzana y la naranja buscando que el paciente diga que son frutas: “¿En qué se parecen una manzana y una naranja?” Si el paciente ofrece una respuesta no correcta, el examinador lo repite sólo una vez más: “Dígame en qué otro aspecto se parecen una manzana y una naranja”. Si el paciente no da la respuesta adecuada se le ayuda diciendo: “Sí, y también en que las dos son frutas”. No dé otras instrucciones o explicaciones. Después la prueba de ensayo, el examinador pregunta: “Ahora dígame en qué se parecen un tren y una bicicleta” “¿y un reloj y una regla?”. No se dan instrucciones o pistas suplementarias. Puntuación: Se asigna un punto por cada pareja contestada correctamente aceptando como respuestas: para tren/bicicleta: medios de transporte, medios de locomoción, para viajar; y para regla/reloj: instrumentos de medición, para medir. Respuestas **no** aceptables: para tren/bicicleta – tienen ruedas, ruedan; y para regla/reloj: tienen números.

8) Recuerdo diferido

El examinador da las siguientes instrucciones: “Antes le leí una serie de palabras y le pedí que las recordase. Dígame ahora todas las palabras de las que se acuerde”. El examinador marca las palabras que el paciente recuerde sin necesidad de pistas, por medio de una cruz en el espacio reservado a dicho efecto. Se asigna un punto por cada una de las palabras recordadas espontáneamente, sin pistas. Para las palabras de las que el paciente *no se acuerde espontáneamente*, el examinador proporciona pistas de categoría (semántica). Luego, para las palabras de las que la persona no se acuerda a pesar de las pistas semánticas, el examinador ofrece una selección de respuestas posibles y el paciente debe identificar la palabra adecuada. A continuación, se presentan las pistas para cada una de las palabras:

ROSTRO: <u>pista de categoría</u> : parte del cuerpo <u>elección múltiple</u> : nariz, rostro, mano
SEDA: <u>pista de categoría</u> : tela <u>elección múltiple</u> : lana, algodón, seda
IGLESIA: <u>pista de categoría</u> : edificio <u>elección múltiple</u> : iglesia, escuela, hospital
CLAVEL: <u>pista de categoría</u> : flor <u>elección múltiple</u> : rosa, clavel, tulipán
ROJO: <u>pista de categoría</u> : color <u>elección múltiple</u> : rojo, azul, verde

No se asignan puntos por las palabras recordadas con pistas. Marcar con una cruz (✓), en el espacio adecuado, las palabras que se hayan dado a partir de una pista (de categoría o de elección múltiple). El proporcionar pistas ofrece información clínica sobre la naturaleza de las dificultades mnésicas. Cuando se trata de dificultades de recuperación de la información, el desempeño puede mejorarse gracias a las pistas. En el caso de dificultades de codificación, las pistas no mejoran el desempeño.

9) Orientación:

El examinador da las siguientes instrucciones: “Dígame en qué día estamos hoy”. Si el paciente ofrece una respuesta incompleta, el examinador dice: “Dígame el año, el mes, el día del mes (fecha) y el día de la semana”. A continuación, el examinador

pregunta: “Dígame cómo se llama el lugar donde estamos ahora y en qué localidad nos encontramos”. Se asigna un punto por cada una de las respuestas correctas.

5.7.2. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA COMPLETA

La exploración neuropsicológica completa se realizó en todos los pacientes con una puntuación de MoCA inferior a 26, así como en el subgrupo de pacientes con MoCA normal que participaron en el subestudio de ADN bacteriano y marcadores de respuesta inmunitaria para asegurar que cognitivamente eran sujetos normales. Las pruebas que componían la exploración neuropsicológica completa son detalladas a continuación:

5.7.2.1. Evaluación del estado cognitivo global: MMSE de Folstein

Se trata de una escala cognitiva breve para evaluar el estado cognitivo general del paciente (201). En nuestros pacientes se administró la versión de 30 puntos.

ILUSTRACIÓN 6: MINIMENTAL TEST FOLSTEIN

MINI-MENTAL STATUS EXAMINATION (MMSE) (FOLSTEIN et al., 1975, versión española de NORMACODEM, Blesa et al. 2001)	
ORIENTACION TEMPORAL	
¿En qué año estamos?	0 1
¿En qué estación del año estamos?	0 1
¿Qué día del mes es hoy?	0 1
¿Qué día de la semana es hoy?	0 1
¿En qué mes del año estamos?	0 1
	[]
ORIENTACION ESPACIAL	
¿En qué país estamos?	0 1
¿En qué provincia estamos?	0 1
¿En qué ciudad estamos?	0 1
¿Dónde estamos en este momento?	0 1
¿En qué piso/planta estamos?	0 1
	[]
FIJACIÓN/REPETICIÓN	
Nombrar 3 objetos a intervalos de 1 segundo: Bicicleta, cuchara, manzana. Dar 1 punto por cada respuesta correcta y repetir los nombres hasta que los aprenda.	0 1 2 3
ATENCIÓN Y CÁLCULO	
A. Series de 7. Restar de 100 de 7 en 7. Parar después de 5 respuestas.	
B. Deletrear al revés la palabra MUNDO.	
(Puntuar la mejor de las dos opciones)	0 1 2 3 4 5
MEMORIA/EVOCACIÓN	
Preguntar los nombres de los tres objetos (bicicleta, cuchara, manzana) Dar 1 punto por cada respuesta correcta	0 1 2 3
LENGUAJE Y PRAXIS CONSTRUCTIVA	
DENOMINACIÓN: Señalar un lápiz y un reloj. Hacer que el paciente los denomine Dar 1 punto por cada respuesta correcta	0 1 2
REPETICIÓN: Hacer que el paciente repita: NI SI, NI NO, NI PEROS	0 1
COMPRESIÓN: Hacer que el paciente siga tres órdenes: COJA ESTE PAPEL CON LA MANO DERECHA, DÓBLELO POR LA MITAD Y DÉJELO EN EL SUELO Dar 1 punto por cada sección de la orden hecha correctamente	0 1 2 3
LECTURA: El paciente tiene que leer y hacer lo siguiente: CIERRE LOS OJOS	0 1
ESCRITURA: Hacer que el paciente escriba una frase (sujeto, verbo y objeto). No puntuar las faltas de ortografía	0 1
DIBUJO: Hacer copiar el dibujo (dos pentágonos en intersección)	0 1
Puntuación TOTAL:	
Puntuación TOTAL (ajustada por edad y escolaridad según anexo 2):	

5.7.2.2. Evaluación de la memoria (aprendizaje/evocación): Lista de palabras de la Wechsler memory scale, tercera edición (WMD-III)

LISTA DE PALABRAS

Permite valorar la capacidad para aprender una lista de palabras mediante la repetición, así como la memoria a largo plazo, primero sin proporcionar ayuda al sujeto (es decir, por evocación libre) y, posteriormente, con ayuda (mediante una tarea de reconocimiento).

¿Cómo se aplica?

La aplicación se realiza de la siguiente manera: El examinador le dice al paciente: *“Voy a leerle una lista de palabras. Escuche atentamente. Cuando termine, le pediré que repita todas las palabras que recuerde. No importa el orden, sólo trate de recordar el mayor número de palabras posible.* El examinador lee la lista A de palabras, a razón de una palabra por segundo y medio aproximadamente. Cuando acaba de leer la lista se le pide al paciente: *“Ahora dígame todas las palabras que recuerde”.*

Este proceso se repite en los intentos 2, 3 y 4 diciendo: *“Voy a leer otra vez las mismas palabras y cuando termine quiero que repita de nuevo todas las palabras que recuerde, incluidas las que ya dijo antes. No importa el orden. Recuerde el mayor número de palabras que pueda”.* Para cada uno de los intentos se anotan todas las palabras que el paciente pueda recordar. Incluso si el paciente dice alguna palabra que no estaba en la lista, se anota en el espacio reservado para las intrusiones en el cuadernillo de anotaciones.

Cuando se terminan los cuatro intentos, se le dice al paciente: *“Ahora voy a leerle otra lista de palabras diferente y quiero ver cuantas palabras es capaz de recordar. ¿Está preparado?”.* Entonces se lee la lista B del cuadernillo de anotación de igual manera que antes, a razón de una palabra por segundo y medio aproximadamente. Al terminar se le pide al paciente que repita todas las palabras que recuerde de esa nueva lista de palabras. Se anotan las palabras en el cuadernillo de anotación.

ILUSTRACIÓN 7: LISTA DE PALABRAS (I)

Lista A	Respuestas intento 1	Respuestas intento 2	Respuestas intento 3	Respuestas intento 4
Diana				
Dedo				
Sol				
Cocodrilo				
Moneda				
Metro				
Estudiante				
Tráfico				
Pino				
Mar				
Brazo				
Hada				
Intrusiones				

Puntuación
intento 1
(máxima = 12)

+

Puntuación
intento 2
(máxima = 12)

+

Puntuación
intento 3
(máxima = 12)

+

Puntuación
intento 4
(máxima = 12)

Puntuación total
1º recuerdo
(máxima = 12)

=

Puntuación
total de Recuerdo
(máxima = 48)

A continuación, se pasa a valorar el **recuerdo a corto plazo** diciéndole al paciente: “¿Recuerda la primera lista de palabras que leímos 4 veces? Quiero que me diga todas las palabras que recuerde de esa lista”. En este momento no se le da ninguna pista al paciente y debe recordar espontáneamente el mayor número de palabras que pueda. Se anotan las respuestas que el paciente de y después se le dice: *Le he pedido que recuerde la primera lista de palabras que repetimos cuatro veces porque más tarde voy a pedirle que las recuerde de nuevo.*

Para la puntuación se totalizan las respuestas correctas (las que tienen las marcas) en cada intento, teniendo en cuenta que cada palabra recordada correctamente se puntúa una sola vez, es decir, las repeticiones de palabras correctas no se tienen en cuenta.

ILUSTRACIÓN 8: LISTA DE PALABRAS I (RECUERDO A CORTO PLAZO)

Lista B	Respuestas	Lista A (no leerla)	Respuestas a corto plazo
Perla		Diana	
Jardín		Dedo	
Corona		Sol	
Héroe		Cocodrilo	
Arena		Moneda	
Gato		Metro	
Rama		Estudiante	
Cocina		Tráfico	
Clavel		Pino	
Lago		Mar	
Gorila		Brazo	
Cárcel		Hada	
Intrusiones			

Puntuación lista B (máxima = 12)

Puntuación recuerdo a corto plazo (máxima = 12)

CÁLCULO CONTRASTE 1

PUNT. INTENTO 1 PUNT. LISTA B CONTRASTE 1 (ENTRE -12 Y +12)

- =

CÁLCULO DE PENDIENTE DE APRENDIZAJE

PUNT. INTENTO 4 PUNT. INTENTO 1 APRENDIZAJE (ENTRE -12 Y +12)

- =

CÁLCULO CONTRASTE 2

PUNT. INTENTO 4 PUNT. RECUERDO A CORTO PLAZO CONTRASTE 2 (ENTRE -12 Y +12)

- =

Para la valoración del **recuerdo a largo plazo**: Para valorar la retención verbal, transcurridos entre 25 y 35 minutos (mientras se han aplicado otras pruebas de la batería neuropsicológica que NO incluyan lenguaje), se le dirá al sujeto: “¿Recuerda la lista de palabras que le leí 4 veces anteriormente? Ahora quiero que me diga, una vez más, todas las palabras que recuerde de esa lista.”

Se marcará el lugar correspondiente a cada palabra recordada correctamente y se anotarán las intrusiones o falsas memorias, es decir, las respuestas que no correspondan a palabras de la lista leída. Se registrará un punto por cada respuesta correcta. Una vez nos aseguremos de que el sujeto no puede recordar más palabras, se procederá a la **tarea de reconocimiento**: Ahora voy a decirle algunas palabras. Escuche atentamente. Diga «sí» si la palabra estaba en la primera lista de palabras, la que repetí 4 veces. Diga «no» si la palabra es nueva y no estaba en esa lista. Si el sujeto no contesta nada, se le debe decir: Conteste lo que crea que es correcto, aunque no esté seguro/a.

ILUSTRACIÓN 9: LISTA DE PALABRAS II. RECUERDO A LARGO PLAZO

Lista A	Respuesta	Reconocimiento																																																																																																																																											
Diana		ANOTACIÓN: Marcar Sí o No. Puntuación: 0 ó 1 en cada elemento.																																																																																																																																											
Dedo		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Elemento</th> <th colspan="2">Anotación</th> <th colspan="2">Punt.</th> <th>Elemento</th> <th colspan="2">Anotación</th> <th colspan="2">Punt.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Revista</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>13. Sonrisa</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2. Moneda</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>14. Mar</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3. Mantel</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>15. Casa</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>4. Nido</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>16. Brazo</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>5. Tráfico</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>17. Estudiante</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>6. Doctor</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>18. Cena</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>7. Diana</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>19. Mano</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>8. Pino</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>20. Cocodrilo</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>9. Pueblo</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>21. Metro</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>10. Dedo</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>22. Lazo</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>11. Tienda</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>23. Sol</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>12. Hada</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>24. Hotel</td> <td>Sí</td> <td>No</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>										Elemento	Anotación		Punt.		Elemento	Anotación		Punt.		1. Revista	Sí	No	0	1	13. Sonrisa	Sí	No	0	1	2. Moneda	Sí	No	0	1	14. Mar	Sí	No	0	1	3. Mantel	Sí	No	0	1	15. Casa	Sí	No	0	1	4. Nido	Sí	No	0	1	16. Brazo	Sí	No	0	1	5. Tráfico	Sí	No	0	1	17. Estudiante	Sí	No	0	1	6. Doctor	Sí	No	0	1	18. Cena	Sí	No	0	1	7. Diana	Sí	No	0	1	19. Mano	Sí	No	0	1	8. Pino	Sí	No	0	1	20. Cocodrilo	Sí	No	0	1	9. Pueblo	Sí	No	0	1	21. Metro	Sí	No	0	1	10. Dedo	Sí	No	0	1	22. Lazo	Sí	No	0	1	11. Tienda	Sí	No	0	1	23. Sol	Sí	No	0	1	12. Hada	Sí	No	0	1	24. Hotel	Sí	No	0	1
Elemento	Anotación		Punt.		Elemento	Anotación		Punt.																																																																																																																																					
1. Revista	Sí	No	0	1	13. Sonrisa	Sí	No	0	1																																																																																																																																				
2. Moneda	Sí	No	0	1	14. Mar	Sí	No	0	1																																																																																																																																				
3. Mantel	Sí	No	0	1	15. Casa	Sí	No	0	1																																																																																																																																				
4. Nido	Sí	No	0	1	16. Brazo	Sí	No	0	1																																																																																																																																				
5. Tráfico	Sí	No	0	1	17. Estudiante	Sí	No	0	1																																																																																																																																				
6. Doctor	Sí	No	0	1	18. Cena	Sí	No	0	1																																																																																																																																				
7. Diana	Sí	No	0	1	19. Mano	Sí	No	0	1																																																																																																																																				
8. Pino	Sí	No	0	1	20. Cocodrilo	Sí	No	0	1																																																																																																																																				
9. Pueblo	Sí	No	0	1	21. Metro	Sí	No	0	1																																																																																																																																				
10. Dedo	Sí	No	0	1	22. Lazo	Sí	No	0	1																																																																																																																																				
11. Tienda	Sí	No	0	1	23. Sol	Sí	No	0	1																																																																																																																																				
12. Hada	Sí	No	0	1	24. Hotel	Sí	No	0	1																																																																																																																																				
Cocodrilo																																																																																																																																													
Moneda																																																																																																																																													
Metro																																																																																																																																													
Estudiante																																																																																																																																													
Tráfico																																																																																																																																													
Pino																																																																																																																																													
Mar																																																																																																																																													
Brazo																																																																																																																																													
Hada																																																																																																																																													
Intrusiones																																																																																																																																													

Puntuación total de Recuerdo (máxima = 12)

CÁLCULO DEL PORCENTAJE DE RETENCIÓN

: X 100 =

PUNT. RECUERDO LISTAS DE PALABRAS II (MÁXIMA = 12)
 PUNT. RECUERDO LISTAS DE PALABRAS I INTENTO 4 (MÁXIMA = 12)
 PORCENTAJE DE RETENCIÓN (0 a 100%)

Puntuación total de Reconocimiento (máxima = 24)

Las puntuaciones obtenidas en la Lista de Palabras de la WMS-III permiten valorar la capacidad de aprendizaje de una lista de 12 palabras mediante la repetición y, posteriormente, la memoria audio-verbal a largo plazo, primero sin proporcionar ayuda al sujeto (es decir, por evocación libre) y, posteriormente, con ayuda (mediante una tarea de reconocimiento). Así, los resultados obtenidos en esta prueba permiten discernir entre una afectación de memoria de tipo: a) disejecutivo: implicaría circuitos fronto-subcorticales, en la que aunque el sujeto no recuerde la información espontáneamente, probablemente por un déficit de organización de la información, con ayuda, es capaz de recordarla o se beneficia claramente, y b) hipocámpico: implicaría áreas hipocámpico-límbicas, en la que por más ayudas que se le proporcionen, el sujeto no será capaz de recordar aquella información porque no la ha almacenado y, por tanto, la ha olvidado. Mientras que el sujeto con un patrón de afectación de tipo disejecutivo podrá recuperar la información y utilizarla para tomar una determinada decisión, el patrón de tipo hipocámpico causará una reducción de la información necesaria para decidir. (202).

Para la corrección e interpretación se tienen en cuenta varias puntuaciones:

TABLA 10: ÍTEMS DE LA LISTA DE PALABRAS DE LA WMS-III

Ítem	Rango de puntuación	Función
Puntuación intento 1	0-12	Atención
Suma de intentos 1 a 4	0-48	Aprendizaje verbal total
Pendiente de aprendizaje (Ensayo 4-1)	0-12	Curva de aprendizaje verbal
Recuerdo a corto plazo	0-12	Memoria a corto plazo
Ensayo 4 – Recuerdo a corto plazo	0-12	Olvido
Retención	0-12	Recuerdo a largo plazo verbal
Reconocimiento: respuestas correctas	0-12	Memoria de reconocimiento verbal
Reconocimiento: falsas memorias	0-12	Memoria de reconocimiento verbal
Reconocimiento total	0-24	Memoria de reconocimiento verbal

Las puntuaciones directas obtenidas carecen de significado porque no están referidas a un baremo. Para poder interpretar los resultados de un sujeto, las puntuaciones directas deben convertirse en puntuaciones típicas. Estas puntuaciones típicas tienen una media de 10 y una desviación típica de 3 (distribuyéndose en la mayoría de las distintas pruebas entre 1 y 19).

El primer paso en el proceso de puntuación consiste por tanto en obtener las puntuaciones directas o puntuaciones brutas de cada uno de los apartados y después transformar estas puntuaciones en puntuaciones escalares de acuerdo con el grupo de edad de la persona evaluada y según las tablas del manual de aplicación (203). Según esto, la interpretación de las puntuaciones escalares serían:

TABLA 11: PUNTUACIONES ESCALARES E INTERPRETACIÓN

Rango de PE	Interpretación
≥7	Nomal
4-6	<1 DE
1-3	<2 DE

5.7.2.3. Evaluación de la atención/memoria de trabajo: prueba de dígitos y prueba de letras y números (WAISS-III)

PRUEBA DE DÍGITOS

Esta prueba consta de dos partes que se aplican por separado: dígitos en orden directo y dígitos en orden inverso.

- **Prueba de dígitos directos:** El examinador debe leer al paciente una serie de números en voz alta y el paciente debe repetir los números en el mismo orden en el que se han presentado. Se comienza la prueba con las siguientes palabras: *“Voy a decirle algunos números. Escuche atentamente y cuando haya terminado repítalos en el mismo orden.”* Se inicia la prueba en el intento 1 del elemento 1.

ILUSTRACIÓN 10: PRUEBA DE DÍGITOS DIRECTOS

		Elemento/ Intento	Respuesta	Punt.	
Orden directo	1	Intento 1	1 - 7	0	1
		Intento 2	6 - 3	0	1
	2	Intento 1	5 - 8 - 2	0	1
		Intento 2	6 - 9 - 4	0	1
	3	Intento 1	6 - 4 - 3 - 9	0	1
		Intento 2	7 - 2 - 8 - 6	0	1
	4	Intento 1	4 - 2 - 7 - 3 - 1	0	1
		Intento 2	7 - 5 - 8 - 3 - 6	0	1
	5	Intento 1	6 - 1 - 9 - 4 - 7 - 3	0	1
		Intento 2	3 - 9 - 2 - 4 - 8 - 7	0	1
	6	Intento 1	5 - 9 - 1 - 7 - 4 - 2 - 8	0	1
		Intento 2	4 - 1 - 7 - 9 - 3 - 8 - 6	0	1
	7	Intento 1	5 - 8 - 1 - 9 - 2 - 6 - 4 - 7	0	1
		Intento 2	3 - 8 - 2 - 9 - 5 - 1 - 7 - 4	0	1
	8	Intento 1	2 - 7 - 5 - 8 - 6 - 2 - 5 - 8 - 4	0	1
		Intento 2	7 - 1 - 3 - 9 - 4 - 2 - 5 - 6 - 8	0	1
				Puntuación Orden directo (máxima = 16)	

La longitud de las series de números va aumentando progresivamente y para cada serie de una longitud determinada de números hay dos intentos. Se termina la prueba cuando el sujeto falle los dos intentos de un elemento.

- **Prueba de dígitos inversos** (siempre se aplicará incluso cuando el sujeto no haya puntuado en el orden directo): Se comienza con las palabras siguientes: *“Ahora voy a decirle algunos números más pero, esta vez, cuando yo termine quiero que me los repita al revés, en orden inverso. Por ejemplo, si yo digo 7-1-9 ¿qué debe decir usted?”* Si responde correctamente (9-1-7) se dice: *“Muy bien”*. Luego se continúa con el intento 1 del elemento 1.

ILUSTRACIÓN 11: PRUEBA DE DÍGITOS INVERSOS

Elemento/ Intento		(Respuesta correcta)/Respuesta	Punt.
1	Intento 1	2 - 4 (4 - 2)	0 1
	Intento 2	5 - 7 (7 - 5)	0 1
2	Intento 1	6 - 2 - 9 (9 - 2 - 6)	0 1
	Intento 2	4 - 1 - 5 (5 - 1 - 4)	0 1
3	Intento 1	3 - 2 - 7 - 9 (9 - 7 - 2 - 3)	0 1
	Intento 2	4 - 9 - 6 - 8 (8 - 6 - 9 - 4)	0 1
4	Intento 1	1 - 5 - 2 - 8 - 6 (6 - 8 - 2 - 5 - 1)	0 1
	Intento 2	6 - 1 - 8 - 4 - 3 (3 - 4 - 8 - 1 - 6)	0 1
5	Intento 1	5 - 3 - 9 - 4 - 1 - 8 (8 - 1 - 4 - 9 - 3 - 5)	0 1
	Intento 2	7 - 2 - 4 - 8 - 5 - 6 (6 - 5 - 8 - 4 - 2 - 7)	0 1
6	Intento 1	8 - 1 - 2 - 9 - 3 - 6 - 5 (5 - 6 - 3 - 9 - 2 - 1 - 8)	0 1
	Intento 2	4 - 7 - 3 - 9 - 1 - 2 - 8 (8 - 2 - 1 - 9 - 3 - 7 - 4)	0 1
7	Intento 1	9 - 4 - 3 - 7 - 6 - 2 - 5 - 8 (8 - 5 - 2 - 6 - 7 - 3 - 4 - 9)	0 1
	Intento 2	7 - 2 - 8 - 1 - 9 - 6 - 5 - 3 (3 - 5 - 6 - 9 - 1 - 8 - 2 - 7)	0 1
Puntuación Orden inverso (máxima = 14)			<input type="text"/>
Punt. Orden directo + Punt. Orden inverso = Puntuación total (máxima = 30)			<input type="text"/>

Pero si el sujeto no da la respuesta adecuada se dice: “No, debería decir 9-1-7. Yo dije 7-1-9 que al revés es 9-1-7. Inténtelo de nuevo con estos otros números y recuerde que tiene que repetirlos al revés: 3-4-8.” No se le da ya ninguna ayuda en este ejemplo ni en ninguno de los elementos. Se continúa con el intento 1 del ejemplo 1 independientemente de que responda correctamente o no al segundo ejemplo.

En el orden directo un resultado con series de 5 ó 6 números se considera normal. Series de 4 y sobre todo de 3 números apuntan a la existencia de problemas de span o de amplitud de memoria de trabajo. En el orden inverso, una amplitud de 2 es claramente defectuosa mientras que 3 es dudoso.

Para la puntuación, cada elemento obtendrá 0, 1 ó 2 puntos atendiendo a los criterios siguientes: 2 puntos si el sujeto repite correctamente los dos intentos; 1 punto si sólo repite correctamente 1 intento; 0 puntos si no repite correctamente ninguno de los dos: La puntuación máxima en dígitos en orden directo es de 16 puntos, en orden inverso de 14 puntos y la puntuación máxima total es de 30 puntos. De nuevo, como en la prueba

anterior, las puntuaciones directas deben convertirse en puntuaciones típicas de acuerdo con el grupo de edad de la persona evaluada y según las tablas del manual de aplicación (203).

PRUEBA DE LETRAS Y NÚMEROS

En esta prueba el examinador lee al sujeto una serie de secuencias que combinan números y letras y el paciente deberá ordenar esta secuencia colocando primero los números en orden ascendente y luego las letras en orden alfabético. Cada elemento consta de tres intentos. La prueba se termina cuando el paciente tenga 0 puntos en los tres intentos de un elemento.

¿Cómo se aplica?

Se comienza diciendo al paciente: *“Voy a decirle una serie de números y letras. Luego quiero que usted repita primero los números, en orden, empezando por el más pequeño, y luego las letras ordenadas alfabéticamente. Por ejemplo, si digo B-7, su respuesta sería 7-B. Primero va el número y luego la letra. Si digo: 9-C-3, entonces su respuesta sería 3-9-C., primero los números ordenados y luego la letra.* En cada intento se concede 1 punto por cada respuesta correcta y 0 puntos por respuesta incorrecta. Se suman las puntuaciones de todos los elementos para tener la puntuación total. De nuevo, las puntuaciones directas deben convertirse en puntuaciones típicas de acuerdo con el grupo de edad de la persona evaluada y según las tablas del manual de aplicación correspondiente (203)

ILUSTRACIÓN 12: PRUEBA DE LETRAS Y NÚMEROS

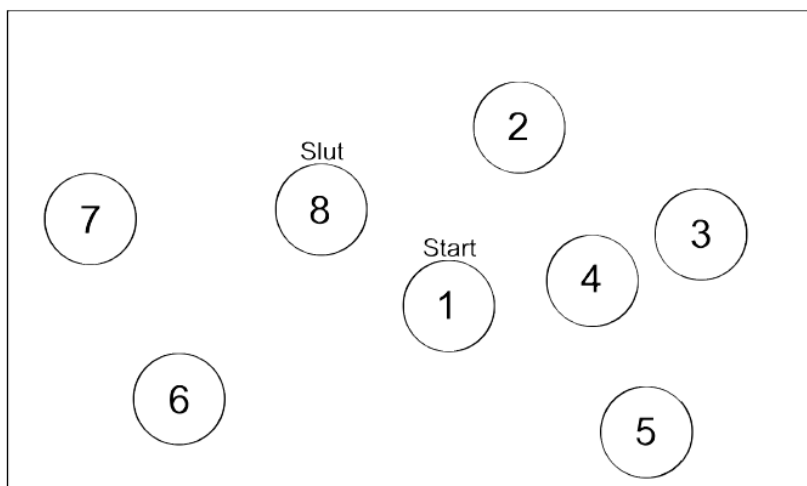
Elemento/ Intento	(Respuesta correcta) / Respuesta	Punt.
1	Intento 1 L-2 (2-L)	0 1
	Intento 2 6-P (6-P)	0 1
	Intento 3 B-5 (5-B)	0 1
2	Intento 1 F-7-L (7-F-L)	0 1
	Intento 2 R-4-D (4-D-R)	0 1
	Intento 3 H-1-8 (1-8-H)	0 1
3	Intento 1 T-9-A-3 (3-9-A-T)	0 1
	Intento 2 V-1-J-5 (1-5-J-V)	0 1
	Intento 3 7-N-4-L (4-7-L-N)	0 1
4	Intento 1 8-D-6-G-1 (1-6-8-D-G)	0 1
	Intento 2 K-2-C-7-5 (2-7-C-K-5)	0 1
	Intento 3 5-P-3-Y-9 (3-5-9-P-Y)	0 1
5	Intento 1 M-4-E-7-Q-2 (2-4-7-E-M-Q)	0 1
	Intento 2 W-8-H-5-F-3 (3-5-8-F-H-W)	0 1
	Intento 3 6-G-9-A-2-5 (2-6-9-A-G-5)	0 1
6	Intento 1 R-3-B-4-Z-1-C (1-3-4-B-C-R-Z)	0 1
	Intento 2 5-T-9-J-2-X-7 (2-5-7-9-J-T-X)	0 1
	Intento 3 E-1-H-8-R-4-D (1-4-8-D-E-H-R)	0 1
7	Intento 1 5-H-9-5-2-N-6-A (2-5-6-9-A-H-N-5)	0 1
	Intento 2 D-1-R-9-B-4-K-3 (1-3-4-9-B-D-K-R)	0 1
	Intento 3 7-M-2-T-6-F-1-Z (1-2-6-7-F-M-T-Z)	0 1

Puntuación
(máxima = 21)

5.7.2.4. Evaluación de la velocidad de procesamiento de la información: trail making test a (TMT-A), symbol digit modalities test (SDMT) y stroop test

TMT-A:

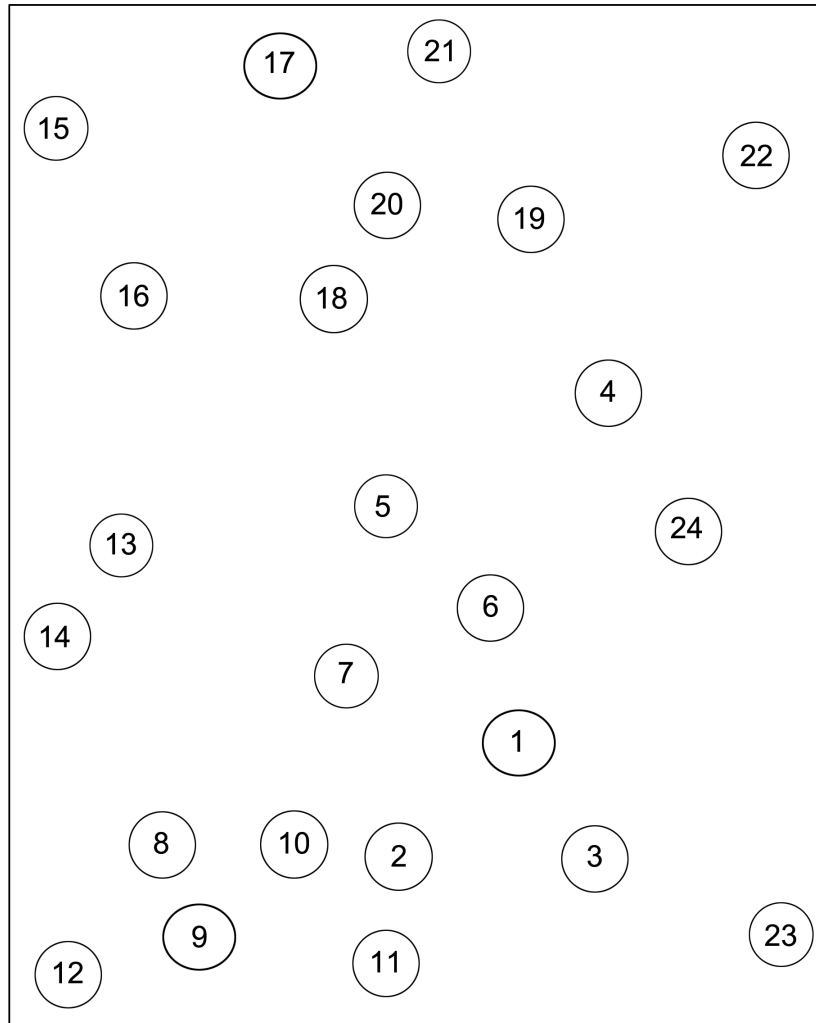
En este test se trata de unir números de forma correlativa trazando una línea continua con el lápiz. Se empieza tras un breve ejemplo para así entender la tarea.

ILUSTRACIÓN 13: EJEMPLO DE TMT-A

Tras poner delante del sujeto el ejemplo de la parte A, se le dice: *“Como usted puede ver, en esta página hay algunos números. Empiece por el número 1 (se señala el 1), y trace una línea hasta el 2 (se señala el 2), desde el 2 hasta el 3 (se señala el 3), desde el 3 hasta el 4 (se señala el 4), y así hasta que llegue hasta el final (señale el círculo donde pone fin). Trace las líneas tan rápido como pueda”*. Si el sujeto no entiende las instrucciones o no puede completar el ensayo se detiene la prueba. Si el sujeto comete algún error en el ensayo A, se le ayuda a corregirlo y se le anima a que continúe después desde la última secuencia correcta.

Cuando el sujeto entienda la tarea, se le pone por delante la hoja del TMT-A y se le dice: *“En esta página hay unos números, van del 1 hasta el 25. Haga lo mismo en esta página. Empiece con el número 1 (se señala) y trace una línea desde el 1 hasta el 2 (se señala); así, en orden, hasta que llegue hasta el final (se señala)”*. Hay que recordarle al paciente de que se trata de que lo haga lo más rápido que pueda sin equivocarse. Cuando el paciente comience se pone el cronómetro en marcha. Si el paciente comete algún error, se le corrige de forma inmediata y se vuelve hasta el último círculo correcto continuando desde ese punto. El cronómetro se para cuando el paciente completa la prueba o si tras 240 segundos (4 minutos) no la ha terminado.

ILUSTRACIÓN 14: TMT-A



SYMBOL DIGIT MODALITIES TEST (SDMT):

En esta tarea de lápiz y papel se presenta al sujeto una hoja en la que aparecen en la zona superior una clave con símbolos asociados a unos números. Posteriormente aparecen en la zona inferior varias filas de símbolos con una casilla vacía debajo donde el paciente debe colocar el número que le corresponde según el modelo.

¿Cómo se aplica?

Se le pone al paciente la hoja delante y se le dice: *“Por favor, mire estas casillas de la parte superior de la hoja. Como puede ver, en la parte superior de cada casilla hay un símbolo y en la parte inferior un número. Después señalando la primera línea de las casillas sin los números se le dice: Debe poner en cada casilla vacía el número que corresponde a cada símbolo de acuerdo al modelo del inicio de la página (se le señala la clave). Por ejemplo, si usted mira el primer símbolo (se señala el primer símbolo de la primera casilla sin números), y comprueba la clave, usted puede ver que este símbolo corresponde al número 1 (se le enseña la pareja), por tanto usted debe escribir un 1 en la casilla (escriba un 1 en la casilla). La pareja del símbolo siguiente (señalar) es el 5, por tanto usted debe escribir un 5 en la casilla (se escribe 5 en la segunda casilla). Ahora ¿Cuál es el número que corresponde? (se le señala la siguiente casilla)”*. El sujeto debe decir “2”. Si no es así explique el error y repita las instrucciones.

Cuando el paciente haya entendido las instrucciones se le dice: *“Ahora para hacer un poco de práctica rellene las casillas hasta esta doble línea (señale la doble línea) y entonces pare”*. Se le corrigen los errores durante el periodo de práctica y se le explican al paciente. Las instrucciones se le explican el número de veces que sean necesarias para que el paciente entienda la tarea y, si no puede completar los ítems de práctica o no entiende la tarea, no se administra el resto de la prueba. En caso de que lo comprenda, se le dice: *“Cuando yo le diga “ya” empiece a escribir los números desde donde lo habíamos dejado hasta que yo le indique que pare. Recuerde que lo tiene que hacer tan rápido como pueda; cuando acabe un renglón empiece con el siguiente sin saltarse ninguna casilla; si se equivoca no borre, escriba la respuesta adecuada encima del error*. Se pone en marcha el cronómetro y se contabilizan 90 segundos para la prueba.

¿Cómo se puntúa?

Se puntúa el número total de respuestas correctas en los 90 segundos sin incluir los ítems de práctica. Las autocorrecciones se puntúan como correctas y las omisiones no se puntúan. Tras obtener la puntuación total, las puntuaciones directas deben convertirse en puntuaciones típicas de acuerdo con el grupo de edad de la persona evaluada y según las tablas del manual de aplicación correspondiente (204).

ILUSTRACIÓN 15: SDMT

KEY

÷	>	+)	(÷	┌	┐	└
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(└	÷	(┌	>	÷	┐	(>	÷	(>	(÷

┐	>	(÷	└	>	┌	┐	(÷	>	÷	┐	┌)

┐	└	+)	(┌	+	┐)	└	÷	÷	┌	┐	+

÷	┐	└	(>	┐	(└	>	+	÷)	┌	>	┐

÷	└)	┌	>	+	┐	└	÷	┌	+	÷	÷)	(

>	÷	+	÷	┌	>	┐	÷	(+	÷	└	>)	┐

÷)	+	÷	┌	+)	└	(÷	÷	(┐	┌	>

└	÷	(>	┐	÷	(>	÷	+	┌	└	┐)	÷

STROOP TEST (Condición Palabra y Condición Color):

La versión normalizada (Golden, 1975) consta de tres láminas conteniendo cada una 100 palabras distribuidos en cinco columnas de 20 palabras cada una. Para valorar la velocidad de procesamiento de la información, sólo tendremos en cuenta las dos primeras láminas de la prueba (condición palabra y condición color) aunque por cuestiones prácticas se explica aquí la prueba completa.

- ❖ La primera lámina está formada por las palabras ROJO, VERDE y AZUL ordenadas al azar e impresas en tinta negra en una hoja A4. No se permite que la misma palabra aparezca dos veces seguidas en la misma columna.
- ❖ La segunda lámina consiste en 100 elementos iguales (XXXX) impresos en tinta azul, verde o roja. El mismo color no aparece dos veces seguidas en la misma columna. Los colores no siguen el mismo orden de las palabras de la primera lámina.
- ❖ La tercera página consiste en las palabras de la primera página, impresas en los colores de la segunda, mezcladas ítem por ítem; el primer ítem es el color del ítem 1 de la primera página impreso en la tinta del color del ítem 1 de la segunda página. No coincide en ningún caso el color de la tinta con el significado de la palabra. El sujeto debe nombrar el color de la tinta.

¿Cómo se aplica?

Se coloca la primera lámina delante del paciente y se le dice al paciente: *“Esta prueba, trata de evaluar la velocidad con que Ud. puede leer las palabras escritas en esta página. Cuando yo se lo indique, deberá empezar a leer en voz alta las columnas de palabras de arriba hacia abajo, comenzando por la primera (señalar la primera columna de la izquierda) hasta llegar al final de la misma (mostrar con la mano moviéndola de arriba hacia abajo en la primera columna); después continuará leyendo por orden las siguientes columnas sin detenerse (mostrar con la mano la segunda columna, la tercera, etc.). Si termina de leer todas las columnas antes que yo le indique que se ha terminado el tiempo concedido, volverá a la primera columna (señalar) y continuará leyendo hasta que de la señal de terminar. Recuerde que no debe*

interrumpir la lectura hasta que yo diga “¡basta!” y que debe leer en voz alta tan rápidamente como le sea posible. Si se equivoca en una palabra, yo diré “no” y Ud. corregirá el error volviendo a leer la palabra correctamente y continuará leyendo las siguientes sin detenerse. En el momento en el que el paciente esté preparado se pone el cronómetro en marcha y se contabilizan 45 segundos, rodeándose con un círculo la última palabra que haya leído.

ILUSTRACIÓN 16: STROOP TEST LÁMINA 1

ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE

Las instrucciones para la segunda página (Ilustración 17) son iguales que para la primera con la diferencia de que el comienzo es el siguiente: *“En esta parte de la prueba, se trata de saber con cuenta rapidez puede nombrar los colores de cada uno de los grupos de X que aparecen en la página”*. *“Este ejercicio se realiza de forma similar al de la página anterior. Comience en la primera columna y nombre los colores en los que están dibujados los grupos de X que hay en ella, de arriba a abajo sin saltar ninguno; luego continúe la misma tarea en las restantes columnas. Recuerde que debe nombrar los colores tan rápidamente como le sea posible”* Como en la primera página. Se concede un tiempo de 45 segundos.

Para comenzar la tercera parte (**Ilustración 18**) de la prueba se seguirán las instrucciones incluidas a continuación: *“Esta página es parecida a la utilizada en el ejercicio anterior. En ella debe decir el color de la tinta con que está escrita cada palabra, sin tener en cuenta el significado de esa palabra. Por ejemplo (se señala la primera palabra de la columna), ¿qué diría usted en esta palabra?”* Si la respuesta del sujeto es correcta se continúa leyendo las instrucciones; si es incorrecta se dice: *“No, es la palabra que está escrita lo que usted tiene que decir sino el color de la tinta con que se ha escrito.*

Ahora (señalar el mismo elemento), ¿qué diría al mirar esta palabra?” Si contesta correctamente se dice: *“De acuerdo, eso es correcto”* Se continúa señalando la segunda palabra y diciendo: *“¿Qué diría Ud. en ésta palabra?”* Si contesta correctamente se prosigue la aplicación diciendo: *“Bien, ahora continuará haciendo esto mismo en toda la página. Comenzará en la parte de arriba de la primera columna (señalar) y llegará hasta la base de la misma; luego continuará de la misma manera en las columnas restantes. Deberá trabajar tan rápidamente como le sea posible. Recuerde que si se equivoca tiene que corregir su error y continuar sin detenerse.* Cuando el sujeto no tiene dudas sobre lo que tiene que hacer, se inicia la aplicación. Se pone en marcha el cronómetro y se para cuando hayan transcurrido 45 segundos. Se rodea la última palabra que ha dicho.

ILUSTRACIÓN 17: STROOP TEST LÁMINA 2

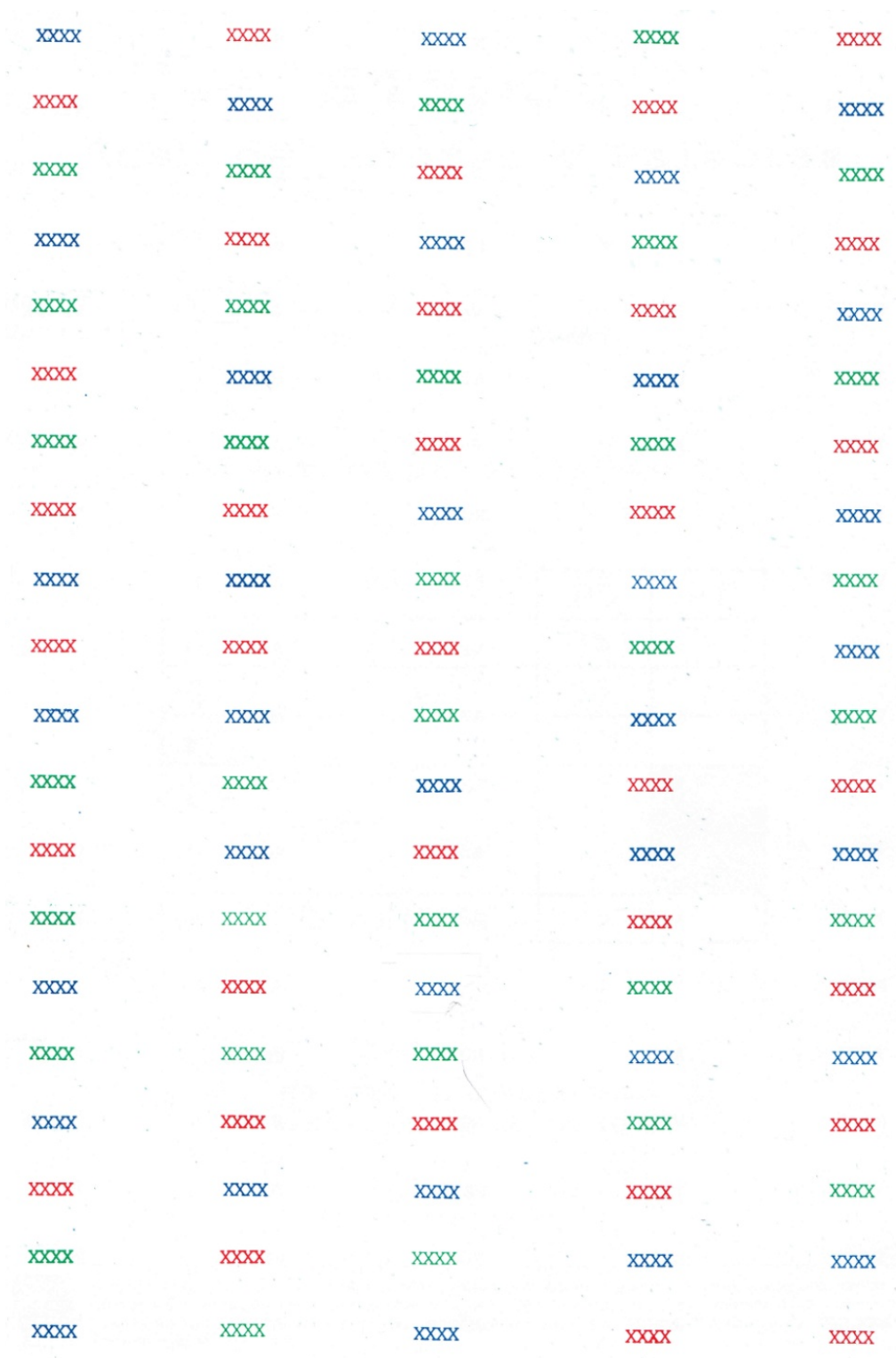


ILUSTRACIÓN 18: STROOP TEST LÁMINA 3

ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE

¿Cómo se puntúa la prueba?

Para puntuar la prueba se obtienen tres puntuaciones principales:

- P: es el número de palabras leídas en la primera página.
- C: es el número de elementos nombrados en la página de los colores (segunda página).
- PC: es el número de elementos nombrados en la tercera página.

Tras obtener la puntuación total, las puntuaciones directas deben convertirse en puntuaciones típicas de acuerdo con el grupo de edad de la persona evaluada y según las tablas del manual de aplicación correspondiente (205).

¿Cómo se interpreta?

Las alteraciones en la lectura de palabras se relacionan con daños en el hemisferio izquierdo, mientras que las alteraciones en la denominación de colores podrían deberse bien a lesiones en el hemisferio derecho (si la dificultad se presenta en la capacidad de reconocer y clasificar los estímulos de color) o bien en el hemisferio izquierdo (si la incapacidad consiste en no poder atribuir un nombre al estímulo de color) (206). Otras investigaciones han demostrado que los efectos de interferencia son más acusados en sujetos con daños en el hemisferio izquierdo, sobre todo en el lóbulo frontal (207). En otro estudio, Golden (208) observó que la puntuación C era suficiente para discriminar entre pacientes normales y psiquiátricos de los pacientes con lesiones cerebrales en el 87% de los casos. No obstante, resulta más útil para el diagnóstico basarse en modelos o patrones de resultados en vez de puntos de corte.

- ❖ Así, puntuaciones bajas en la condición de no interferencia (lectura de palabras), pero con resultados normales en la condición control (colores) y superiores en la condición de interferencia (lectura palabra-color), sugieren un daño cerebral que produce dislexia pura, es decir, una incapacidad para leer a pesar de no observarse otros déficits. Por tanto, esta tarea Stroop parece eficaz para diagnosticar dislexia, tanto en niños como en adultos. La condición clave para

este diagnóstico es la puntuación PC: si el sujeto es disléxico probablemente se observe poca o ninguna interferencia en la condición de interferencia (es decir, no hay diferencia entre esta condición y el control).

- ❖ En segundo lugar, puntuaciones bajas en la condición de interferencia, pero normales en las otras dos condiciones, suelen asociarse con lesiones prefrontales aisladas, principalmente del lado izquierdo o bilaterales. Este patrón de resultados es sensible a formas tempranas de atrofia cerebral que afectan a zonas prefrontales y también a atrofas posteriores producidas por causas tales como el abuso crónico de drogas. Por tanto, es útil para detectar la posible existencia de demencia presenil y otras disfunciones que, de otra forma, presentan manifestaciones escasas.
- ❖ Tercero, puntuaciones bajas en las condiciones de interferencia y color pero normales en la de no interferencia, se relaciona con lesiones cerebrales en el hemisferio derecho, que causan una incapacidad para clasificar las claves de color.
- ❖ Cuarto, cuando todas las puntuaciones son bajas, este patrón se asocia con lesiones en el hemisferio izquierdo o de tipo difuso. Con frecuencia se producen también problemas de pronunciación, lo que sugiere la existencia de problemas motores en el habla o de perseveración. Este último factor es a menudo un indicio de la existencia de lesiones cerebrales en el lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
- ❖ Finalmente, cuando todas las puntuaciones son normales, este resultado se observa en sujetos normales pero también en algunos pacientes con daños cerebrales, principalmente si se localizan en el hemisferio derecho.

En general, la obtención de un patrón de resultados normal normalmente permite descartar la existencia de un desorden amplio y progresivo, que produce interferencias significativas en la conducta. En consecuencia, la presencia de algún desorden de conducta sugeriría más la existencia de un problema psiquiátrico o de otro tipo, que la presencia de una disfunción cerebral.

5.7.2.5. Evaluación de las funciones ejecutivas: matrices, semejanzas, Stroop test (lámina 3), TMT, Wisconsin card sorting test (WCST)

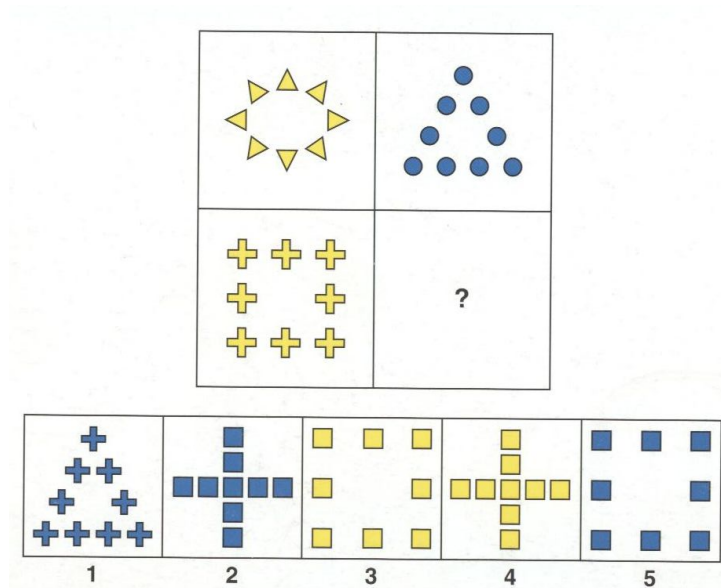
Las funciones ejecutivas hacen referencia a las capacidades de la persona para establecer patrones de conducta y reflexionar sobre ellos. Las funciones ejecutivas se requieren, principalmente, en situaciones novedosas o no familiares en las que la persona no sabe exactamente lo que tiene que hacer o cómo hacer algo. Están relacionadas con la búsqueda de la conducta más adecuada cuando las conductas previamente establecidas no resultan útiles o apropiadas. Así, estas funciones estarían haciendo referencia a un amplio rango de capacidades adaptativas tales como:

- ❖ La creatividad o el pensamiento abstracto
- ❖ Capacidad de introspección.
- ❖ Capacidad para establecer el objetivo que deseamos y planificar y elegir las estrategias para su consecución seleccionando las conductas necesarias para ello.
- ❖ Resistir a la interferencia del medio evitando distracciones por estímulos de poca relevancia. Inhibir las conductas automáticas
- ❖ Prever las consecuencias y otras situaciones inesperadas. Cambiar los planes y rectificar los fallos.

Las disfunciones *ejecutivas* se han considerado prototípicas de la patología del lóbulo frontal. Los síntomas disejecutivos son amplios y variados, pudiendo encontrarnos con cierta frecuencia los siguientes: Pobre pensamiento abstracto, impulsividad, dificultades de planificación, conducta perseverativa, dificultad para inhibir una respuesta...

PRUEBA DE MATRICES (abstracción visual)

Esta prueba consta de cuatro tipos distintos de tareas de razonamiento no verbal: completamiento, clasificación, analogías y razonamiento serial. El sujeto debe observar una matriz modelo a la que le falta una porción e identificar cuál de las cinco opciones propuestas completa la matriz, señalando la opción en el cuaderno o diciendo el número de orden que tenga.

ILUSTRACIÓN 19: PRUEBA DE MATRICES

Se inicia la prueba diciendo al paciente: *“Voy a mostrarle algunos dibujos a los que les falta una parte. Obsérvelos detenidamente y decida, entre las cinco opciones posibles, cual es esa parte que falta.”* Se inicia la prueba con los ejemplos A-B-C y después se continúa con el primer elemento. Si el sujeto falla alguno de los ejemplos, se le mostrará la solución, explicándole el razonamiento. Independientemente del éxito o fracaso del sujeto en los ejemplos, se continúa con el primer elemento. Se siguen después administrando todos los elementos hasta que el paciente cometa 4 fallos consecutivos (0 puntos seguidos) o cuatro puntuaciones de 0 en 5 elementos consecutivos, se termina la prueba. Para la puntuación final, se suman todos los puntos y, como siempre las puntuaciones directas deben convertirse en puntuaciones típicas de acuerdo con el grupo de edad de la persona evaluada y según las tablas del manual de aplicación correspondiente (209).

PRUEBA DE SEMEJANZAS (abstracción verbal):

Como se mencionó anteriormente, otra función cognitiva relevante en la toma de decisiones consiste en la capacidad de abstracción o razonamiento abstracto, la cual permite integrar toda la información necesaria para poder escoger la opción más adecuada en el momento oportuno. Puesto que en la toma de decisiones interviene de manera decisiva la experiencia previa, la capacidad de abstracción es crucial (210) . Esta prueba del WAIS-III permite valorar la capacidad de abstracción mediante la presentación de ítems consistentes en parejas de palabras (19 parejas en total) que representan objetos o conceptos comunes; la tarea del sujeto consiste en buscar las similitudes entre dichos objetos o conceptos. Los ítems se presentan de forma oral.

La forma de aplicación llevada a cabo en nuestro estudio fue comenzando por el elemento número 1 y aplicando todos en orden ascendente. La prueba finaliza cuando el paciente cometa cuatro fallos consecutivos.

¿Cómo se aplica?

Se inicia la prueba diciéndole al paciente: *Ahora voy a leerle dos palabras y Vd. tendrá que decirme en qué se parecen.* En cada elemento se hace la pregunta insertando las palabras correspondientes: *¿En qué se parecen _____ y _____?* Si la respuesta dada por el sujeto es ambigua y va seguida de una (P) en la lista de ejemplos de la respuesta, se dice: *“Dígame algo más”* o bien *“¿A qué se refiere?”*. Si el sujeto da varias respuestas correctas, se puntúa la mejor. Si da algunas incorrectas entre otras correctas se le pregunta: *“Entonces, ¿cuál es la respuesta?”* Se anotan todas las respuestas que dé el paciente y después se corrigen según las normas de corrección del manual correspondiente (209).

ILUSTRACIÓN 20: PRUEBA DE SEMEJANZAS. HOJA DE RESPUESTAS

4

Semejanzas

RETORNO
 Con 0 ó 1 en elementos 6 ó 7, aplicar elementos 1 a 5 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos

TERMINACIÓN
 4 puntuaciones consecutivas de 0

PUNTUACIÓN
 Elem. 1 a 5: 0 ó 1 punto
 Elem. 6 a 19: 0, 1 ó 2 puntos

	Elemento	Respuesta	Punt.
1	Naranja-Pera		0 1
2	Chaqueta-Pantalón		0 1
3	Perro-León		0 1
4	Calcetines-Zapatos		0 1
5	Tenedor-Cuchara		0 1
COMENZAR	6	Mesa-Silla	0 1 2
	7	Barco-Automóvil	0 1 2
	8	Piano-Tambor	0 1 2
	9	Ojo-Oído	0 1 2
	10	Aire-Agua	0 1 2
	11	Ordenador-Libro	0 1 2
	12	Poema-Estatua	0 1 2
	13	Mosca-Árbol	0 1 2
	14	Huevo-Semilla	0 1 2
	15	Vapor-Niebla	0 1 2
	16	Amigo-Enemigo	0 1 2
	17	Hibernación-Migración	0 1 2
	18	Premio-Castigo	0 1 2
	19	Trabajo-Juego	0 1 2
7	Puntuación directa (máxima=33)		

En la **Tabla 12** se resumen las parejas de palabras y las puntuaciones para su correcta corrección:

TABLA 12: PUNTUACIONES PARA LOS ÍTEMS DE LA PRUEBA DE SEMEJANZAS

Pareja de palabras	Puntuación		
	0 puntos	1 punto	2 puntos
Naranja	– Los dos son redondos	– Las dos son (frutas o	
Pera	– Tienen el mismo color	frutos)	
	– Son dulces	– Son alimentos	
	– Uno es amarillo y otro naranja	– Las dos son redondos y sirven para comer	
		– Postres	
		– Alimentos con vitaminas	
		– Se producen en un árbol	
		– Ambos se pelan	
		– Los dos se comen	
Chaqueta	– Complementos	– Vestidos	
Pantalón	– Tienen botones	– Prendas de vestir	
	– Hechos del mismo tejido	– Prendas de abrigo	
		– Ropa	
		– Para vestir	
		– Para abrigarse	
		– Vestidos de hombre	

Pareja de palabras	Puntuación		
	0 puntos	1 punto	2 puntos
Perro	– Los dos son malos	– Animales; mamíferos	
León	– Se parecen	– Tienen cuatro patas	
	– Ambos son felinos	– Muerden	
	– Ambos pertenecen a la familia del perro (P)	– Son carnívoros	
	– Pertenecen a la misma especie (P)	– Comen carne	
	– El león es una fiera y el perro animal de compañía	– Son peludos	
	– El león ruge y el perro ladra		
Calcetines	– Van juntos; complementos el uno del otro	– Prendas de vestir para los pies	
Zapatos	– Los dos son marrones	– Los dos se ponen en los pies	
		– Ropa para andar; para poder caminar	
		– Ambos están relacionados con la misma parte de la anatomía humana	
Tenedor	– Los dos tienen mango	– Cubiertos	
Cuchara	– Los dos se cogen con las manos	– Instrumentos que sirven para comer	
	– (Piezas o artículos) del mobiliario	– Cosas con las que comes	

Pareja de palabras	Puntuación	Pareja de palabras	Puntuación
	0 puntos	1 punto	2 puntos
Mesa Silla	<ul style="list-style-type: none"> – Son cuadraros o redondos – Son de madera – Tienen cuatro patas – Van juntas 	<ul style="list-style-type: none"> – Restricción del campo: muebles del comedor; muebles de cocina – Respuesta vaga: los usas para comer; complementos de la casa; los dos sirven para (sentarse, comer, escribir) 	<ul style="list-style-type: none"> – Muebles (Piezas o artículos) del mobiliario
Barco Automóvil	<ul style="list-style-type: none"> – Barco para navegar y coche para viajar – Tienen (motor, ruedas, asientos) – Ambos de usan por placer o recreo – Necesitan (gasolina o gasoil) 	<ul style="list-style-type: none"> – Paseas en ambos (P) – Han de ser conducidos – Para desplazarnos; para moverse; para ir de un lado a otro – Los dos se mueven – Llevan gente o cosas 	<ul style="list-style-type: none"> – Vehículos – Medios de transporte – Ambos sirven para el transporte de gente – Medios para ir de un sitio a otro – Medios para viajar
Piano Tambor	<ul style="list-style-type: none"> – Uno es un órgano musical y el tambor puede ser musical – Tienen ritmo – Los dos los toca el hombre – Suenan bien en un grupo de heavy metal – El piano es grande y el tambor pequeño 	<ul style="list-style-type: none"> – Para hacer música; musicales y reproducen obras de arte; cosas ruidosas; son musicales – Ambos se tocan con la mano, partes de una orquesta – Son instrumentos, creo que de viento. 	<ul style="list-style-type: none"> – Instrumentos – Instrumentos musicales; instrumentos para crear música – Instrumentos de percusión

Pareja de palabras	Puntuación		Pareja de palabras	Puntuación	
	0 puntos			1 punto	2 puntos
Ojo Oído	<ul style="list-style-type: none"> – Órganos para ver y oír – Necesarios para los humanos – Necesitas los dos (P) – Tienes dos ojos y dos (orejas u oídos) 		<ul style="list-style-type: none"> – Órganos – Tienen que ver con los sentidos; sentidos – Partes de la cabeza – Partes del cuerpo – Adquieres conocimiento a través de ellos (P) – Medios para recibir información (P) – Para comunicación (P) 	<ul style="list-style-type: none"> – Órganos de los sentidos – Partes del cuerpo que sirven para sentir – Dos de los cinco órganos sensoriales 	
Aire Agua	<ul style="list-style-type: none"> – Los dos tienen hidrógeno – Para respirar y para beber – Sin ellos no estaríamos muy bien 		<ul style="list-style-type: none"> – Referencia a que son importantes pero no imprescindibles: importantes para la vida, importantes para las especies – Parcialmente correcta: medios físicos; tienen oxígeno e hidrógeno y en ellos respiran los seres vivos – Otras: dos de los cuatro elementos tradicionales; son fluidos; son necesarios 	<ul style="list-style-type: none"> – Idea de su carácter esencial para la vida – Necesarios para vivir 	

Pareja de palabras	Puntuación	Pareja de palabras	Puntuación
	0 puntos	1 punto	2 puntos
Ordenador Libro	<ul style="list-style-type: none"> – Ordenador para trabajar y libro para leerlo – Los dos te enseñan a leer – Forma de imprimir o manifestar algo 	<ul style="list-style-type: none"> – Limitación a una de sus utilidades o idea muy vaga: instrumentos del estudiante, herramientas de aprendizaje y cultura, para consultar, para formar nuestra cultura, modos de transmitir 	<ul style="list-style-type: none"> – Referencia a la característica fundamental que es ser soporte de información: (contienen o transmiten) información; contienen datos – Referencia a su doble utilidad como aprendizaje y ocio: para educar y entretener
Poema Estatua	<ul style="list-style-type: none"> – Romántico – Poema para leer y libro para observar – Formas distintas de alabar o criticar – Mirando una estatua te puedes inspirar para escribir un poema 	<ul style="list-style-type: none"> – Formas de expresión; arte – Obras que sirven para enriquecernos – Creaciones propias del hombre – Los dos quieren transmitir algo 	<ul style="list-style-type: none"> – Obras de arte – Creaciones artísticas; expresiones artísticas

Pareja de palabras	Puntuación		Pareja de palabras	Puntuación	
	0 puntos			1 punto	2 puntos
Mosca Árbol	<ul style="list-style-type: none"> – Se pueden encontrar en el campo – No son animales – Insecto y planta – Creados por (la naturaleza, Dios) – Parte de la Naturaleza 	–	<ul style="list-style-type: none"> Se cita alguna función vital común a ambos: los dos se mueven y crecen; crecen; respiran; necesitan alimentarse 	–	<ul style="list-style-type: none"> Son seres vivos Tienen vida Organismos Son formas de vida Ambos se reproducen
Huevo Semilla	<ul style="list-style-type: none"> – Elementos de la Naturaleza – Huevo para comer y semilla para plantar – Se pueden comer – Los dos tienen oculto su fruto 	–	<ul style="list-style-type: none"> Referencia vaga a la vida o a que son origen de algo: principio de algo; los dos producen algo; formas de reproducción; perpetúan la especie; seres vivos; para crear 	–	<ul style="list-style-type: none"> Expresiones referentes al origen de la vida o de nuevos seres: los dos son el origen de un ser vivo; principio de un nuevo ser; generan formas de vida; embriones, reproducen el objeto del que proceden
Vapor Niebla	<ul style="list-style-type: none"> – Humo; se parecen al humo; – Elementos ahumados – Componentes del agua – Son densos; son blancos – Producidos por (la naturaleza/ambiente) 	–	<ul style="list-style-type: none"> No dejan ver Son húmedos Humedad Gaseosos; formas gaseosas (P) Resultado de las condiciones ambientales Neblina; bruma 	–	<ul style="list-style-type: none"> Evaporación del agua Formas del agua; diferentes estados del agua Condensación; agua condensada Humedad en forma gaseosa;

Pareja de palabras	Puntuación	Pareja de palabras	Puntuación
	0 puntos	1 punto	2 puntos
Amigo Enemigo	<ul style="list-style-type: none"> – Personas; individuos; humanos (P) – Personas que conoces; personas que conoces bien – Todos tenemos de los dos – Puede ser cualquiera – Son opuestos 	<ul style="list-style-type: none"> – Clasificación de las personas – Formas de (juzgar, percibir, clasificar o caracterizar) a la gente – Sentimientos que tienes por alguien – Te relacionas con ambos, tienes relación con ambos – Personas por las que sientes algo – Personas ante las que reaccionas – Personas que reaccionan ante tu conducta 	<ul style="list-style-type: none"> – Todo aquello que exprese relación de implicación con las personas : personas con las que mantienes una relación y nos afectan de algún modo; apreciaciones de los demás; personas que influyen en tu vida; personas hacia las que tienes fuertes sentimientos

Pareja de palabras	Puntuación		Puntuación
	0 puntos	1 punto	
Hibernación Migración	<ul style="list-style-type: none"> – Congelar a una persona – Ocurren en unas épocas del año – Relacionados con la naturaleza – Son necesarios para resolver un problema (P) – Partes de la vida; estilos de vida – La gente o los osos lo hacen – Lugares donde los animales van en invierno – Los osos hibernan y los pájaros emigran 	<ul style="list-style-type: none"> – <u>Idea vaga o incompleta:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Conductas de los animales durante el invierno ▪ Acciones de los animales para sobrevivir ▪ Medios de protección ▪ Cambios por necesidad ▪ Costumbre durante el invierno ▪ Actividades estacionales ▪ Se realizan en invierno ▪ Forma de pasar el invierno ▪ Tienen que ver con el cambio de clima ▪ Estados transitorios ▪ Paso a otro momento – <u>Respuestas parcialmente erróneas:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Actitudes en determinadas épocas del año 	<ul style="list-style-type: none"> – Modos en los que los animales se adaptan a su entorno – Actividades básicas estacionales de algunos animales – Medios para combatir los cambios climáticos – Conductas instintivas animales – Estados por los que atraviesan algunos animales estacionalmente – Acciones de los animales por cambios meteorológicos – Actividades animales para sobrevivir – Partes del ciclo vital de los animales – Reacciones animales por cambios de temperatura – Formas de los animales para combatir el frío

Pareja de palabras	Puntuación		
	0 puntos	1 punto	
<p>Premio</p> <ul style="list-style-type: none"> – Algo que te dan; algo que das – Los padres los usan con los niños – Beneficiar a alguien – Conductas; acciones – Actos que significan cosas opuestas 	<p>Castigo</p> <ul style="list-style-type: none"> – Los padres los usan con los niños – Beneficiar a alguien – Conductas; acciones – Actos que significan cosas opuestas 	<p>Pareja de palabras</p> <p>Señalar un fin concreto o poco definido:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Consecuencias de una acción (P) ▪ Forma de que se haga algo (P) ▪ Reforzadores (P) ▪ Los obtienes con la conducta; respuestas a conductas ▪ Compensaciones ▪ Formas de compensar por los actos ▪ Formas de aprender lo que está bien hecho o no ▪ Enseñar ▪ Ayudar a uno a hacer las cosas bien ▪ Se usa para dejar a la gente en un estado emocional concreto ▪ Lo que recibes cuando haces las cosas bien o mal ▪ Para expresar tu actitud o sentimientos 	<p>Puntuación</p> <p>2 puntos</p> <p>Idea de formas de control o influencia en la conducta</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reforzadores sociales ▪ Formas de reforzar una conducta ▪ Sistemas de aprendizaje ▪ Medios de socialización ▪ Consecuencia de una acción para que sirvan de motivación para alguien ▪ Formas de valorar una acción ▪ Reforzadores de la conducta ▪ Demostración de la actitud ante la conducta ajena ▪ Para modificar conductas

Pareja de palabras	Puntuación	Pareja de palabras	Puntuación
	0 puntos	1 punto	2 puntos
Trabajo	– Lo realizas con otra gente	– Actividades	– Actividades humanas básicas
Juego	– Implican interacción social (P)	– Acciones que haces (P)	– Actividades necesarias para la persona
	– Son necesidades	– Cosas que haces durante el día (P)	– Actividades necesarias para la persona
	– Necesidades de la vida (P)	– Puedes obtener (entretenimiento o beneficio) de ambas	– Actividades valoradas por la sociedad
	– Evitan que caigas en una depresión	– Necesitas energía para hacerlas	– Las dos requieren esfuerzo para obtener éxito
	– Te mantienen alejado de los problemas	– Te mantienen ocupado	– Aspectos importantes en la vida de una persona
	– Recreo	– Se realizan en el curso del día	– Necesarias para un equilibrio
	– Considerar que el trabajo es un juego	– Modos de pasar el tiempo	
	– Dos opciones a las que se enfrentan las personas	– Actividades físicas o mentales	
	– El trabajo es una necesidad y el juego una afición		

Los elementos 1 a 5 se valoran con **0 ó 1** punto y los elementos 6 a 19 con **0,1 ó 2** puntos. Las respuestas poco claras o ambiguas requerirán nuevas preguntas (P). Por supuesto, algunos examinandos darán respuestas inusuales que no estén recogidas en el Manual; en ese caso acudir a los siguientes criterios generales de puntuación:

- **2 puntos:** Una respuesta de 2 puntos expresa una clasificación general, una característica universal o un concepto que engloba a ambas palabras (p.ej. El piano y el tambor son instrumentos musicales; un poema y una estatua son obras de arte).
- **1 punto:** Una respuesta de 1 punto expresa una característica específica o una determinada función que es común a ambos conceptos (p.ej. El ojo y el oído son órganos). También se concede 1 punto a las clasificaciones generales menos pertinentes, pero igualmente correctas (p.ej. El poema y la estatua son formas de expresión).
- **0 puntos:** Una respuesta de 0 puntos expresa características específicas de cada palabra, generalizaciones incorrectas o no pertinentes, diferencias entre el par de palabras o respuestas claramente erróneas.

Para la puntuación final se suman todos los puntos y, como siempre las puntuaciones directas deben convertirse en puntuaciones típicas de acuerdo con el grupo de edad de la persona evaluada y según las tablas del manual de aplicación de correspondiente (209).

STROOP TEST (lámina 3)

Esta prueba valora fundamentalmente inhibición (corteza cingulada anterior y corteza orbital). Ver sección Velocidad de procesamiento de la información.

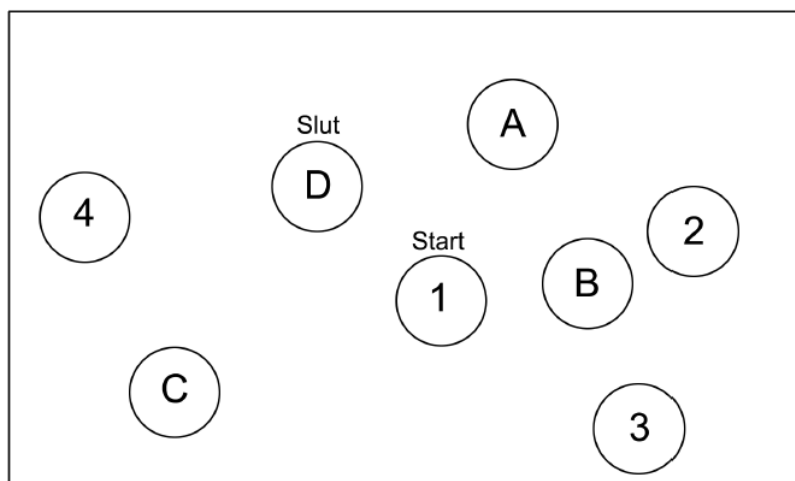
TMT-B:

La parte B guarda cierta semejanza formal con la forma A, pero con una diferencia en la demanda cognitiva. En este caso hay números (del 1 al 13) y letras (de A a L), distribuidos al azar. El sujeto debe unir los estímulos alternando números y letras, respetando el orden numérico ascendente y alfabético.

¿Cómo se aplica?

Se pone delante del sujeto el ejemplo de la Parte B y se le dice: *“Éste es similar al anterior, excepto en que hay números y letras. Empezamos con el número 1 (se señala); trace una línea hasta la letra A (se señala), desde la A al 2 (se señala), desde el 2 hasta la B (se señala), desde la B hasta el tres (se señala), y desde el tres hasta la C (se señala). Siga, en orden, hasta llegar al final (señale el círculo donde está escrita la palabra ‘fin’). Por tanto, la tarea consiste en combinar número-letra, número-letra, en orden.* El examinador tiene que controlar al paciente mientras realiza el ejemplo y mostrarle los errores que cometa y ayudarle a corregirlos.

ILUSTRACIÓN 21: EJEMPLO TMT-B



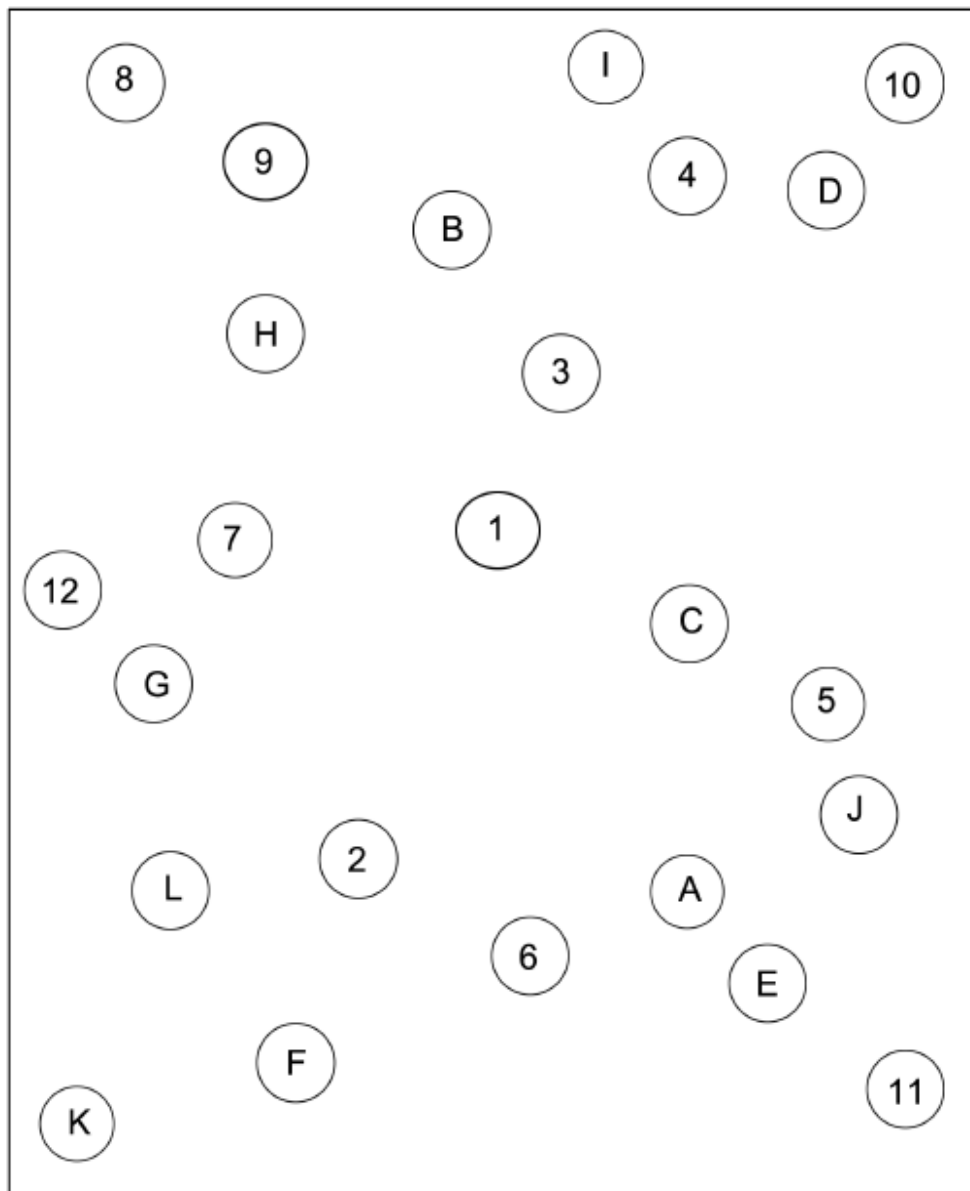
Cuando esté claro que el paciente ha entendido la tarea se pasa a la parte B. No se realiza la prueba si el sujeto no entiende las instrucciones o no completa el ejemplo.

Para pasar la prueba se pone la hoja de la parte B delante del sujeto y se le dice *“En esta página hay números y letras de nuevo. Haga lo mismo que en la anterior, vaya del 1 (se señala) a la A (se señala), entonces de la A al 2 (se señala), y así, en orden, hasta que llegue al final (se señala). Recuerde, debe alternar los números con las letras en el orden correcto. Trace las líneas tan rápido como pueda.* Se pone el cronómetro en marcha. Si el sujeto comete algún error, se le dice y vuelve hasta el último ítem correcto

y después continúa la prueba desde ese punto. El cronómetro no se para hasta que el paciente haya terminado la prueba. Se suspende la tarea después de 240 segundos (4 minutos) si el sujeto no ha finalizado.

¿Cómo se puntúa?

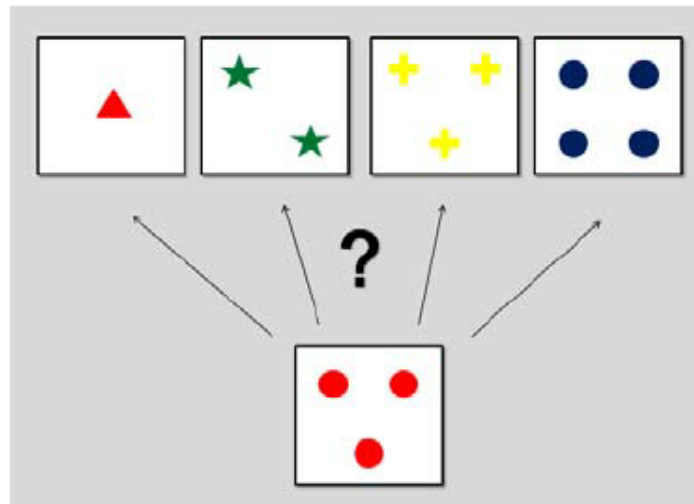
Se anota el tiempo que el paciente ha necesitado para completar cada parte de la prueba en segundos. Si el paciente no consiguió acabar la prueba en los 240 segundos, se cuenta 240 segundos como tiempo. Los tiempos totales hay que convertirlos después en puntuaciones típicas de acuerdo con el grupo de edad de la persona evaluada y según las tablas del manual de aplicación correspondiente (211,212).

ILUSTRACIÓN 22: TMT-B***WISCONSIN CARD SORTING TEST (WCST) (213)***

Esta prueba valora sobre todo flexibilidad cognitiva (corteza cingulada anterior y corteza frontal). Se considera una medida de las funciones ejecutivas en tanto que requiere de habilidad para desarrollar y mantener una estrategia adecuada para resolver un problema, mientras cambian las condiciones estímulares.

El WCST está formado por cuatro tarjetas-estímulo y 128 tarjetas-respuesta que contienen figuras de varias formas (cruz, círculo, triángulo o estrella), colores (rojo, azul, amarillo o verde) y número de figuras (una, dos, tres o cuatro). El modo habitual de aplicar la prueba consiste en colocar las cuatro tarjetas-estímulo ante el sujeto, ordenándolas de izquierda a derecha de la forma siguiente: un triángulo rojo, dos estrellas verdes, tres cruces amarillas y cuatro círculos azules. Después se entrega al sujeto un bloque de 64 tarjetas y se le indica que tiene que emparejar cada una de las tarjetas de ese bloque con una de las tarjetas-estímulo que se han colocado ante él y que puede emparejarlas de cualquier modo que le parezca posible. Cada vez que el sujeto coloque una tarjeta se le indicará si lo ha hecho de forma correcta o errónea, pero no se le dice nunca cuál es la categoría que se tiene en cuenta para clasificar. Cuando el sujeto ha logrado un número determinado de respuestas correctas” consecutivas emparejando las tarjetas con arreglo a la categoría de clasificación establecida inicialmente (generalmente **Color**) se cambia dicha categoría de clasificación – pasando a **Forma o Número**- sin avisar, esto requiere que el sujeto utilice el “feedback” que recibe del examinador para establecer una nueva estrategia de clasificación.

ILUSTRACIÓN 23: TARJETAS DEL WCST



La aplicación avanza de esta forma cambiando las categorías establecidas como criterios de clasificación, seleccionando un nuevo criterio de clasificación entre los

posibles (**Color; Forma y Número**). En la hoja de anotación se van anotando todas las respuestas que da el paciente a los ítems de la prueba.

ILUSTRACIÓN 24: HOJA DE CORRECCIONES DEL WCST

SECUENCIA DE CATEGORÍAS				
CFNCFN				
1	C	F	N	O
2	C	F	N	O
3	C	F	N	O
4	C	F	N	O
5	C	F	N	O
6	C	F	N	O
7	C	F	N	O
8	C	F	N	O
9	C	F	N	O
10	C	F	N	O
11	C	F	N	O
12	C	F	N	O
13	C	F	N	O
14	C	F	N	O
15	C	F	N	O
16	C	F	N	O
17	C	F	N	O
18	C	F	N	O
19	C	F	N	O
20	C	F	N	O
21	C	F	N	O
22	C	F	N	O
23	C	F	N	O
24	C	F	N	O
25	C	F	N	O
26	C	F	N	O
27	C	F	N	O
28	C	F	N	O
29	C	F	N	O
30	C	F	N	O
31	C	F	N	O
32	C	F	N	O
33	C	F	N	O
34	C	F	N	O
35	C	F	N	O
36	C	F	N	O
37	C	F	N	O
38	C	F	N	O
39	C	F	N	O
40	C	F	N	O
41	C	F	N	O
42	C	F	N	O
43	C	F	N	O
44	C	F	N	O
45	C	F	N	O
46	C	F	N	O
47	C	F	N	O
48	C	F	N	O
49	C	F	N	O
50	C	F	N	O
51	C	F	N	O
52	C	F	N	O
53	C	F	N	O
54	C	F	N	O
55	C	F	N	O
56	C	F	N	O
57	C	F	N	O
58	C	F	N	O
59	C	F	N	O
60	C	F	N	O
61	C	F	N	O
62	C	F	N	O
63	C	F	N	O
64	C	F	N	O

En la parte superior de la Hoja de anotación, aparece la sucesión de categorías: C, F, N, C, F, N, que corresponde a la secuencia de seis categorías de clasificación correctas. Debajo de esta secuencia aparecen los espacios donde se registrarán las respuestas del sujeto a los 128 ítems (cuatro columnas de 32 ítems cada una). Las dos primeras columnas contienen los espacios numerados de 1 a 64 en los que se anotarán las respuestas a los elementos del primer conjunto de tarjetas. Lo mismo sucede con las dos últimas en las que se anotarán las respuestas correspondientes al segundo conjunto de tarjetas.

En ambos casos la numeración se corresponde con el número impreso en el reverso de las tarjetas en cada uno de los dos bloques. Para cada ítem se presentan como opciones de respuesta las letras C, F, N, O (C= color; F= Forma; N= Número; O= Otros). A la izquierda de cada ítem aparece un espacio para que el examinador anote el número de respuestas consecutivas (hasta 10) en cada categoría. A la derecha de cada ítem hay un lugar para indicar algunas dimensiones de la puntuación, que serán registradas después de la aplicación.

La segunda página de la hoja de anotación contiene espacios para anotar las puntuaciones directas y transformadas obtenidas por el sujeto en la prueba.

¿Cómo se aplica?

Se comienza colocando las tarjetas- estímulo sobre la mesa enfrente del paciente comenzando por el lado izquierdo de este y siguiendo el orden establecido: primero el triángulo rojo (que queda a la izquierda del sujeto), después las dos estrellas verdes, las tres cruces amarillas y los cuatro círculos azules. Es preciso asegurarse de que las tarjetas-estímulo están correctamente orientadas. Mientras se van colocando las tarjetas- estímulo sobre la mesa se dirá: *“Esta prueba es poco usual porque yo no voy a dar mucha información sobre lo que hay que hacer. La tarea consiste en emparejar estas tarjetas (señalar los bloques de tarjetas-respuestas) con estas cuatro que he colocado aquí y que sirven de clave (señalar las tarjetas-estímulo sucesivamente empezando por el triángulo rojo). Yo no puedo decirle cómo se deben emparejar las tarjetas, pero cada vez que usted coloque una, le diré si lo ha hecho correctamente o si*

se ha equivocado. En los casos en que la haya colocado mal, simplemente dejará la tarjeta donde la haya puesto e intentará colocar la siguiente correctamente. Para esta prueba no hay tiempo límite. A continuación se va entregando una a una las tarjetas-respuesta al paciente.

ILUSTRACIÓN 25: HOJA DE ANOTACIÓN (2) DEL WCST

I. RESUMEN DE PUNTUACIONES				
DIMENSIONES	Puntuación directa	Puntuación típica	Puntuación T	Puntuación centil
Nº de intentos aplicados				
Respuestas correctas				
Nº total de errores				
Porcentaje de errores				
Respuestas perseverativas				
Porcentaje respuestas perseverativas				
Errores perseverativos				
Porcentaje errores perseverativos				
Errores no perseverativos				
Porcentaje errores no perseverativos				
Respuestas de nivel conceptual				
Porcentaje respuestas de nivel conceptual				

II. OTRAS PUNTUACIONES		
	Puntuación directa	Puntuación centil
Nº de categorías completas		
Intentos para completar la 1ª categoría		
Fallos para mantener la actitud		
Aprender a aprender		

BAREMO UTILIZADO _____

III. CÁLCULO DE LA PUNTUACIÓN «APRENDER A APRENDER»				
Nº de la categoría	Nº de intentos	Errores	Porcentaje de errores	Diferencia entre porcentajes de errores
1				
2				
3				
4				
5				
6				
Diferencia media				

La primera categoría correcta de clasificación es **COLOR**. Cuando el sujeto comience a colocar las tarjetas-respuesta, a medida que las vaya poniendo bajo los estímulos, se le dirá “correcto” o “bien” cada vez que las clasifique atendiendo a la característica color e “incorrecto” o “mal” cada vez que empareje una tarjeta atendiendo a otra categoría que no sea color. La aplicación continúa de este modo hasta que el sujeto haya colocado correctamente diez tarjetas consecutivas, atendiendo a la característica color. Sin hacer comentarios ni dar ninguna otra indicación, el examinador cambiará en ese momento la categoría correcta que a partir de entonces será **FORMA**; es decir, si el sujeto coloca la tarjeta siguiente atendiendo a color, que hasta entonces era lo correcto, se dirá: “No es correcto”. Es importante que la transición entre las categorías de clasificación se haga de forma fluida y poco perceptible tanto verbal como no verbalmente. Forma se mantiene como categoría correcta hasta que el sujeto haya alcanzado diez respuestas correctas consecutivas; cuando esto sucede, sin aviso ni indicación de lo que está sucediendo, el examinador cambiará la categoría de clasificación a **NÚMERO**. Cuando el sujeto haya dado diez respuestas correctas consecutivas en la categoría número el examinador volverá de nuevo a establecer **COLOR** como categoría correcta de clasificación, después **FORMA** y después **NÚMERO**, actuando siempre del modo escrito anteriormente. La prueba continúa hasta que el sujeto haya completado con éxito seis categorías o hasta que haya utilizado todas las tarjetas de los dos bloques, en el caso de que esto ocurra antes de completar las categorías indicadas.

Forma de anotar las respuestas:

- A medida que el paciente responda a cada ítem, el examinador marcará con una barra (/) cada categoría que coincida entre las dos tarjetas (estímulo y respuesta). Si la tarjeta-respuesta y la tarjeta-estímulo se emparejan solamente en una dimensión, en la Hoja de anotación se pondrá la barra solamente sobre el símbolo que corresponda a esa dimensión. Si la tarjeta-respuesta se empareja con la tarjeta-estímulo en dos dimensiones, se marcarán con una barra los símbolos correspondientes a estas dos dimensiones. Finalmente si la respuesta no se empareja con la tarjeta estímulo en ninguna dimensión se marcará en la Hoja de anotación la opción “otros”.

- En la parte superior de la Hoja de Anotación se presenta la secuencia correcta en que se han de completar las categorías de clasificación (C, F, N, C, F, N). Al inicio de una categoría se escribirá a la izquierda de la columna la inicial de la categoría que le toque al paciente completar en ese momento. Cuando se complete una categoría se tachará en la parte superior de la página la letra correspondiente a cada categoría que se haya completado correctamente (C, F, N, C, F, N).
- Para determinar cuándo un sujeto ha completado con éxito una categoría y como ayuda para el posterior cálculo de las puntuaciones, se numerarán correlativamente las respuestas correctas del 1 al 10 anotando los números en el espacio destinado a este fin en la Hoja de Anotación a la izquierda de cada ítem. Esto se hace a medida que el sujeto va colocando las tarjetas. No hay que olvidar que solamente se deben numerar las respuestas correctas. Si el sujeto interrumpe la secuencia con un error, cuando vuelva a dar una respuesta correcta se volverá a comenzar la numeración con el número 1.
- Cuando se alcance el criterio de diez respuestas correctas consecutivas, se trazará una línea horizontal por debajo del último ítem contestado, se marcará en la parte superior de la página la letra correspondiente a la categoría superada y se escribirá el símbolo de la próxima categoría de clasificación en la línea horizontal en el lado izquierdo de la columna.

¿Cómo se puntúa?

Cada respuesta del sujeto debe ser considerada como si ocurriese en tres dimensiones separadas y, por tanto, evaluada en cada una de ellas. Estas dimensiones son: **correcto-incorrecto, ambiguo-no ambiguo y perseverativo-no perseverativo.**

- 1) **Correcto-Incorrecto:** El examinador proporciona al sujeto un feedback en cada respuesta tanto si es correcta como si es incorrecta. Las respuestas que corresponden a la categoría de clasificación establecida se puntúan como correctas y las que no corresponden, como erróneas. El examinador numerará correlativamente en la Hoja de Anotación las respuestas correctas. Si el sujeto da una o varias respuestas erróneas, se comienza de nuevo la numeración cuando vuelva a dar respuestas

correctas. Una vez finalizada la aplicación, los ítems incorrectos y que por tanto no se hayan numerado, se rodearán con un círculo.

- 2) **Ambigua-no ambigua:** Cuando una tarjeta-respuesta se empareja con una tarjeta-estímulo atendiendo a una, y sólo una, de sus características (por ejemplo, Color), para el examinador resulta obvia, no ambigua, la categoría utilizada por el sujeto para realizar el emparejamiento. Sin embargo, las tarjetas pueden emparejarse en más de una dimensión. En esta situación la respuesta es ambigua para el examinador pues no puede estar seguro de por qué categoría ha clasificado esa tarjeta el paciente. Por tanto, cuando la tarjeta-respuesta se empareja con la tarjeta-estímulo en una y sólo una característica se considera una respuesta no ambigua y cuando la tarjeta-respuesta se empareja con la tarjeta-estímulo en dos o más características se considera ambigua.

- 3) **Perseverativa-no perseverativa:** Cuando el sujeto persiste en responder a una característica del estímulo que no es correcta, la respuesta se considera una “perseveración hacia ese criterio” y se puntúa como “perseverativa”. El sujeto puede perseverar en Color, Forma o Número. El principio de perseveración es operativo una vez establecido. De hecho, las respuestas que se emparejen con el principio de perseveración establecido se consideran perseverativas, prescindiendo de que sean correctas o incorrectas. Las respuestas que no se emparejen siguiendo el principio de perseveración se consideran no perseverativas. Las respuestas perseverativas se señalan en la Hoja de Anotación después de terminar la prueba, poniendo la letra “P” a la derecha del ítem al que se refieran. Hay tres situaciones distintas que delimitan el principio de perseveración en la puntuación de las respuestas perseverativas:
 - a. El principio de perseveración se establece al comienzo de la prueba, la primera vez que el sujeto comete un error no ambiguo. Pero el primer error no-ambiguo solamente establece el principio de la perseveración y no se puntúa como perseverativo. La **Ilustración 26 (a)** muestra el caso de puntuación más sencillo. En el segundo intento el sujeto ha emparejado la tarjeta que tiene cuatro cruces rojas con la tarjeta estímulo que tiene tres cruces amarillas. Esta respuesta es un error no ambiguo que se sitúa en el

principio de clasificación en la categoría Forma y la establece como principio perseverativo. Cada vez que el sujeto cometa un error no ambiguo en la categoría Forma, por ejemplo, en los intentos 3 y 4 de la **Ilustración 26 (a)** la respuesta se puntuará como perseverativa hasta que cambie el principio de perseveración

ILUSTRACIÓN 26: ERROR PERSEVERATIVO (a); ERROR PERSEVERATIVO TRAS COMPLETAR CATEGORÍA Y RELGA DEL BOCADILLO (b)

a

C	1	C	F	N	O
2	C	F	N	O	
3	C	F	N	O	
4	C	F	N	O	
5	C	F	N	O	
6	C	F	N	O	
7	C	F	N	O	
8	C	F	N	O	
9	C	F	N	O	
10	C	F	N	O	
11	F	N	O	C	
12	F	N	O	C	
13	F	N	O	C	
14	F	N	O	C	
15	F	N	O	C	
16	F	N	O	C	
17	F	N	O	C	
18	F	N	O	C	
19	F	N	O	C	
20	F	N	O	C	

b

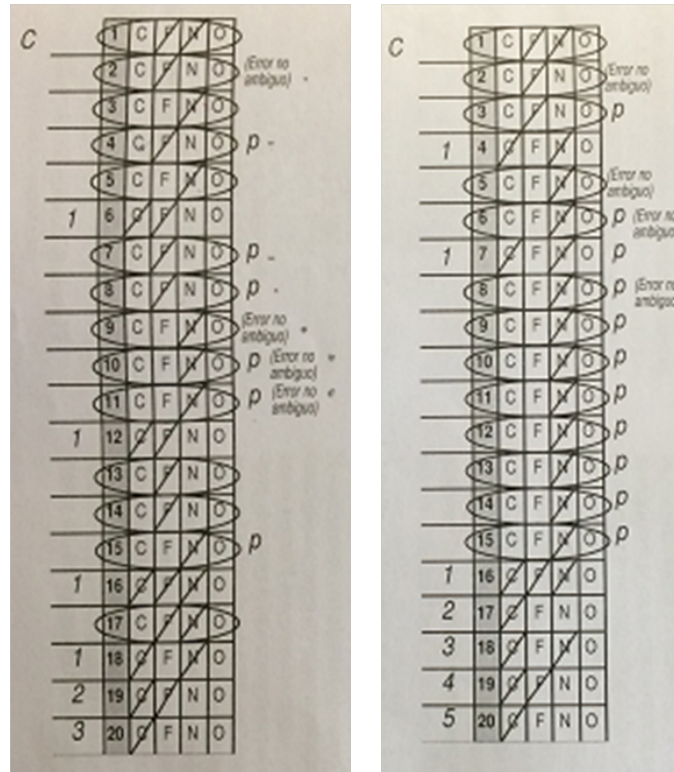
C	1	C	F	N	O
2	C	F	N	O	
3	C	F	N	O	
4	C	F	N	O	
5	C	F	N	O	
6	C	F	N	O	
7	C	F	N	O	
8	C	F	N	O	
9	C	F	N	O	
10	C	F	N	O	
<hr/>					
F	11	F	N	O	C
12	F	N	O	C	
13	F	N	O	C	
14	F	N	O	C	
15	F	N	O	C	
16	F	N	O	C	
17	F	N	O	C	
18	F	N	O	C	
19	F	N	O	C	
20	F	N	O	C	

- b. El momento en el que se producen normalmente respuestas perseverativas es después de haber completado una categoría con diez respuestas correctas consecutivas. Como el sujeto no sabe que el examinador ha cambiado la categoría de clasificación, es muy probable que continúe respondiendo de acuerdo con la regla que en los ítems anteriores era correcta. Pero, según las reglas de puntuación, después de haber completado con éxito una categoría, cuando el examinador cambia el criterio de clasificación la categoría que

antes era correcta se convierte en principio de perseveración. La primera respuesta no ambigua que constituye el nuevo principio de perseveración es un error perseverativo no ambiguo. En la **Ilustración 26 (b)** se presenta un ejemplo de puntuación que siguen esta regla: el intento 11 se trata de un error perseverativo no ambiguo porque las respuestas Color sigue el principio de perseveración vigente hasta ese momento (la categoría que se acaba de completar).

- c. Una respuesta ambigua puede ser puntuada también como perseverativa cuando reúne las condiciones a y b, citadas en los párrafos siguientes, que aseguran que forma parte de un patrón coherente de respuestas perseverativas. Estas condiciones se deben tener en cuenta tanto si la respuesta ambigua es correcta como si es incorrecta.
- La respuesta ambigua debe cumplir el principio de perseveración que estaba vigente.
 - Las respuestas no ambiguas más próximas a la respuesta ambigua tanto la correspondiente al intento precedente como la correspondiente al siguiente deben ser perseverativas y deben seguir el principio de perseveración establecido. Esta regla se conoce con el nombre de “regla bocadillo”: las respuestas ambiguas deben estar situadas entre dos respuestas perseverativas no ambiguas.
- d. El final de un principio de perseveración ocurre cuando el paciente cambia su forma de respuesta perseverativa:
- comete tres errores no ambiguos consecutivos con una categoría de clasificación, que en ese momento no es ni correcta ni perseverativa (**Ilustración 27** ejemplos 9, 10 y 11 de (a)).

ILUSTRACIÓN 27: CAMBIO DEL PRINCIPIO DE PERSEVERACIÓN



a

b

- Si los tres errores no ambiguos no son consecutivos, todas las respuestas comprendidas entre los errores no ambiguos primero y tercero siguen el principio de clasificación que se mantiene en tres errores no ambiguos. Este nuevo principio de perseveración no es operativo para propósitos de puntuación hasta que se produzca el segundo error no ambiguo (**Ilustración 27 (b)**).

Los resultados que hemos tenido en cuenta para la corrección de esta prueba han sido:

- 1) **Categorías completas:** es el número de secuencias de 10 respuestas correctas consecutivas dadas por el sujeto en la prueba
- 2) **Intentos para completar la primera categoría:** El número total de intentos para completar correctamente la primera categoría proporciona una indicación de la conceptualización inicial antes de que se produzca un cambio de ordenación.
- 3) **Respuestas perseverativas:** Es el número total de respuestas perseverativas que ha dado un paciente. Para calcularlo se cuenta el número de ítems que se han marcado con la letra “p” y se escribe ese número en el espacio Respuestas perseverativas, columna Puntuación directa

¿Cómo se transforman las puntuaciones en típicas?

Una vez calculadas las puntuaciones directas de WCST se escribirán en la Hoja de Anotación, en sus respectivas casillas. A continuación, se localizará la tabla de baremos que resulte apropiada para el sujeto, teniendo en cuenta su edad o la combinación de edad y años de estudios para calcular la puntuación T, la puntuación típica y la puntuación centil.

5.7.2.6. Evaluación del lenguaje: fluencia fonética (P/M/R) y fluencia semántica (animales)

FLUENCIA FONÉTICA

En esta tarea, se pide a los sujetos que digan palabras que empiecen con una letra específica. Deberán decir tantas palabras como les sea posible y dispondrán de un minuto por cada letra (P, M y R)

¿Cómo se administra?

Se le dice al paciente: *“Yo ahora le diré una letra del alfabeto, y quiero que usted me diga tantas palabras distintas como pueda que empiecen con esa letra. Por ejemplo, si yo le digo R usted puede decirme “radio”, “rosa”, “rata”. No puede decir nombres propios como “Ricardo” o “Rusia”. Tampoco puede decirme palabras con la misma raíz pero con diferente final como “perro” “perra”, o “repartir” “repartiendo”. El examinador se asegura de que el paciente haya comprendido lo que se le pide. A continuación se le dice: “La primera letra es la P”. Se pone en marcha el cronómetro y se escriben todas las palabras que el paciente diga, incluso si son incorrectas o repetidas. Se para el cronómetro cuando acabe el minuto. Se procede igual para las letras M y R.*

¿Cómo se puntúa?

La corrección de la prueba debe hacerse en el momento inmediato pues la rápida transcripción de las palabras puede que las haga ilegibles posteriormente. Se puntúa: el número total de respuestas admisibles que empiecen por la letra correspondiente en los tres ensayos.

- Si el sujeto repite una palabra que ya ha sido dicha se puntúa sólo la primera como correcta y el resto son errores de repetición.
- Palabras vernáculas (palabras características de cada región), jerga (expresiones vulgares) y palabrotas se puntúan como correctas.
- Palabras extranjeras de uso cotidiano se puntúan como correctas.
- Las palabras homónimas se puntúan ambas como correctas si el sujeto indica los diferentes significados.
- Los nombres propios (ej. nombres de personas, lugares, países) se puntúan como incorrectos.
- Los nombres de marcas se puntúan como incorrectos, excepto si son genéricos.
- Se puntúan como incorrectos los plurales (ej. manzana, manzanas) y las formas múltiples de verbos (caída, cayó; nadar, nadaron). Se debe contar la primera palabra como correcta y los derivados de ésta como errores de intrusión.
- Las palabras con finales diferentes se puntúan como correctas siempre y cuando sea una nueva palabra. Como regla general, las palabras separadas y con definiciones

distintas en el diccionario pueden ser anotadas como correctas (ej. ante, ante todo...).

- Los números que empiezan con la letra correcta se puntúan como correctos (seis, sesenta, setenta) pero sólo los dos primeros de una serie (sesenta y uno, sesenta y dos...).

FLUENCIA SEMÁNTICA (animales)

En esta tarea, se pide a los sujetos que digan tantos nombres de animales como les sea posible en un minuto (214,215)

¿Cómo se administra?

Se le dice al sujeto: *“Me gustaría que me dijera todos los animales diferentes que se le ocurran tan rápido como pueda. Empiece hasta que yo le diga basta. Se pone en marcha el cronómetro y se escriben todas las palabras que el paciente diga incluso si son incorrectas o repetidas.*

¿Cómo se puntúa?

La corrección debe hacerse en el momento inmediato pues la rápida transcripción de las palabras puede que las haga ilegibles posteriormente.

- Si el sujeto repite una palabra que ya ha sido dicha se puntúa sólo la primera como correcta y el resto como errores de repetición
- Todas las otras respuestas (ej. Palabras que empiezan con una inicial equivocada, nombres propios, etc) se puntúan como errores de intrusión.
- Son admisibles todos los miembros del reino animal (insectos, pájaros, peces, reptiles...).
- Si un término súper ordinal (Ej. “pájaros”) se dice aisladamente, se cuenta como correcto. Sin embargo, si se dice un súper ordinal y un subordinado (ej. Pájaro, petirrojo, gorrión) no se cuenta el súper ordinal (pero no debe puntuarse como error) y se cuentan los subordinados como correctos, independiente del orden en que se

hayan dicho (Ej. Pájaro, petirrojo, gorrión = 2 puntos; petirrojo, gorrión, pájaro = 2 puntos).

- No se consideran las razas pertenecientes a una misma especie (ej. tipos de perro), pero no deben contarse como errores en la puntuación. Sí se permiten otras subespecies (por ejemplo, tipos de aves, peces, osos, etc.)
- Si se evocan formas masculinas/femeninas se debe puntuar la primera como correcta y no contar las variantes que le siguen, pero no deben puntuarse como errores.

5.7.2.7. Evaluación de las habilidades motoras: Purdue Pegboard y Grooved Pegboard

***PURDUE PEGBOARD* (216,217)**

El purdue pegboard es una escala de valoración que tiene como objetivo evaluar la velocidad y la destreza motora manual. Esta prueba consta de un tablero de madera con dos columnas, con dos columnas de 25 agujeros cada una de ellas, así como un determinado número de clavijas, arandelas y tubos dispuestos en 4 cavidades en la parte superior del tablero. En las cavidades de los extremos se colocan las clavijas, en las cavidades del centro se colocan las arandelas en el lado correspondiente a la mano no dominante y los tubitos en la cavidad correspondiente a la mano dominante.

¿Cómo se aplica?

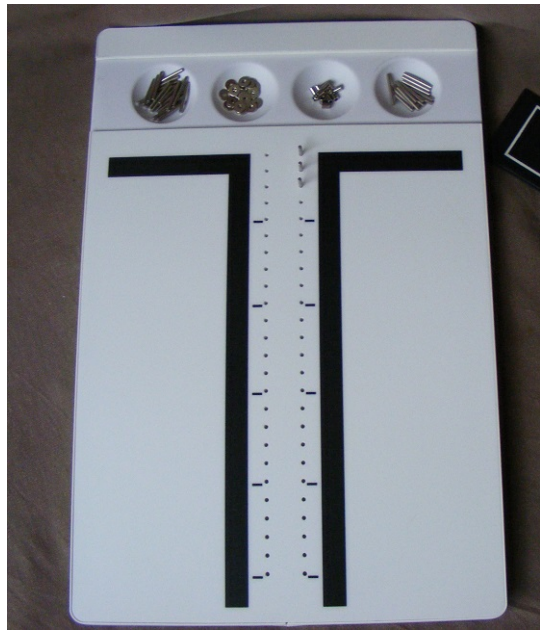
Esta prueba de 4 partes diferentes, aunque en nuestra evaluación sólo se han realizado las 3 primeras:

1. Primera parte: Insertar tantas clavijas como se pueda con la **mano dominante** en un tiempo límite de 30 segundos. Se le explica que tiene que ir lo más rápido que pueda, que se le va a cronometrar y que si le cae alguna pieza que no pierda tiempo buscándola, que coja otra.

2. Segunda parte: insertar tantas clavijas como se pueda con la **mano no dominante**, en un tiempo límite de 30 segundos. Se le recuerda que tiene que ir lo más rápido que pueda, que se le va a cronometrar y que si le cae alguna pieza que no pierda tiempo buscándola, que coja otra.
3. Tercera parte: Insertar tantas clavijas como se pueda con **ambas manos** a la vez, en un tiempo límite de 30 segundos. Se le comenta que tiene que ir lo más rápido que pueda, que se le va a cronometrar y que si le cae alguna pieza que no pierda tiempo buscándola, que coja otra. Aquí se valora la coordinación bimanual.
4. Cuarta parte: Esta parte consiste en una tarea de **ensamblaje**, donde tiene que realizar una secuencia coordinada consistente en insertar una clavija, una arandela, un tubo y una arandela, alternando el uso de las dos manos y empezando con la mano dominante. Para esta parte se dispone de 60 segundos. En esta última parte de la prueba, se valora la coordinación bimanual alternante, por lo que se le explicará que mientras una mano esta insertando una pieza, la otra está cogiendo la siguiente pieza a insertar. Esta cuarta parte no fue realizada en nuestros pacientes

¿Cómo se puntúa?

Para la puntuación se tiene en cuenta, en las dos primeras partes de la prueba, el número de clavijas insertadas en el tiempo límite y en la tercera parte que valora la coordinación bimanual el número total de parejas realizadas. Estos datos después se corrigen de acuerdo con el grupo de edad de la persona evaluada y según las tablas del manual de aplicación correspondiente (216).

ILUSTRACIÓN 28: PURDUE PEGBOARD***GROOVED PEGBOARD*** (218)

Es una prueba para valorar la destreza manual y requiere de coordinación visuomotriz compleja.

Esta prueba consta de un tablero con 25 ojos de cerradura colocados con distintas orientaciones y de manera aleatoria. En la zona superior central del tablero hay una zona hueca destinada a las clavijas. El paciente debe ir cogiendo las clavijas de una en una, orientarlas en la dirección de los orificios e ir insertándolas en ellos, por filas y en una dirección determinada (cuando la mano explorada sea la derecha, el paciente tiene que ir colocando las clavijas de izquierda a derecha y cuando la mano explorada sea la izquierda, el paciente debe ir colocando las clavijas de derecha a izquierda) tan rápido como sea posible y sin que se caiga ninguna clavija. Hay que decirle al paciente que en caso de que se caiga alguna pieza no pierda el tiempo buscándola. Se cronometra el tiempo que el paciente tarde en colocar con cada mano todas las clavijas en los orificios.

En caso de que a los 5 minutos el paciente no haya colocado todas las clavijas se da por finalizado el intento.

ILUSTRACIÓN 29: GROOVED PEGBOARD



¿Cómo se puntúa?

Para puntuar en esta prueba se cuenta el tiempo tardado con cada mano en la colocación de todas las clavijas en los orificios y se corrige de acuerdo con el grupo de edad de la persona evaluada y según las tablas del manual correspondiente (218).

5.7.2.8. Evaluación de las habilidades visuoespaciales

PRUEBA DE LOS CUBOS (209) *Valora lóbulo parietal posterior derecho:*

En esta prueba, el paciente debe reproducir con los cubos que se le entregan un dibujo en dos colores que se le muestra y cuya dificultad va progresivamente en

aumento desde diseños simples con sólo dos cubos a otros más complejos con un máximo de 9 cubos. Los primeros 5 elementos son realizados primero con cubos por el examinador y el paciente tiene que copiarlos. Los elementos 6 a 14 se le muestran al paciente en láminas y deberá reproducirlos él con los cubos correspondientes.

ILUSTRACIÓN 30: PRUEBA DE LOS CUBOS



¿Cómo se aplica?

- Para iniciar la prueba, se ponen cuatro cubos delante del sujeto y se dice: *“Ahora voy a pedirle que haga algunos dibujos. ¿Ve estos cubos? Son todos iguales. Unas caras son completamente rojas, otras completamente blancas y otras tienen una mitad roja y una blanca”*. Se giran los cubos para mostrar las diferentes caras, se toman dos cubos, se construye el dibujo 1 y se dice: *¿Ve le dibujo? Ahora haga Vd. uno como éste (señalando al modelo). Empiece y avíseme cuando haya terminado*. Se pone en marcha el cronómetro. Si el sujeto realiza el dibujo en menos de 30 segundos, se continúa con el dibujo 2. Si no lo construye correctamente, se deja el cronómetro en marcha y después anotaremos si lo ha conseguido hacer o no y el tiempo que ha tardado en construirlo.

- Para los elementos 2 a 5: Se dice: *“De nuevo, vamos a hacer otro dibujo diferente. Mirelo”*. (se construye). Se dan los cubos correspondientes al paciente y se le dice: *“Ahora inténtelo Vd. y avíseme cuando haya terminado”*. Se pone en marcha el cronómetro. Si construye el modelo correctamente dentro del tiempo límite, se continúa con los siguientes. Si no, se deja el cronómetro en marcha y después anotaremos si lo ha conseguido hacer o no y el tiempo que ha tardado en construirlo.

- Para los elementos 6 a 9: Se sitúan cuatro cubos mezclados delante del paciente y se abre el cuaderno de elementos por la página correspondiente a cada dibujo. Se coloca el dibujo delante del paciente y se le dice: *“Ahora vamos a hacer un dibujo igual a éste (señalar la lámina del cuaderno de elementos) con estos cubos. Se mezclan los cubos y se le dice: “Avíseme cuando haya terminado. Comience”*. Se pone en marcha el cronómetro. Si el sujeto realiza el dibujo correctamente dentro del tiempo límite, se continúa con los siguientes dibujos, dando para cada uno las mismas indicaciones. Si no lo construye correctamente, se deja el cronómetro en marcha y después anotaremos si lo ha conseguido hacer o no y el tiempo que ha tardado en construirlo.

- Para los elementos 10 a 14: Se sitúan los nueve cubos mezclados delante del examinando, se pasa a la página del cuaderno de elementos correspondiente para mostrar el dibujo siguiente y se le dice: *“Ahora haga un dibujo como éste utilizando nueve cubos. No olvide avisarme cuando haya terminado”*. Se pone el cronómetro en marcha. Cuando el sujeto haya acabado o cuando transcurran los 120 segundos, se mezclan los cubos y se continúa con el siguiente dibujo. En los dibujos 13 y 14 no se permitirá que el sujeto gire el Cuaderno de elementos para dar a l dibujo una base horizontal.

- La prueba se termina cuando el sujeto cometa tres errores consecutivos (0 puntos)

¿Cómo se puntúa?

Para la puntuación se anota en la columna destinada a ello, el tiempo que el paciente ha necesitado para hacer cada dibujo y se rodeará la puntuación que le corresponda según ese tiempo. Así,

- En los dibujos 1 a 6, se conceden 2 puntos a cada dibujo realizado correctamente en el primer intento y dentro del tiempo estipulado, y 1 solo punto a cada dibujo realizado correctamente en el segundo intento, también dentro del tiempo límite.
- En los dibujos 7 a 14: Estos elementos obtienen un mínimo de 4 puntos cada uno si se han realizado correctamente dentro del tiempo límite. Según el tiempo que el sujeto invierta podrá tener una bonificación de 1 a 3 puntos en cada dibujo.

La suma de todos los puntos da la puntuación total de la prueba que después habrá que convertirla en puntuaciones típicas de acuerdo con el grupo de edad de la persona evaluada y según las tablas de manual de aplicación correspondiente.

ILUSTRACIÓN 31: HOJA DE ANOTACIÓN PRUEBA DE LOS CUBOS

Cubos									
RETORNO Con 0 o 1 punto en los elementos 5 o 6, aplicar los elementos 1 a 4 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos			TERMINACION 3 puntuaciones consecutivas de 0			PUNTUACIÓN Elem. 1-6: Dibujo correcto 1º intento = 2 Dibujo correcto 2º intento = 1 Dibujo incorr. 1º y 2º intentos = 0 PUNTUACIÓN Elem. 7-14: Rotar la puntuación adecuada (máximo 7 puntos)			
Dibujo	Tiempo límite	Dibujo incorrecto	Tiempo empleado	Dibujo correcto	Puntuación (rotar)				
				SI	NO	Intento 2	Intento 1		
				0	0	1	2		
1	30"	Intento 1 <input type="checkbox"/> Intento 2 <input type="checkbox"/>		SI	NO	Intento 2 0	Intento 1 1		
2	30"	Intento 1 <input type="checkbox"/> Intento 2 <input type="checkbox"/>		SI	NO	Intento 2 0	Intento 1 1		
3	30"	Intento 1 <input type="checkbox"/> Intento 2 <input type="checkbox"/>		SI	NO	Intento 2 0	Intento 1 1		
4	30"	Intento 1 <input type="checkbox"/> Intento 2 <input type="checkbox"/>		SI	NO	Intento 2 0	Intento 1 1		
5	60"	Intento 1 <input type="checkbox"/> Intento 2 <input type="checkbox"/>		SI	NO	Intento 2 0	Intento 1 1		
6	60"	Intento 1 <input type="checkbox"/> Intento 2 <input type="checkbox"/>		SI	NO	Intento 2 0	Intento 1 1		
7	60"	<input type="checkbox"/>		SI	NO	0		10'-60" 4	11'-15" 5
8	60"	<input type="checkbox"/>		SI	NO	0		10'-60" 4	11'-15" 5
9	60"	<input type="checkbox"/>		SI	NO	0		21'-40" 4	10'-30" 5
10	120"	<input type="checkbox"/>		SI	NO	0		36'-120" 4	28'-30" 5
11	120"	<input type="checkbox"/>		SI	NO	0		68'-120" 4	46'-00" 5
12	120"	<input type="checkbox"/>		SI	NO	0		78'-120" 4	56'-75" 5
13	120"	<input type="checkbox"/>		SI	NO	0		78'-120" 4	56'-75" 5
14	120"	<input type="checkbox"/>		SI	NO	0		66'-120" 4	46'-00" 5
								Puntuación directa (máxima=68)	
EXAMINADOR									

5.8. ASPECTOS ETICOS

Antes del comienzo del estudio, el protocolo se presentó al comité de ética de investigación clínica (CEIC), dependiente de la Dirección Médica del HGURS, de acuerdo con la normativa legal vigente, para su aprobación. Toda información contenida en los CRDs de este estudio fue coherente con la fuente de documentación del paciente. El investigador llevó a cabo y mantuvo un control de calidad según las normas de Buenas Prácticas Clínicas para garantizar que se recogieran, documentaran (registraran) y analizaran los datos de acuerdo con el protocolo y los requerimientos legales aplicables.

Disposiciones legales vigentes

El estudio ha seguido en todo momento las leyes y regulaciones vigentes incluyendo los principios éticos derivados de la Declaración de Helsinki, la política internacional sobre la realización de estudios clínicos recogida en las International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies y las Recomendaciones sobre Buena Práctica Clínica aprobadas por el centro. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y en su reglamento de desarrollo.

Confidencialidad de los datos

Los datos de los pacientes se exportaron de manera anónima en formato Excel para poder efectuar el análisis en el software estadístico. Todos los pacientes reclutados fueron identificables a lo largo del estudio, aunque en la base de datos informatizada sus datos figuraban disociados y las claves para la identificación permanecieron debidamente custodiadas por el investigador principal del estudio. El investigador mantuvo una lista personal de los números y nombres de los pacientes, que permitía una identificación y comprobación posterior de los registros, si hubiera sido necesario.

El investigador principal conservó los CRDs debidamente custodiados. No se recogieron los nombres ni las iniciales u otros detalles identificativos de los sujetos ni se facilitaron datos a terceras personas ajenas al estudio, en ningún caso.

Evaluación Beneficio-Riesgo para los sujetos de la investigación

Al tratarse de un estudio transversal, la participación en el presente estudio no implicó riesgo alguno para los pacientes ni para los profesionales. Sin embargo, se espera que los datos aportados por el estudio ayuden a un mejor conocimiento de la enfermedad en nuestro medio.

Este estudio no ha supuesto ningún beneficio económico para los investigadores.

Confidencialidad de los datos

La información referente a la identidad de los pacientes fue considerada confidencial a todos los efectos, así como la del profesional. La base de datos generada por el estudio no contiene identificación alguna ni del paciente ni del profesional. Para su custodia se siguió lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

Interferencia con el cometido asistencial del investigador

La participación de los investigadores en este estudio no interfirió en ningún caso con sus labores asistenciales.

Difusión de los resultados

El trabajo presentado es original. Existe compromiso para publicar los resultados del estudio, que serán divulgados a través de comunicaciones y posters en congresos de ámbito nacional e internacional. Asimismo, dichos resultados se publicarán en revistas de carácter científico de ámbito nacional y/o internacional.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El tamaño muestral se ha calculado teniendo en cuenta el objetivo principal, es decir determinar la prevalencia de deterioro cognitivo mediante MoCA en pacientes con infección por VIH menores de 60 años. Teniendo en cuenta estudios previos, que la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes menores de 60 años oscilaba entre el 10 y el 20%. Para un nivel de confianza del 95% y una precisión del 5% se precisaban tener unos 99 pacientes. Puesto que se trata de un estudio transversal se ha estimado una proporción de pérdidas del 5%, por lo tanto, el tamaño muestral definitivo necesario fue de 105 pacientes.

Para la consecución del segundo objetivo del estudio, es decir determinar la capacidad discriminativa de la prueba MoCA se ha recalculado el tamaño muestral. Teniendo en cuenta que la sensibilidad aproximada de la prueba puede estar en torno a un 70-80%, la especificidad sobre un 80-85%, y la relación sensibilidad/1-especificidad, próxima a 4, para una población total de 100 sujetos, un nivel de confianza del 90% y una precisión del 5% se precisan unos 64 pacientes. Si tenemos en cuenta que puede haber un 5% de pérdidas, el tamaño muestral definitivo necesario sería de 67 pacientes.

Las variables cuantitativas se representan como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) dependiendo de si la distribución era o no normal. Las variables cualitativas se representan como número (tanto por ciento).

Para comprobar la normalidad de las variables, estas se representaron mediante histograma de frecuencias y se añadieron curvas de normalidad. Se evaluó la imagen visual si esta seguía una distribución normal. Además, se usaron gráficos q-q y la prueba de Kolmogorov-Smirnov si había más de 50 pacientes o la prueba de Shapiro-Wilk si había menos de 50. Se consideró que la distribución de la variable era normal si no se alcanzaba la significación estadística en las pruebas utilizadas.

La prevalencia se calculó como el tanto por ciento de pacientes que presentaban el proceso patológico y entre paréntesis se representa el intervalo de confianza al 95%.

Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, fracción de falsos positivos y falsos negativos con los intervalos de confianza al 95% tanto del MoCA como del MMSE para la presencia de deterioro cognitivo y la alteración de cada una de las esferas cognitivas evaluadas.

Se realizaron curvas ROC y cálculo del área bajo la curva (AUROC) junto con intervalos de confianza al 95% para determinar que prueba tenía mayor capacidad discriminativa para la presencia de HAND. Para la comparación de ambas AUROC se usó el Software libre R, función `roc.test` del paquete `pROC` (<http://expasy.org/tools/pROC/>)

Para evaluar la asociación entre las variables cualitativas se usó la prueba de la Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher según procediera. Para evaluar la asociación entre las variables cualitativas y las cuantitativas se usó la prueba de la T de Student si las variables cuantitativas tenían una distribución normal o la prueba U de Mann Whitney si la distribución no era normal.

Para evaluar aquellas variables que se asociaban de forma independiente con deterioro cognitivo se realizó un análisis de regresión logística binaria en el que se incluyeron aquellas variables que habían sido significativas en el análisis univariante.

Se consideró como significativa si la p era inferior a 0,05

Para la realización del análisis estadístico se recurrió al software estadístico SPSS versión 24 y al software libre “R”.

7. RESULTADOS

7.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Un total de 110 pacientes fueron incluidos inicialmente en el estudio. De esos pacientes 2 fallecieron antes de completarlo, 5 pacientes no quisieron continuar al poco de iniciarlo y 2 pacientes no pudieron localizarse. Otros tres pacientes que en un primer momento sí quisieron participar en el estudio, tras varias llamadas telefónicas y varias citas para realizar las evaluaciones neuropsicológicas completas, renunciaron a hacerlas pero se han contabilizado en la muestra total de pacientes, ya que habían realizado la prueba de cribado y la mayor parte de las valoraciones previas. Por tanto, la muestra total de pacientes para nuestro estudio fue finalmente de 101 pacientes.

7.1.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

Los pacientes tenían edades comprendidas entre los 20 y los 60 años con una media de edad de 44,2 años. Del total de los pacientes, 78 eran varones (77,2%) y 23 eran mujeres (22,8%). El tiempo medio de evolución desde el diagnóstico de la infección fue de 11 años. La mayor parte de los pacientes (86,1%) procedían de nuestro país y el 13,9% restante de otros países. La vía de contagio más frecuente fue por relaciones homosexuales (40,6%), seguida de relaciones heterosexuales (31,7%), adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) (20,8%) y finalmente desconocida en un 6,9% de los pacientes. En cuanto al nivel educativo de los pacientes, 44 de ellos (43,6%) tenían estudios primarios, 27 (26,7%) estudios medios, 21 (20,8%) estudios superiores (universitarios) y 9 (8,9%) estudios básicos (leer y escribir). De todos los pacientes de la muestra, 12 (11,8%) dedicaban más de 2 horas diarias a realizar cualquier actividad intelectual, 24 (23,7%) entre 1-2 horas y 64 (63,3%) no realizaban prácticamente ninguna actividad intelectual diaria. En lo que al ejercicio físico respecta, 54 pacientes (53,4%) no realizaban prácticamente ninguna actividad física al día (sedentarios), 32

(31,6 %) dedicaban entre 1 y 2 horas a la semana al ejercicio y 15 (14,8%) hacían ejercicio físico regularmente (unas 3 ó 4 horas semanales).

TABLA 13: CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

Características	Grupos	Valor
Sociodemográficas		
Edad en años (desviación típica)		44,2 (9,23)
Sexo masculino	Masculino	78 (77,2)
País de procedencia	España	87 (86,1%)
	Otros	14 (13,9%)
Vía de contagio	Desconocida	7 (6,9%)
	Relaciones heterosexuales	32 (31,7%)
	Relaciones homosexuales	41 (40,6 %)
	ADVP	21 (20,8%)
País de origen	España	87 (86,1%)
Nivel educativo de los pacientes	Leer/Escribir	9 (8,9%)
	Estudios Primarios	44 (43,6%)
	Estudios Medios	27 (26,7%)
	Estudios Superiores	21 (20,8%)
Actividad intelectual diaria	Ninguna	65 (64,4%)
	1-2 horas	24 (23,8%)
	≥ 2 horas	12 (11,8%)
Actividad física diaria	Ninguna	53 (52,4%)
	1-2 horas/semana	32 (31,6%)
	3-4 horas/semana	14 (13,8%)

7.1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

En cuanto a factores de riesgo cardiovascular, 11 pacientes (10,9%) eran hipertensos, 7 (6,9%) diabéticos y 19 (18,8%) dislipémicos. De los 101 pacientes de nuestra muestra, 57 (56,4%) eran fumadores y 38 (37,6%) consumían alcohol con cierta frecuencia. En lo referente al consumo de drogas, 22 pacientes (21,8%) habían consumido heroína alguna vez en su vida y 14 (13,9%) cocaína en los últimos 6 meses. De los 101 pacientes de la muestra, 30 (30%) estaban coinfectados con el virus de la hepatitis C (VHC) y 13 pacientes (12,9%) tenían antecedentes de haber pasado la sífilis anteriormente. Al preguntar por la presencia de quejas cognitivas, 51 pacientes referían tenerlas (51,48 %) frente a 50 (49,5%) que no tenían. En cuanto al estado de ánimo, se evaluó mediante el la prueba de Beck de depresión a 94 de los 101 pacientes de la muestra (por no poder localizar a todos los pacientes para realizarlo), encontrando que en 17 de ellos (16,8%) existía una depresión moderada-severa y 77 (76,2%) no tenían depresión o ésta era en grado leve. Se utilizó la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HAD) para evaluar el grado de ansiedad en 89 de los pacientes de nuestra muestra. De estos 89 pacientes, 24 (23,8%) tenían ansiedad moderada-severa y en el resto estaba ausente o en caso de encontrarse presente, ésta era en grado leve.

Entre los pacientes de la muestra, 19 pacientes tenían antecedentes familiares de Enfermedad de Alzheimer (18,8%) y 5 pacientes antecedentes familiares de otras demencias (4,9%).

TABLA 14: ANTECEDENTES DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

Características clínicas	Valor Total (%)
Hipertensión (%)	11 (10,9%)
Tratamiento antihipertensivo	9 (8,9%)
Diabetes Mellitus tipo 2 (%)	7 (6,9%)
Tratamiento antidiabéticos	5 (4,9%)
Dislipemia (%)	19 (18,8%)
Tratamiento con hipolipemiantes	11 (10,89%)
Alcohol (%)	38 (37,6%)
Tabaco (%)	57 (56,4%)
Heroína (%)	22 (21,8%)
Consumo de cocaína 6 meses antes	14 (13,9%)
Pacientes coinfectados con VHC	30 (29,7%)
Consumo otras drogas	22 (21,8%)
Pacientes con sífilis pasada	13 (12,9%)
Quejas cognitivas	52 (52,0%)
Depresión (Beck)	17 (16,8%)
Ansiedad (HAD)	24 (23,8%)
Antecedentes familiares EA	19 (18,8%)
Antecedentes familiares otras demencias	5 (4,9%)

VHC: Virus Hepatitis C, HAD: Escala de ansiedad y depresión hospitalaria, EA: Enfermedad de Alzheimer

7.1.3. CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DE LOS PACIENTES

En cuanto a los parámetros analíticos, las medias de los valores obtenidos en los parámetros analizados son las que se resumen en la **Tabla 15**.

TABLA 15: CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DE LOS PACIENTES

Parámetros analíticos	Valores
Glucosa (mg/dl)	96,89 (20,22)
Bilirrubina (mg/dl)	0,59 (0,63)
GOT (U/l)	29,19 (27,39)
GPT (U/l)	36,24 (47,09)
GGT (U/l)	40,93 (39,52)
Colesterol Total (mg/dl)	177,05 (38,76)
LDL-colesterol (mg/dl)	102,75 (32,44)
HDL-colesterol (mg/dl)	46,70 (14,84)
Triglicéridos (mg/dl)	148,41 (95,23)
PCR (mg/dl)	0,39 (0,64)
Calcio (mg/dl)	9,35 (0,38)
Fósforo (mg/dl)	3,23 (0,63)
Creatinina (mg/dl)	0,90 (0,25)
Urea (mg/dl)	33,51 (9,69)
Ácido úrico (mg/dl)	5 (1,26)
Filtrado Glomerular (ml/min/m²)	94,10 (13,47)
Cociente albúmina/Creatinina en orina (mg/g creat)	20,34 (103,18)
Cociente proteína/Creatinina en orina (mg/g creat)	115,14 (141,86)
Microalbuminuria (mg/l)	24,58 (86,19)
Hierro (ug/dl)	97,32 (47,92)
Ferritina (ng/ml)	112,90 (116,91)
Insulina (uUI/ml)	14,35 (10,93)
25-OH-vitamina D3 (ng/ml)	27,33 (23,35)
TSH (uUI/ml)	2,52 (1,47)
Vitamina B12 (pg/ml)	452,43 (191,86)
Ácido fólico (ng/ml)	13,54 (67)
Hemoglobina (g/dl)	14,73 (1,71)
Plaquetas (n°/ul)	221620 (69304)
Leucocitos (n°/ul)	6692,9 (2149,3)
Dímero D (ng/ml)	318,71 (430,39)

7.1.4. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN EN RELACIÓN A LA PRESENCIA DE ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA EVALUADA MEDIANTE ECOGRAFÍA CAROTÍDEA

Las características principales de los resultados obtenidos tras la realización de la ecografía carotídea se muestran en la **Tabla 16**. Se consideró que el paciente presentaba aterosclerosis subclínica si el grosor de la íntima-media carotídea era superior a 0,8 mm o se encontró placas de ateroma.

TABLA 16: CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA EN RELACIÓN CON LA PRESENCIA DE ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA EVALUADA MEDIANTE ECOGRAFÍA CAROTÍDEA

Características	Valores
Existencia de placas de ateroma (pacientes (%))	10 (9,9%)
Grosor de íntima-media en bulbo izquierdo (mm (de))	0,91 (0,29)
Grosor de íntima-media en bulbo derecho (mm (de))	0,82 (0,21)
Grosor de íntima-media en ACCI (mm (de))	0,65 (0,16)
Grosor de íntima-media en ACCD (mm (de))	0,62 (0,13)
Grosor de íntima-media >0,8 mm (%)	9 (10,9%)
Aterosclerosis subclínica (%)	17 (22,7%)

ACCI: Arteria carótida común izquierda; ACCD: Arteria carótida común derecha; de: desviación estándar

7.1.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS RELACIONADAS CON EL VIH

Las características clínicas y analíticas principales relacionadas con la infección por VIH se representan en la **Tabla 17**.

TABLA 17: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS RELACIONADAS CON EL VIH

Características-VIH	Valor Total (%)
Media Nadir CD4 (desviación estándar)	257,78 (168,49)
Estadios-VIH	
A	58 (57,4%)
B	22 (21,8%)
C	19 (18,8%)
Carga viral < 50 copias/ml	72 (71,2%)
Pacientes en tratamiento con ITINN	42 (41,5%)
Pacientes en tratamiento con IP	38 (37,6%)
Pacientes en tratamiento con Inhibidores de la integrasa	35 (34,6%)
Pacientes en tratamiento con Efavirenz	19 (18,8%)
Pacientes en tratamiento con Dolutegravir	17 (16,8%)
Pacientes en tratamiento con Abacavir	22 (21,7%)
Pacientes en tratamiento con Tenofovir	63 (62,37%)

IP: Inhibidores de la proteasa; ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos

7.1.6. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA PRUEBA DE COGNITIVA DE CRIBADO MOCA

De los 101 pacientes a los que se les realizó la prueba MoCA para el cribado del deterioro cognitivo, 44 pacientes la tuvieron alterada, por lo que **la prevalencia de deterioro cognitivo según MoCA fue del 43,6% (IC95% 34,3-53,2)**

En la **Tabla 18** se representa la distribución de los pacientes en función de la prueba de cribado MoCA. En general estos pacientes eran de mayor edad (47,59 años (8,02)) en comparación con los pacientes con MoCA normal (41,58 años (9,3)); $p=0,001$. No hubo diferencias en cuanto al sexo. En cuanto a la vía de infección, en el grupo de pacientes con MoCA normal, ésta fue más frecuente por relaciones heterosexuales (32 pacientes (56,1%)) mientras que en el grupo de pacientes con MoCA <26 fue más frecuente por relaciones homosexuales (17 (38,6%)). Sin embargo, fue mayor el número de pacientes con MoCA <26 (14 pacientes (31,8%)) que se infectaron por vía parenteral en comparación con los pacientes con MoCA normal (7 (12,3%)); ($p<0,03$).

En cuanto a ejercicio físico los pacientes con MoCA alterado eran más sedentarios (30 pacientes (68,2%)) que los de MoCA normal (24 pacientes (42,1%)); $p=0,013$. También hubo diferencias en cuanto al número de pacientes con ansiedad entre aquellos con MoCA <26 (17 (43,6%)) y aquellos con MoCA normal (7 (14%)); $p=0,004$. No se encontraron diferencias en cuanto al número de pacientes con depresión medida por escala de Beck.

TABLA 18: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LA PRUEBA DE CRIBADO MOCA

Características	MoCA normal	MoCA<26	p
Número de pacientes	57	44	
Edad en años (desviación típica)	41,6(9,31)	47,5 (8,02)	0,001
Sexo varón	46 (80,7%)	32 (72,7%)	0,479
Vía de contagio			0,003
– Desconocida	3 (5,3%)	4 (9,1%)	
– Relaciones homosexuales	15 (26,3%)	17 (38,6%)	
– Relaciones heterosexuales	32 (56,1%)	9 (20,5%)	
– ADVP	7 (12,3%)	14 (31,8%)	
Nivel educativo de los pacientes			0,03
– Hasta estudios primarios	24 (42,10%)	29 (65,9%)	
– Estudios secundarios y universitarios	33 (57,9%)	15 (34,1%)	
Actividad intelectual diaria			0,008
– Ninguna	29 (51,8%)	35 (79,5%)	
– ≥1 hora	27 (48,2%)	9 (20,5%)	
Actividad física diaria			0,013
– Sedentario/Ejercicio Leve	24 (42%)	30 (68,2%)	
– Ejercicio Regular/ Intenso	33 (57,9%)	14 (31,8%)	
Quejas cognitivas	28 (50%)	24 (54,5%)	0,803
Presencia de HAND	13 (52%)	39 (95,1%)	<0,001
Depresión (Beck)	8 (15,4%)	9 (21,4%)	0,626
Ansiedad (HAD)	7 (14%)	17 (43,6%)	0,004
Tratamiento con Efavirenz	12 (21,8%)	7 (15,9%)	0,628
Tratamiento con Dolutegravir	12 (21,8%)	5 (11,4%)	0,27
Tratamiento con Abacavir	10 (18,2)	12 (27,3)	0,402
Tratamiento con Tenofovir	40 (72,7%)	23 (52,3%)	0,058
Tratamiento con No Análogos de Nucleótidos	25 (45,5%)	17 (38,6%)	0,633
Tratamiento con Inhibidores de la Proteasa	17 (30,9%)	21 (47,7%)	0,133

Características	MoCA normal	MoCA<26	p
Tratamiento con Inhibidores de la Integrasa	23 (41,8%)	12 (27,3%)	0,196
Nivel de CD4 (media (de))	706,28 (295,89)	746,39 (345,51)	0,533
Nivel de CD8 (media (de))	1076,99 (459,10)	1019,95 (506,58)	0,559
Ratio CD4/CD8	0,77 (0,45)	0,87 (0,51)	0,326
Nadir de linfocitos T CD4 (células/ml)	271,5 (171,17)	241,86 (165,85)	0,395
Carga viral indetectable (pacientes (%))	38 (69,1%)	32 (72,7%)	0,863
GIMI (mm (de))	0,62 (0,15)	0,69 (0,16)	0,079
Grosor de íntima-media >0,8 mm (%)	4 (9,1%)	5(13,2)	0,816

GIMI: Grosor de íntima-media carotideo izquierdo. Resultados expresados como número (%) o media (desviación estándar)

Tras realizar regresión logística binaria encontramos que permanecían como factores de independientes asociados a MoCA < 26, la edad, el grado de ansiedad y la menor actividad física diaria (Tabla 19)

TABLA 19: REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA PARA MOCA < 26

Regresión logística binaria para MoCA 26	OR	IC95%	p
Edad	1,09	1,022 – 1,162	0,009
Ansiedad	3,25	1 – 10,6	0,05
Ejercicio físico diario sedentario-leve	2,9	1 – 8,537	0,05

7.2. ANÁLISIS DE RESULTADOS

7.2.1. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON MOCA NORMAL Y MOCA <26 EN RELACIÓN AL ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO COMPLETO Y A LA EXISTENCIA DE DETERIORO COGNITIVO

Analizamos los resultados obtenidos en las distintas pruebas de la batería neuropsicológica completa con los pacientes que habían tenido el MoCA <26 y con los que habían tenido el MoCA normal y encontramos que existían diferencias estadísticamente significativas en los dominios de aprendizaje ($p=0,031$), atención ($p<0,001$), velocidad de procesamiento ($p=0,001$), funciones ejecutivas ($p=0,044$), lenguaje ($p<0,001$), habilidades visuo-constructivas ($p=0,002$) y habilidades motoras ($p=0,001$). El único dominio en el que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa fue la memoria cuando era analizada de forma global ($p=0,063$).

En la **Tabla 20** se exponen los pacientes con MoCA normal y con MoCA < 26 que tienen alguna alteración (≥ 1 desviación estándar) en los distintos dominios cognitivos explorados en la batería neuropsicológica completa.

En la **Tabla 21** se representa la distribución de los pacientes en relación con la existencia de HAND y el grado del mismo y observamos que éste se encuentra presente en 39 pacientes de los 41 con MoCA < 26 (95,1%) y en 13 de los 25 pacientes con MoCA normal (52%); $p<0,001$. También fue estadísticamente significativo el número de pacientes que había en cada subgrupo de deterioro cognitivo (ANI, MND y HAD): así, dentro del grupo de pacientes con alteración cognitiva asintomática (ANI), todos los pacientes habían tenido el MoCA por encima de 26. De los pacientes con MoCA <26, un 71,8% tenían ANI el 28,2% un deterioro cognitivo moderado (MND). Asimismo, se alcanzó la significación con el número de dominios cognitivos alterados, siendo mayor en los pacientes con MoCA<26.

TABLA 20: DISTRIBUCIÓN DE LAS ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN LOS DISTINTOS DOMINIOS ENTRE LOS PACIENTES CON MOCA NORMAL Y ALTERADO (< 26).

Dominio cognitivo	Pacientes con alguna alteración y MoCA normal	Pacientes con alguna alteración y MoCA <26	p
Aprendizaje	0 (0%)	9 (22%)	0,031
Memoria	5 (20%)	17 (41,5%)	0,063
Atención	4 (16%)	32 (78%)	<0,001
Velocidad de procesamiento	9 (36%)	31 (75,6%)	0,001
Funciones ejecutivas	13 (52%)	31 (75,6%)	0,044
Lenguaje	6 (24%)	32 (78%)	<0,001
Habilidades visuoconstructivas	0 (0%)	16 (39%)	0,002
Habilidades motoras	3 (12%)	23 (56,1%)	0,001

TABLA 21: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN RELACIÓN A LA EXISTENCIA DE HAND Y EL GRADO DE ESTE CON MOCA NORMAL Y ALTERADO (< 26)

Características	MoCA normal	MoCA<26	p
HAND	13 (52%)	39 (95,1%)	<0,001
No HAND	12 (48%)	2 (4,9%)	
Grado HAND			<0,001
ANI	13 (100%)	28 (71,8%)	
MND	0 (0%)	11(28,2%)	
HAD	0 (0%)	0 (0%)	
Dominios afectados	2 (0,5-3)	4 (4-5,5)	<0,001

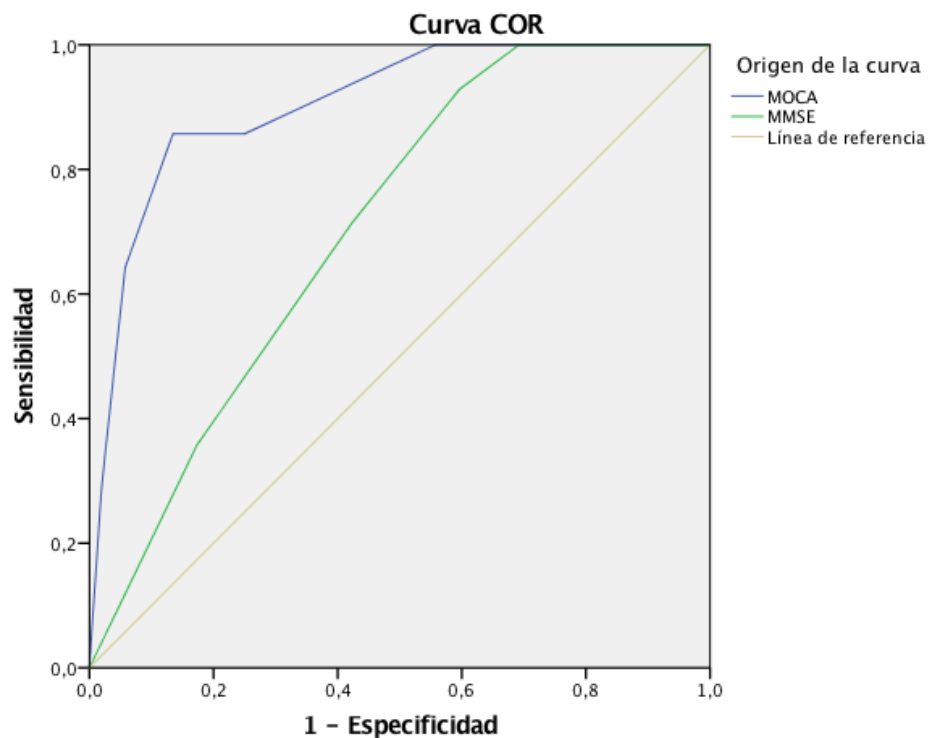
HAND. Deterioro cognitivo asociado a VIH; ANI: Alteración cognitive asintomática; MND: Deterioro cognitive leve; HAD: Demencia asociada a SIDA

7.2.2. CURVA ROC, AUROC, SENSIBILIDAD DEL MOCA Y MMSE PARA DETECTAR HAND Y PARA VALORAR LA ALTERACIÓN EN LOS DISTINTOS DOMINIOS COGNITIVOS.

7.2.2.1. Curva ROC y AUROC de MoCA y MMSE para HAND.

En la **Ilustración 32**, se representa la curva ROC y en la **Tabla 22** el AUROC (área bajo la curva) de MoCA y MMSE para detectar HAND. Se aprecia una diferencia estadísticamente significativa entre ambas AUROC ($p=0,003$)

ILUSTRACIÓN 32: CURVA ROC DE MOCA Y MINIMENTAL PARA DETECTAR HAND



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

TABLA 22: DISTRIBUCIÓN DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE MOCA Y MINIMENTAL PARA DETECTAR HAND

	AUROC	IC95%	p
MoCA	0,9	0,821-0,99	<0,001
MMSE	0,7	0,574-0,841	0,018

7.2.2.2. Sensibilidad y especificidad de MoCA y MMSE para detectar HAND en los pacientes VIH+

ILUSTRACIÓN 33: COORDENADAS DE LA CURVA ROC PARA DISCRIMINAR HAND SEGÚN LA PUNTUACIÓN OBTENIDA EN LA PRUEBA DE MOCA.

Coordenadas de la curva

Variables de resultado de prueba: MOCA

Positivo si es mayor o igual que ^a	1- Sensibilidad	Especificidad
10,0000	1,000	1,000
12,5000	,981	1,000
14,5000	,942	1,000
15,5000	,923	1,000
16,5000	,904	1,000
17,0000	,865	1,000
18,0000	,827	1,000
19,0000	,808	1,000
20,0000	,788	1,000
21,0000	,712	1,000
22,0000	,654	1,000
23,0000	,558	1,000
24,0000	,404	,929
25,0000	,250	,857
26,0000	,231	,857
27,0000	,135	,857
28,0000	,058	,643
29,0000	,019	,286
31,0000	,000	,000

Las variables de resultado de prueba: MOCA tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

Atendiendo a las coordenadas de la curva (**Ilustración 33**), se eligió el punto de corte con mayor valor en el índice de Youden (IY) (sensibilidad + especificidad – 1). El punto de corte de MoCA con mayor poder discriminativo fue 27, con un índice de Youden de 0,72. En comparación con los puntos de corte 29 (IY=0,26), 28 (IY = 0,58), 26 (IY= 0,62), 25 (IY=0,6), 24 (IY= 0,52). Este punto de corte de 27 arroja una sensibilidad del 86,5% y especificidad del 85,7% para HAND.

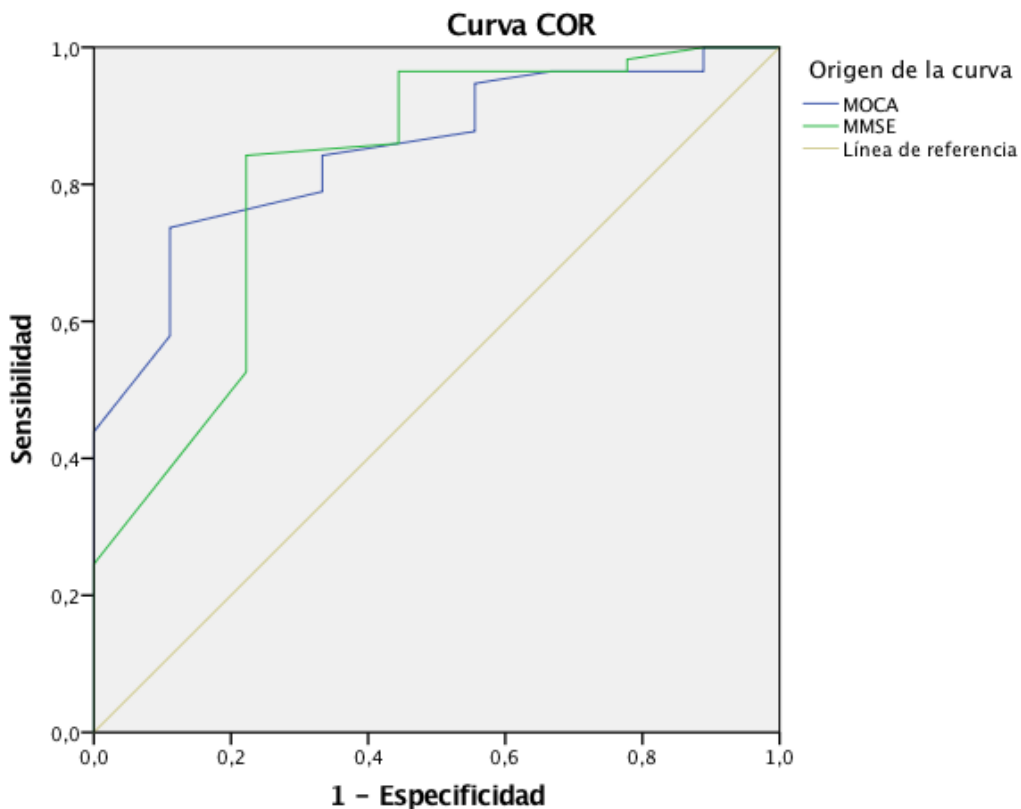
TABLA 23: COMPARATIVA DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD ENTRE MOCA Y MMSE PARA DETECTAR HAND

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	%FP (IC95%)	%FN (IC95%)
MoCA	75% (61,8- 84,8)	85,7% (60,1- 96)	95,1% (83,9- 98,7)	48% (30- 66,5)	14,3% (4,0- 39,9)	25% (15,2- 38,2)
MMSE	30,8%(19,9- 44,3)	85,7%(60,1- 96)	88,9% (67,2- 96,9)	25,0% (14,9- 38,8)	14,3% (4,0- 39,9)	69,2% (55,7- 80,1)

7.2.2.3. Curva ROC, AUROC, Sensibilidad y Especificidad de MoCA y MMSE para detectar alteraciones en el Aprendizaje

En la **Ilustración 34** se representa la curva ROC y en la **Tabla 24** el AUROC (área bajo la curva) de MoCA y MMSE para detectar alteraciones en el aprendizaje. No se observaron diferencias entre ambas AUROC ($p=0,657$)

ILUSTRACIÓN 34: CURVA ROC DE MOCA Y MINIMENTAL PARA DETECTAR ALTERACIONES EN EL APRENDIZAJE



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

TABLA 24: DISTRIBUCIÓN DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE MOCA Y MINIMENTAL PARA DETECTAR ALTERACIONES EN EL APRENDIZAJE

	AUROC	IC95%	p
MoCA	0,849	0,735-0,963	0,001
MMSE	0,818	0,653-0,982	0,002

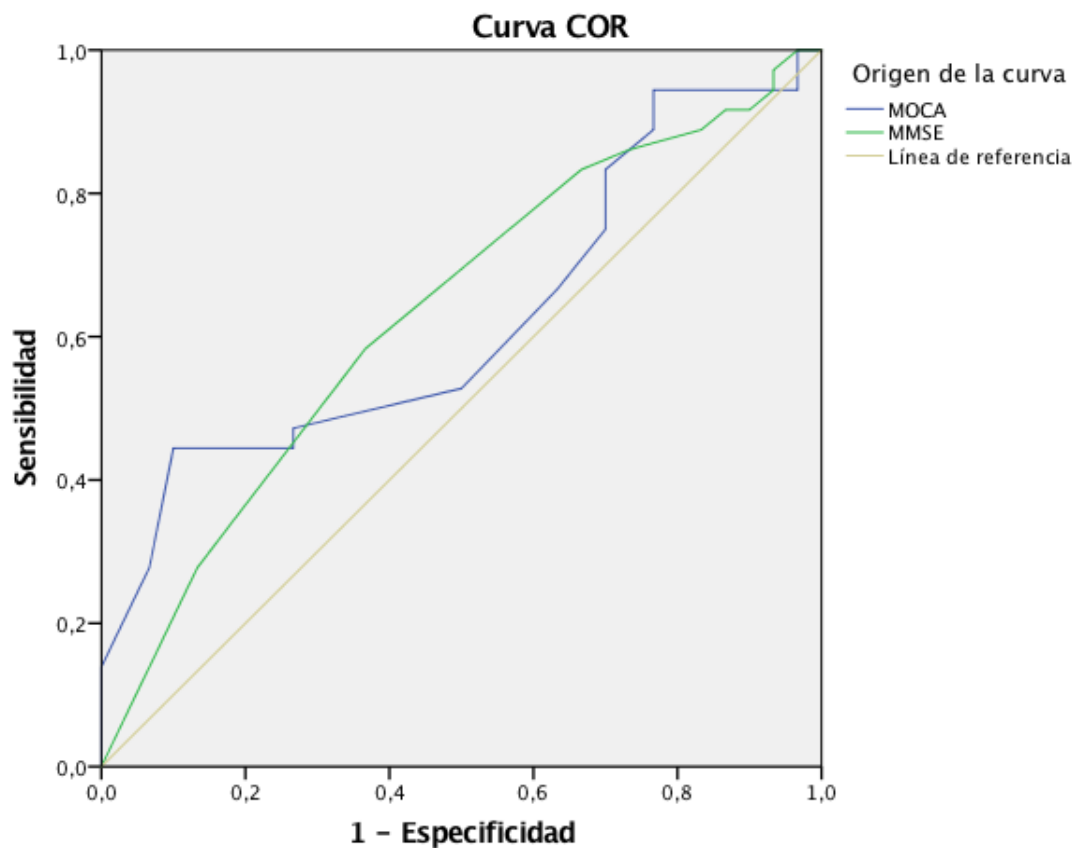
TABLA 25: COMPARATIVA DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD ENTRE MOCA Y MMSE PARA DETECTAR ALTERACIONES EN EL APRENDIZAJE

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	%FP (IC95%)	%FN (IC95%)
MoCA	100% (70,1-100)	43,9% (31,8-56,7)	22% (12-36,7)	100% (86,7-100)	56,1% (43,3-68,2)	0% (0-29,9)
MMSE	55,6%(26,7-81,1)	77,2%(64,8-86,2)	27,8% (12,5-50,9)	91,7% (80,4-96,7)	22,8% (13,8-35,2)	44,4% (18,9-73,3)

7.2.2.4. Curva ROC, AUROC, Sensibilidad y especificidad el MoCA y del MMSE para detectar alteración en la Memoria

En la **Ilustración 35**, se representa la curva ROC y en la **Tabla 26** el AUROC (área bajo la curva) de MoCA y MMSE para detectar alteraciones en la memoria. No se observaron diferencias entre ambas AUROC ($p=0,874$)

ILUSTRACIÓN 35: CURVA ROC DE MOCA Y MINIMENTAL PARA DETECTAR ALTERACIONES EN LA MEMORIA



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

TABLA 26: DISTRIBUCIÓN DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE MOCA Y MINIMENTAL PARA DETECTAR ALTERACIONES EN LA MEMORIA

	AUROC	IC95%	p
MoCA	0,623	0,487-0,789	0,087
MMSE	0,633	0,498-0,768	0,064

TABLA 27: COMPARATIVA DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD ENTRE MOCA Y MMSE PARA DETECTAR ALTERACIONES EN LA MEMORIA

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	%FP (IC95%)	%FN (IC95%)
MoCA	73,3% (55,6- 85,8)	47,2% (32- 63)	53,7% (38,7- 67,9)	68% (48,4- 82,8)	52,8% (37-68)	26,7% (14,2- 44,4)
MMSE	36,7% (21,9- 54,5)	80,6% (65- 90,2)	61,1% (38,6- 79,7)	60,4% (46,3-73)	19,4% (9,8-35)	63,3% (45,5- 78,1)

7.2.2.5. Curva ROC, AUROC, Sensibilidad y especificidad del Moca y del MMSE para detectar alteración en la Atención

En la **Ilustración 36** se representa la curva ROC y en la **Tabla 28** el AUROC (área bajo la curva) de MoCA y MMSE para detectar alteraciones en la atención. Se aprecia una diferencia estadísticamente significativa entre ambas AUROC ($p=0,019$)

ILUSTRACIÓN 36: CURVA ROC DE MOCA Y MINIMENTAL PARA DETECTAR ALTERACIONES EN LA ATENCIÓN

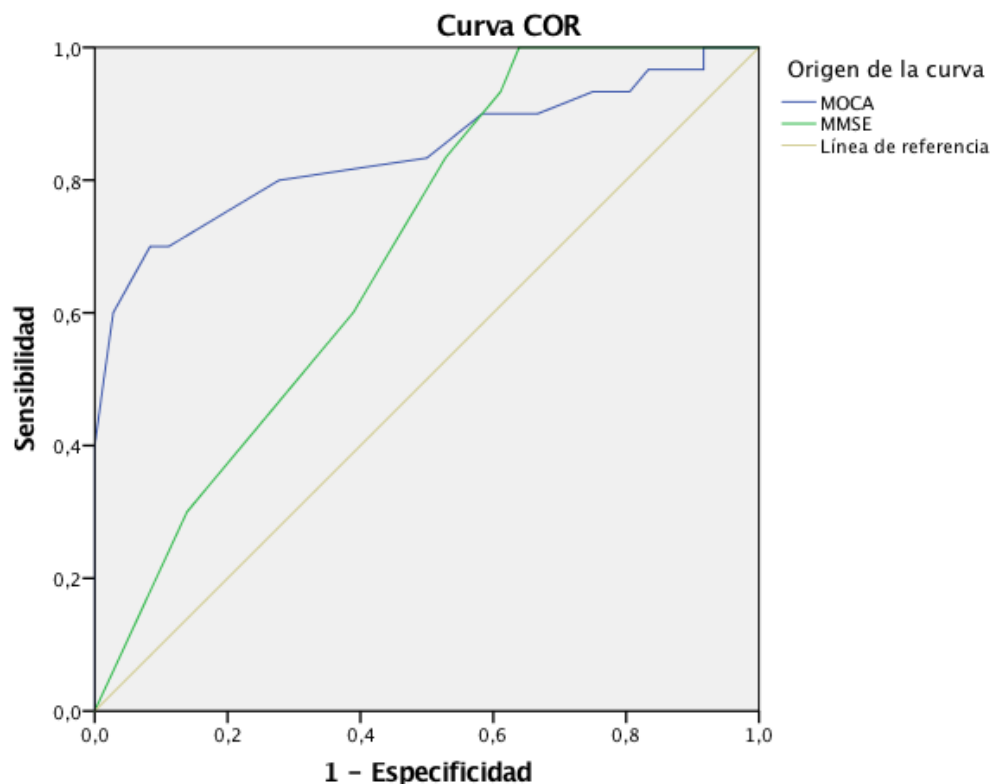


TABLA 28: DISTRIBUCIÓN DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE MOCA Y MINIMENTAL PARA DETECTAR ALTERACIONES EN LA ATENCIÓN

	AUROC	IC95%	p
MoCA	0,842	0,738-0,945	<0,001
MMSE	0,694	0,569-0,820	0,007

TABLA 29: COMPARATIVA DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD ENTRE MOCA Y MMSE PARA DETECTAR ALTERACIONES EN LA ATENCIÓN

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	%FP (IC95%)	%FN (IC95%)
MoCA	88,9% (74,7- 95,6)	70% (52,1- 83,3)	78% (63,3-88)	84% (65,3- 93,6)	30% (16,7- 47,9)	11,1% (4,4-25,3)
MMSE	38,9% (24,8- 55,1)	86,7% (70,3- 94,7)	77,8 (54,8-91)	54,2% (40,3- 67,4)	13,3% (5,3- 29,7)	61,1% (44,9- 75,2)

7.2.2.6. Curva ROC, AUROC, Sensibilidad y Especificidad del MocA y del MMSE para detectar alteración en la velocidad de procesamiento de la información.

En la **Ilustración 37**, se representa la curva ROC y en la **Tabla 30** el AUROC (área bajo la curva) de MoCA y MMSE para detectar alteraciones en la velocidad de procesamiento de la información. No se observaron diferencias entre ambas AUROC ($p=0,271$).

ILUSTRACIÓN 37: CURVA ROC DE MOCA Y MINIMENTAL PARA DETECTAR ALTERACIONES EN LA VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

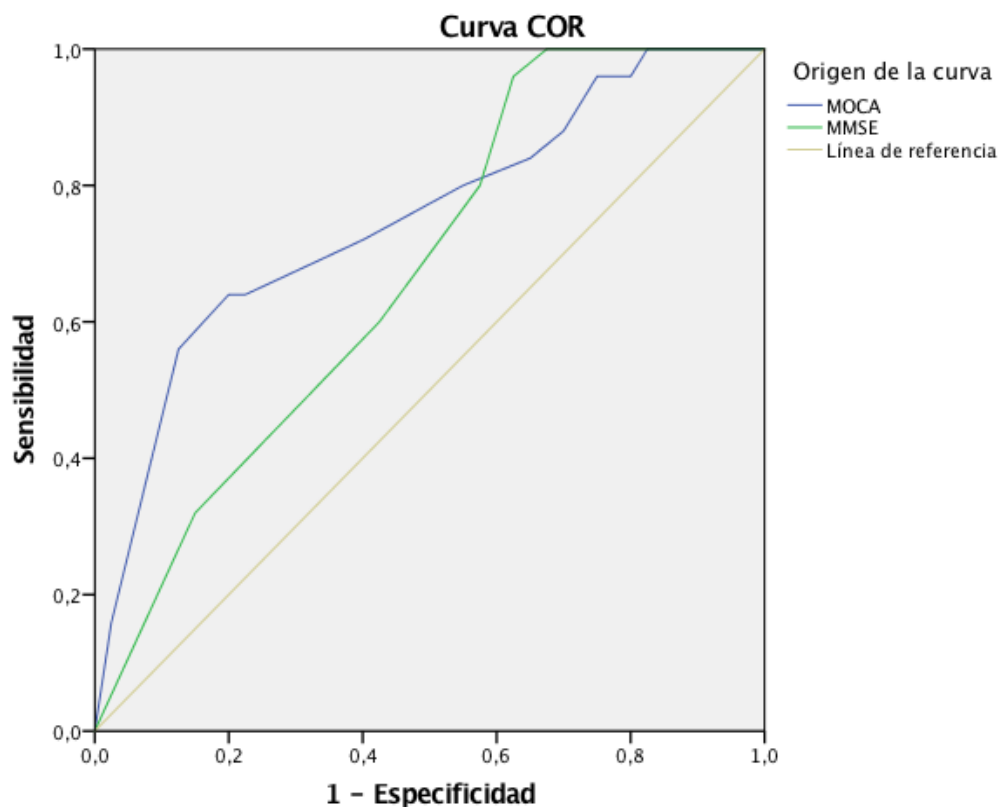


TABLA 30: DISTRIBUCIÓN DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE MOCA Y MINIMENTAL PARA DETECTAR ALTERACIONES EN LA VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

	AUROC	IC95%	p
MoCA	0,751	0,626-0,875	0,001
MMSE	0,674	0,544-0,803	0,019

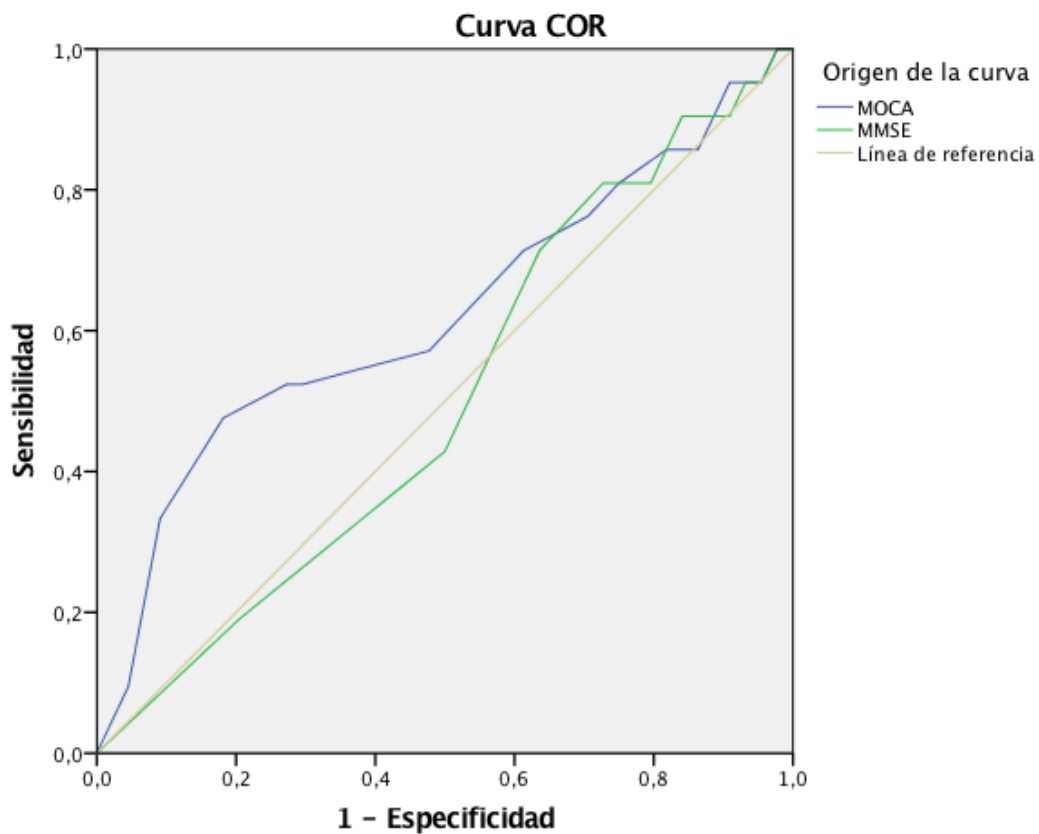
TABLA 31: COMPARATIVA DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD ENTRE MOCA Y MMSE PARA DETECTAR ALTERACIONES EN LA VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	%FP (IC95%)	%FN (IC95%)
MoCA	77,5 % (62,5- 87,7)	64% (44,5- 79,8)	77,5% (62,5- 87,7)	64% (44,5- 79,8)	36% (20,2- 55,5)	25% (12,3 -37,5)
MMSE	32,5% (20,1- 48)	80% (60,9- 91,1)	72,2% (4 9,1-87,5)	42,6% (2 9,5-56,1)	20% (8,9- 39,1)	67,5% (52 -79,9)

7.2.2.7. Curva ROC, AUROC, Sensibilidad y Especificidad del MocA y del MMSE para detectar alteración en las funciones ejecutivas

En la **Ilustración 38**, se representa la curva ROC y en la **Tabla 32** el AUROC (área bajo la curva) de MoCA y MMSE para detectar alteraciones en la velocidad de procesamiento de la información. No se observaron diferencias entre ambas AUROC ($p=0,271$).

ILUSTRACIÓN 38 CURVA ROC DE MOCA Y MINIMENTAL PARA DETECTAR ALTERACIONES EN LA VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

TABLA 32: DISTRIBUCIÓN DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE MOCA Y MINIMENTAL PARA DETECTAR ALTERACIONES EN LA VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

	AUROC	IC95%	p
MoCA	0,621	0,464-0,778	0,116
MMSE	0,502	0,354-0,649	0,983

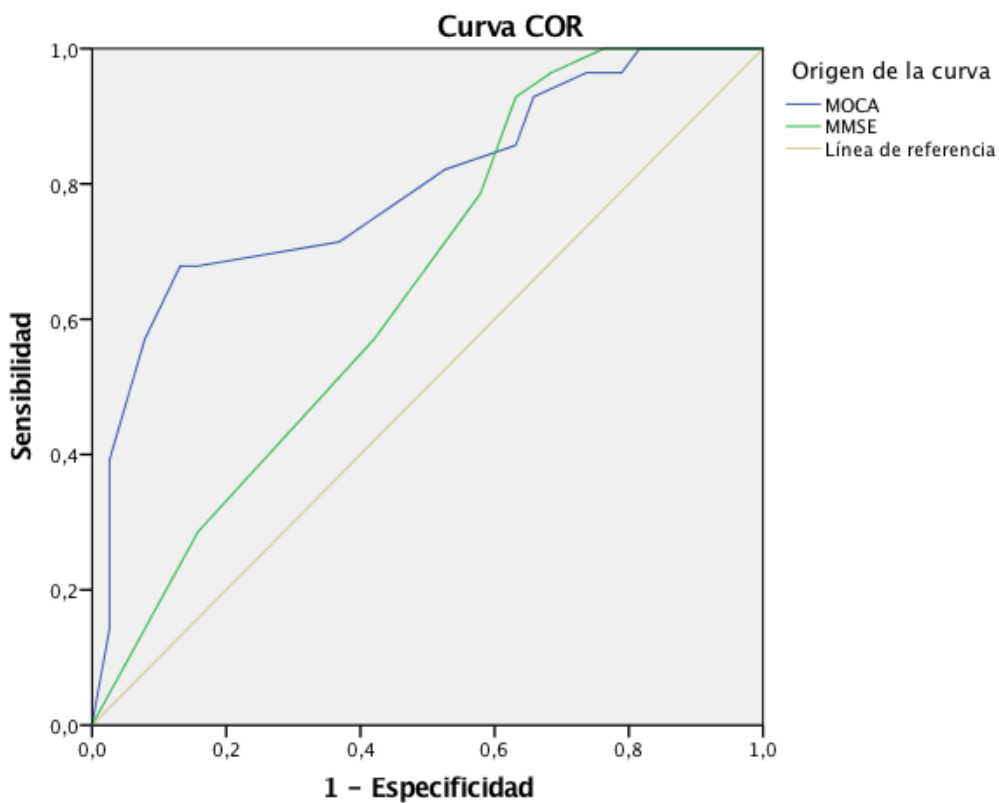
TABLA 33: COMPARATIVA DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD ENTRE MOCA Y MMSE PARA DETECTAR ALTERACIONES EN LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	%FP (IC95%)	%FN (IC95%)
MoCA	70,5% (55,8-81,1)	52,4% (32,4-71,7)	75,6% (60,7-86,2)	45,8% (27,9-64,9)	47,6% (28,3-67,6)	29,5% (18,2-44,2)
MMSE	25% (14,6-39,4)	66,7% (45,4-82,8)	61,1% (38,6-79,7)	29,8% (18,7-44)	33,3% (17,2-54,6)	75% (60,6-85,4)

7.2.2.8. Curva ROC, AUROC, Sensibilidad y Especificidad del MoCA y del MMSE para detectar alteración en el lenguaje

En la **Ilustración 39**, se representa la curva ROC y en la **Tabla 34** el AUROC (área bajo la curva) de MoCA y MMSE para detectar alteraciones en el lenguaje. Se aprecia una diferencia estadísticamente significativa entre ambas AUROC ($p=0,032$).

ILUSTRACIÓN 39: CURVA ROC DE MOCA Y MINIMENTAL PARA DETECTAR ALTERACIONES EN EL LENGUAJE



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

TABLA 34: DISTRIBUCIÓN DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE MOCA Y MINIMENTAL PARA DETECTAR ALTERACIONES EN EL LENGUAJE

	AUROC	IC95%	p
MoCA	0,793	0,680-0,907	<0,001
MMSE	0,652	0,521-0,782	0,036

TABLA 35: COMPARATIVA DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD ENTRE MOCA Y MMSE PARA DETECTAR ALTERACIONES EN EL LENGUAJE

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	%FP (IC95%)	%FN (IC95%)
MoCA	84,2% (69,6- 92,6)	67,9% (49,3- 82,1)	78% (63,3-88)	76% (56,6- 88,5)	32,1% (17,9- 50,7)	15,8% (7,4-30)
MMSE	28,9% (17- 44,8)	75% (56,6- 87,3)	61,1% (38,6- 79,7)	43,8% (30,7- 57,7)	25% (12,7- 43,4)	71,1% (55,2-83)

7.2.2.9. Curva ROC, AUROC, Sensibilidad y Especificidad del MoCA y del MMSE para detectar alteración en habilidades motoras

En la **Ilustración 40**, se representa la curva ROC y en la **Tabla 36** el AUROC (área bajo la curva) de MoCA y MMSE para detectar alteraciones en las habilidades. No se aprecia una diferencia estadísticamente significativa entre ambas AUROC ($p=0,284$)

ILUSTRACIÓN 40: CURVA ROC DE MOCA Y MINIMENTAL PARA DETECTAR ALTERACIONES EN LAS HABILIDADES MOTORAS

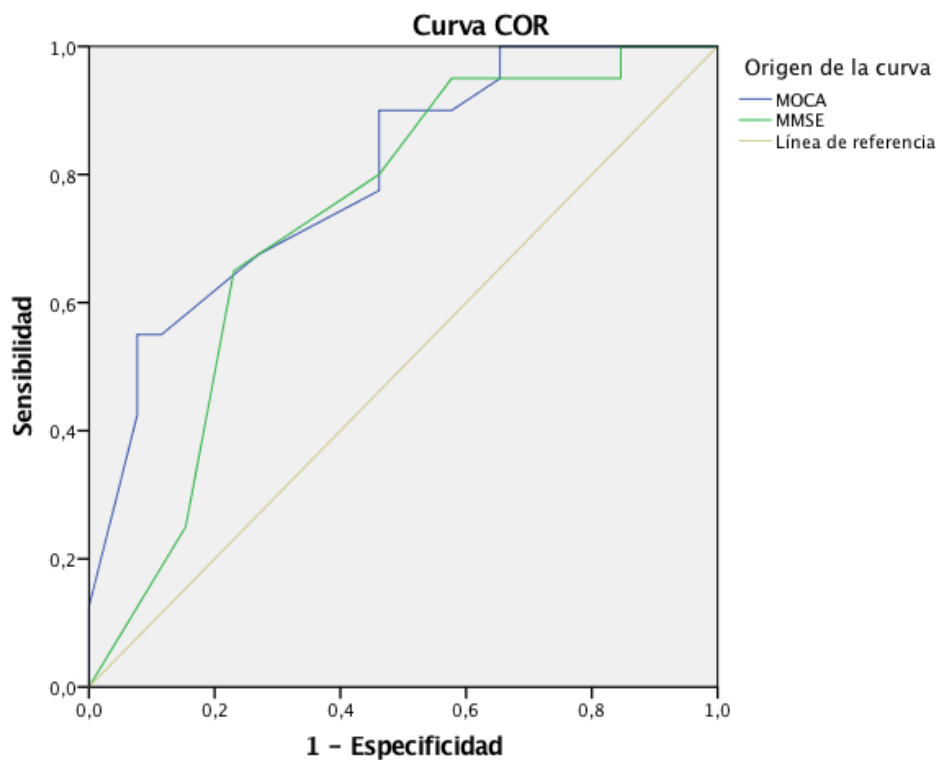


TABLA 36: DISTRIBUCIÓN DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE MOCA Y MINIMENTAL PARA DETECTAR ALTERACIONES EN LAS HABILIDADES MOTORAS

	AUROC	IC95%	p
MoCA	0,797	0,689-0,905	<0,001
MMSE	0,732	0,599-0,864	0,002

TABLA 37: COMPARATIVA DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD ENTRE MOCA Y MMSE PARA DETECTAR ALTERACIONES EN LAS HABILIDADES MOTORAS

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	%FP (IC95%)	%FN (IC95%)
MoCA	88,5% (71-96)	55% (39,8-69,3)	56,1% (41-70,1)	88% (70-95,8)	45% (30,7-60,2)	11,5% (4-29)
MMSE	38,5% (22,4-57,5)	80% (65,2-89,5)	55,6% (33,7-75,4)	66,7% (52,5-78,3)	20% (10,5-34,8)	61,5% (42,5-77,6)

7.2.2.10. Resumen de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos y proporción de falsos positivos y negativos de MoCA<26 para cada uno de los dominios

TABLA 38: SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP, VPN, FP Y FN DE MOCA 26 PARA CADA UNO DE LOS DOMINIOS COGNITIVOS

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	% FP (IC 95%)	% FN (IC 95%)
Aprendizaje	100 (70,1-100)	% 43,9% (31,8-56,7)	22% (12-36,7)	100% (86,7-100)	56,1% (43,3-68,2)	0% (0-29,9)
Memoria global	73,3% (55,6-85,8)	47,2% (32-63)	53,7% (38,7-67,9)	68,0% (48,4-82,8)	52,8% (37-68)	26,7% (14,2-44,4)
Atención global	88,9% (74,7-95,6)	70% (52,1-83,3)	78% (63,3-88)	84,0% (65,3-93,6)	30% (16,7-47,9)	11,1% (4,4-25,3)
VPI global	77,5% (62,5-87,7)	64% (44,5-79,8)	77,5% (62,5-87,7)	64% (44,5-79,8)	36% (20,2-55,5)	25% (12,3-37,5)
Funciones ejecutivas	70,5% (55,8-81,1)	52,4% (32,4-71,7)	75,6% (60,7-86,2)	45,8% (27,9-64,9)	47,6% (28,3-67,6)	29,5% (18,2-44,2)
Lenguaje	84,2% (69,6-96,6)	67,9% (49,3-82,1)	78% (63,3-88%)	76% (56,6-88,5)	32,1% (17,9-50,7)	15,8% (7,4-30)
Habilidades motoras	88,5% (71-96)	55% (39,8-69,3)	56,1% (41,0-70,1)	88% (70-95,8)	45% (30,7-60,2)	11,5% (4-29)

7.2.2.11. Resumen de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos y proporción de falsos positivos y negativos de MMSE para cada uno de los dominios

TABLA 39: SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP, VPN, FP Y FN DE MMSE PARA CADA UNO DE LOS DOMINIOS COGNITIVOS

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	% FP (IC 95%)	% FN (IC 95%)
Aprendizaje	55,6% (26,7- 81,1)	77,2% (64,8- 86,2)	27,8% (12,5- 50,9)	91,7% (80,4- 96,7)	22,8% (13,8- 35,2)	44,4% (18,9- 73,3)
Memoria global	36,7% (21,9- 54,5)	80,6% (65,0- 90,2)	61,1% (38,6- 79,7)	60,4% (46,3-73)	19,4% (9,8- 35)	63,3% (45,5- 78,1)
Atención global	38,9% (24,8- 55,1)	86,7% (70,3- 94,7)	77,8% (54,8- 91%	54,2% (40,3- 67,4%)	13,3% (5,3- 29,7)	61,1% (44,9- 75,2)
VPI global	32,5% (20,1-48)	80% (60,9- 91,1)	72,2%(49,1- 87,5)	42,6%(29,5- 56,1)	20% (8,9- 39,1)	67,5%(52- 79,9)
Funciones ejecutivas	25% (14,6- 39,4)	66,7% (45,4- 82,8)	61,1% (38,6-79,7)	29,8% (18,7-44)	33,3% (17,2- 54,6)	75% (60,6- 85,4)
Lenguaje	28,9% (17,0- 44,8)	75,0% (56,6- 87,3)	61,1% (38,6- 79,7)	43,8% (30,7- 57,7)	25,0% (12,7- 43,4)	71,1% (55,2-83)
Habilidades motoras	38,5% (22,4-57,5)	80,0% (65,2- 89,5)	55,6% (33,7-75,4)	66,7% (52,5-78,3)	20,0% (10,5- 34,8)	61,5% (42,5- 77,6)

7.2.3. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA O NO DE HAND

El estudio neuropsicológico completo se realizó en 66 pacientes (41 pacientes con MoCA < de 26 y 25 pacientes con MoCA \geq 26). De estos 66 pacientes, 52 tenían deterioro cognitivo asociado a VIH (78,8%) y 14 no lo tenían (21,2%). La distribución de los pacientes en cuanto a la presencia de HAND se representa en la **Tabla 40**. La media del MoCA en los pacientes sin HAND fue de 28,43 (1,83) mientras que la media en los pacientes con HAND fue de 23,02 (4,28); $p < 0,01$. En cuanto a la edad, los pacientes con HAND eran de mayor edad (46,77 años (7,87)) comparados con los pacientes sin HAND (41,57 (10,83)); $p = 0,048$. No hubo diferencias en cuanto al sexo en los dos grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la vía de contagio, aunque la adicción a drogas por vía parenteral continuaba siendo la vía más frecuente entre los pacientes con HAND (16 pacientes (30,8%)) comparado con los pacientes sin HAND (1 paciente (7,1%)). El nivel de actividad física fue mayor en el grupo de pacientes sin deterioro cognitivo que en el grupo de pacientes con deterioro ($p = 0,001$). La actividad intelectual diaria, también fue significativamente diferente en ambos grupos. En el grupo con HAND, 43 pacientes (82,7%) no realizaban prácticamente ninguna actividad intelectual diaria mientras que, en el grupo sin HAND, 9 pacientes (64,3%) realizaban al menos 1 hora al día de actividad intelectual.

Desde el punto de vista analítico cabe destacar que se rozó la significación estadística en cuanto a los valores de ácido fólico que fueron superiores en los pacientes sin HAND frente a los que tenían HAND (56,53 ng/ml (181,04) frente a 6,84 ng/ml (3,02)); $p = 0,051$. Los valores del dímero D fueron significativamente diferentes, estando más elevados en los pacientes con HAND (318,82 ng/ml (226,36)) que en los pacientes sin HAND (156,15 (82,91)) $p = 0,019$.

En cuanto al tratamiento, todos los pacientes que recibían tratamiento con Dolutegravir (11 pacientes) y con Abacavir (17 pacientes) presentaban deterioro cognitivo.

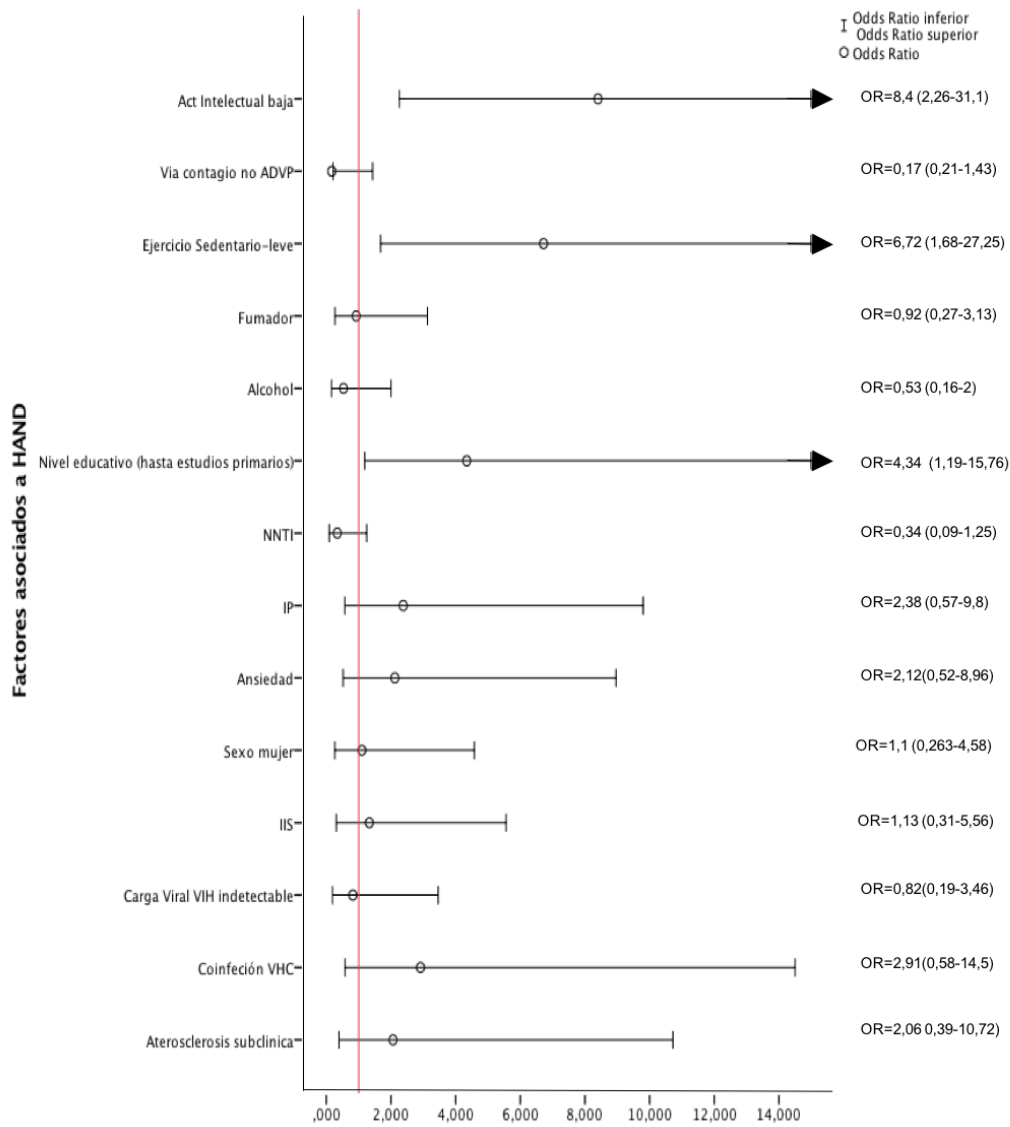
TABLA 40: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE HAND.

Características	NO HAND	HAND	P
Número de pacientes	14 (21,2%)	52 (78,8%)	
Puntuación media MoCA	28,43 (1,83)	23,02 (4,28)	< 0,01
Minimental alterado	2 (14,3%)	16 (30,8%)	0,373
Edad en años	41,57 (10,83)	46,77 (7,87%)	0,048
Sexo varón	11 (78,6%)	40 (76,9)	1,000
Vía de contagio			0,197
– Desconocida	2 (14,3%)	3 (5,8%)	
– Relaciones homosexuales	4 (28,6%)	17 (32,7%)	
– Relaciones heterosexuales	7 (50%)	16 (30,8%)	
– ADVP	1 (7,1%)	16 (30,8%)	
Nivel educativo de los pacientes			0,042
– Hasta estudios primarios	4 (28,6%)	33 (63,5%)	
– Estudios secundarios y superiores	10 (71,4%)	19 (36,5%)	
Actividad intelectual diaria			<0,001
– < 1 hora al día	5 (35,7%)	43 (82,7%)	
– ≥1 hora al día	9 (64,3%)	9 (17,3%)	
Actividad física diaria			0,01
– Sedentario/ Ejercicio leve	3 (21,4%)	34 (65,4%)	
– Ejercicio moderado/ Intenso	11 (78,6%)	18 (34,6%)	
Quejas cognitivas	10 (71,4%)	27 (52,9%)	0,351
Depresión (Beck)	2 (14,3%)	10 (19,2%)	0,972
Ansiedad (HAD)	3 (21,4%)	18 (36,7%)	0,453
Parámetros analíticos			
1. Ácido fólico (ng/ml)	56,56 (181,04)	6,84 (3,02)	0,05
2. Dímero D (ng/ml)	156,15 (82,91)	310,82 (226,36)	0,019
Tratamiento con Efavirenz	3 (25%)	6 (11,5%)	0,454
Tratamiento con Dolutegravir	0 (0%)	11 (21,1%)	0,185
Tratamiento con Abacavir	0 (0%)	17 (32,7%)	0,051
Tratamiento con Tenofovir	9 (75%)	26 (50%)	0,213

Características (continuación)	NO HAND	HAND	P
Tratamiento con No Análogos de Nucleótidos	7 (58,3%)	17 (32,7%)	0,186
Tratamiento con Inhibidores de la Proteasa	3 (25%)	24 (46,2%)	0,311
Tratamiento con Inhibidores de la Integrasa	4 (33,3%)	18 (34,6%)	1,000
Nivel de linfocitos T CD4 (media (de))	827,62 (275,96)	706,96 (318,56)	0,215
Nivel de linfocitos T CD8 (media (de))	874,32 (252,66)	972,63 (449,07)	0,452
Ratio de linfocitos T CD4/CD8	1,01 (0,40)	0,87 (0,50)	0,354
Nadir de linfocitos T CD4 (células/ml)	342,82 (153,11)	243,14 (184,10)	0,100
Carga viral indetectable (pacientes (%))	9 (75%)	37 (71,2%)	1,000
GIMI (mm (de))	0,64 (0,25)	0,68 (0,13)	0,428
Grosor de íntima-media >0,8 mm (%)	2 (14,3%)	6 (13%)	1

MoCA: Montreal Cognitive Assessment; **No HAND:** Sin deterioro cognitivo asociado a VIH; **HAND:** Deterioro cognitivo asociado a VIH; **ADVP:** Adicción a drogas vía parenteral, **HAD:** Escala de ansiedad y depresión hospitalaria; **GIMI:** Grosor de íntima-media carotídeo izquierdo; **Resultados expresados como número (%) o media (desviación estándar)**

ILUSTRACIÓN 41: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A HAND. ODDS RATIO E INTERVALO DE CONFIANZA 95%



En el análisis de regresión logística binaria para determinar qué factores se asociaban de manera independiente y significativa al desarrollo de deterioro cognitivo, encontramos que permanecían la actividad intelectual diaria y el valor del dímero D (Tabla 41)

TABLA 41: REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA PARA LA EXISTENCIA DE DETERIORO COGNITIVO

Resultados binaria	regresión logística	OR	IC95%	p
Actividad intelectual diaria		7,987	1,792 - 35,596	0,006
Dímero D		1,01	1,002 – 1,018	0,019

7.2.4. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LOS DISTINTOS GRADOS DE HAND

Evaluamos las características de nuestro grupo de pacientes según el grado de HAND. En este caso, tenemos tres grupos de pacientes: Pacientes sin HAND (14 pacientes (21,2%), pacientes con deterioro cognitivo asintomático (ANI) (41 pacientes (62,12%) y pacientes con deterioro cognitivo moderado (MND) (11 pacientes (16,67%)). La distribución de los pacientes en función del grado de HAND se representa en la **Tabla 42**. La media de MoCA para los pacientes sin HAND fue de 28,43 (1,83), para los pacientes con ANI fue de 23,95 (3,59) y para los pacientes con MND fue de 19,55 (5,01); $p < 0,001$. No hubo diferencias significativas en cuanto a la edad de los pacientes. Tampoco en cuanto al sexo ni según la vía de contagio. No se asociaron la existencia de depresión (Beck) ni ansiedad (HAD). En este análisis se objetivó que las personas más sedentarias tenían un mayor grado de HAND (9 pacientes (81,8%)); $p = 0,007$

También la actividad intelectual diaria se asoció significativamente con menor grado de deterioro cognitivo. De los pacientes que dedicaban más de una hora al día a este tipo de actividades, sólo 1 (9,1%) tenía MND, 8 (20%) tenían ANI y 9 (64,3%) no tenían ningún grado de deterioro cognitivo, $p = 0,002$. El menor nivel educativo también se asoció de manera significativa con un mayor grado de deterioro. Así, de los 11 pacientes con MND, 9 tenían estudios básicos (81,8%) y 2 estudios superiores (18,2%); de los 41 pacientes con ANI, 24 tenían hasta estudios primarios (58,5%) y 17 (41,5%) estudios secundarios o superiores y de los 14 pacientes sin deterioro cognitivo, 10 tenían

estudios secundarios o superiores (71,4%) mientras que 4 (28,6%) tenían estudios básicos o primarios; $p= 0,025$.

En cuanto a factores relacionados con el VIH, encontramos diferencias estadísticamente significativas con el uso de Dolutegravir ($p= 0,024$) y Abacavir ($p= 0,009$). Así, todos los pacientes en tratamiento con Dolutegravir se encontraban en el grupo de deterioro cognitivo leve asintomático (ANI) sin haber pacientes con este tratamiento en ningún otro grupo. En relación con Abacavir, de los 17 pacientes con este fármaco, 16 se encontraban también en el grupo de pacientes con deterioro cognitivo leve asintomático (ANI) y sólo 1 paciente en el grupo de deterioro cognitivo moderado (MND).

TABLA 42: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL GRADO DE HAND

Características	No HAND	ANI	MND	P
Número de pacientes	14	41	11	
Puntuación media MoCA	28,43 (1,83)	23,95 (3,59)	19,55 (5,01)	<0,001
Edad en años	41,57 (10,83)	46,17 (8,31)	49 (5,73)	0,090
Sexo varón	11 (78,6%)	33 (80,5)	7 (63,6)	0,492
Vía de contagio				0,178
Desconocida	2 (14,3%)	2 (4,9%)	1 (9,1)	
Relaciones homosexuales	4 (28,6%)	11 (26,8%)	6 (54,5)	
Relaciones heterosexuales	7 (50%)	15 (36,6%)	1 (9,1)	
ADVP	1 (7,1%)	13 (31,7%)	3 (27,3)	
Nivel educativo				0,025
Hasta estudios primarios	4 (28,6%)	24 (58,5%)	9 (81,8%)	
Estudios secundarios o superiores	10 (71,4%)	17 (41,5%)	2 (18,2%)	
Actividad intelectual diaria				0,002
< 1 hora al día	5 (35,7%)	33 (80%)	10 (90,9%)	
≥ 1 hora al día	9 (64,3)	8 (20,0)	1 (9,1)	

Características (Continuación)	No HAND	ANI	MND	P
Actividad física diaria				0,007
Sedentario/ Ejercicio leve	3 (21,4%)	25 (61%)	9 (81,8%)	
Regular/ Intenso	11 (78,6)	16 (39%)	2 (18,2)	
Quejas cognitivas	10 (71,4%)	19 (47,5%)	8 (72,7%)	0,152
Depresión (Beck)	2 (14,3%)	8 (19,5%)	2 (18,2%)	0,909
Ansiedad (HAD)	3 (21,4%)	14 (36,8%)	4 (36,4%)	0,563
Tratamiento con Efavirenz	3 (25,9)	5 (12,2%)	1 (9,1%)	0,465
Tratamiento con Dolutegravir	0 (0%)	11 (26,8%)	0 (0%)	0,024
Tratamiento con Abacavir	0 (0%)	16 (39%)	1 (9,1%)	0,009
Tratamiento con Tenofovir	9 (75%)	21 (51,2%)	5 (45,5%)	0,276
Tratamiento con No Análogos de Nucleótidos	7 (58,3%)	14 (34,1%)	3 (27,3%)	0,233
Tratamiento con Inhibidores de la Proteasa	3 (25%)	17 (41,5%)	7 (63,6%)	0,171
Tratamiento con Inhibidores de la Integrasa	4 (33,3%)	17 (41,5%)	1 (9,1%)	0,133
Nivel de linfocitos T CD4	827,62 (275,96)	660,46 (314,70)	880,27 (281,96)	0,051
Nivel de linfocitos T CD8	874,32 (252,66)	970,95 (473,40)	978,91 (363,29)	0,754
Ratio linfocitos T CD4/CD8	1,01 (0,40)	0,85 (0,53)	0,96 (0,40)	0,505
Nadir de linfocitos T CD4 (células/ml)	342,8 (153,11)	238,92 (183,98)	258,09 (192,73)	0,250
Carga viral VIH indetectable (pacientes (%))	9 (75,0%)	27 (65,9%)	10 (90,9%)	0,251
GIMI (mm (de))	0,64 (0,25)	0,68 (0,14)	0,66 (0,13)	0,704
Grosor de íntima-media >0,8 mm (%)	2 (14,3%)	5 (14,3%)	1 (9,1%)	0,9

GIMI: Grosor de íntima-media carotideo izquierdo. Resultados expresados como número (%) o media (desviación estándar)

7.2.5. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LA AFECTACIÓN DE LOS DISTINTOS DOMINIOS COGNITIVOS

7.2.5.1. Distribución de los pacientes en relación con afectación en el Aprendizaje (Tabla 43)

De los 66 pacientes a los que se les realizó el estudio neuropsicológico completo, 9 pacientes (13,6%) tuvieron un aprendizaje alterado. No hubo diferencias en ambos grupos en cuanto a la edad ni al sexo. Tampoco en la vía de contagio, actividad intelectual diaria ni la actividad física. Tampoco hubo diferencias con el estado de ánimo, ni ansiedad ni depresión.

Las medias de puntuación en el MoCA fueron peores en los pacientes con alteración en el aprendizaje (19,11 (4,59) frente a 24,96 (3,93)), $p < 0,001$.

Análíticamente, se observó una relación con los valores medios de CD4 (765,04 (305,36) en los pacientes sin alteración y 519,89 (284,23) en los pacientes con alteración, $p= 0,028$. También en la ratio CD4/CD8 ($p=0,028$) y con la cifra de nadir de CD4, que se asoció de manera significativa con alteraciones en el aprendizaje con una media de 284,06 (181,35) células/ml en los pacientes sin alteración en este dominio cognitivo y de 128,56 células/ml en los pacientes con aprendizaje alterado; $p= 0,017$.

Tras realizar el análisis de regresión logística binaria, la única variable que se asoció de forma significativa con una alteración del aprendizaje fue el nadir de CD4 (OR 0,99 [IC 95% 0,98-0,99]; $p=0,022$)

TABLA 43: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LA ALTERACIÓN DEL APRENDIZAJE

Características	Aprendizaje normal	Aprendizaje alterado	P
Número de pacientes	57 (86,36%)	9 (13,64%)	
Puntuación media MoCA	24,96 (3,93)	19,11 (4,59)	< 0,001
Edad en años	45,44 (8,27)	47,11 (11,90)	0,598
Sexo varón	43 (75,4)	8 (88,9%)	0,641
Vía de contagio			0,181
Desconocida	3 (5,3%)	2 (22,2%)	
Relaciones homosexuales	18 (31,6%)	3 (33,3%)	
Relaciones heterosexuales	22 (38,6%)	1 (11,1%)	
ADVP	14 (24,6%)	3 (33,3%)	
Nivel educativo			0,293
Hasta estudios primarios	30 (52,6%)	7 (77,8%)	
Estudios secundarios y superiores	27 (47,4%)	2 (22,2%)	
Actividad intelectual diaria			0,426
< 1 hora diaria	40 (70,2%)	8 (88,9%)	
≥ 1 hora diaria	17 (29,8%)	1 (11,1%)	
Actividad física diaria			0,710
Sedentarios/ Ejercicio leve	31 (54,4%)	6 (66,7%)	
Regular/ Intenso	26 (45,6%)	3 (33,3%)	
Quejas cognitivas	33 (58,9%)	4 (44,4%)	0,651
Depresión (Beck)	11 (19,3%)	1 (11,1%)	0,899
Ansiedad (HAD)	20 (35,7%)	1 (14,3%)	0,479
Tratamiento con Efavirenz	8 (14,5%)	1 (11,1%)	1,000
Tratamiento con Dolutegravir	10 (18,2%)	1 (11,1%)	0,964
Tratamiento con Abacavir	14 (25,5%)	3 (33,3%)	0,929
Tratamiento con Tenofovir	29 (52,7%)	6 (66,7%)	0,676
Tratamiento con No Análogos de Nucleótidos	21 (38,2%)	3 (33,3%)	1,000
Tratamiento con Inhibidores de la Proteasa	24 (43,6%)	3 (33,3%)	0,829

Características (Continuación)	Aprendizaje normal	Aprendizaje alterado	P
Tratamiento con Inhibidores de la Integrasa	20 (36,4%)	2 (22,2%)	0,653
Nivel de linfocitos T CD4 (media (de))	765,04 (305,36)	519,89 (284,23)	0,028
Nivel de linfocitos T CD8 (media (de))	935,43 (402,61)	1062,11 (513,79)	0,402
Ratio de linfocitos T CD4/CD8	0,95 (0,48)	0,58 (0,37)	0,034
Nadir de linfocitos T CD4 (células/ml)	284,06 (181,35)	128,56 (123,49)	0,017
Carga viral VIH indetectable (pacientes (%))	39 (70,9%)	7 (77,8%)	0,980
GIMI (mm (de))	0,66 (0,17)	0,69 (0,13)	0,749
Grosor de íntima-media >0,8 mm (%)	7 (13,2%)	1 (14,3%)	1

GIMI: Grosor íntima-media carotideo izquierdo Resultados expresados como número (%) o media (desviación estándar)

7.2.5.2. Distribución de los pacientes en relación con afectación en la Memoria (Tabla 44)

De los 66 pacientes a los que se les realizó el estudio neuropsicológico completo, 30 (45,45%) presentaron alteración de memoria. No se encontraron diferencias en ambos grupos en cuanto al sexo ni la edad. Los pacientes que tuvieron alteración de la memoria habían sido con mayor frecuencia usuarios de drogas por vía parenteral (36,7% vs 16,7%; $p=0,037$) eran con menor probabilidad bebedores (16,7% vs 55,5% ; $p=0,003$) y realizaban una actividad intelectual menor (86,7% vs 13,3%, $p=0,049$) que los pacientes sin alteración de la memoria.

La ateromatosis en el bulbo carotideo fue también más frecuente en los pacientes con alteración de memoria (32% frente al 8,6%; $p= 0,048$)

Desde el punto de vista analítico observamos que los pacientes con alteración de la memoria tuvieron concentraciones superiores de GOT (35,17 (30,46) U/l frente a 20,57 (6,81) U/l, $p= 0,008$), de GPT (38,30 (35,92) U/l frente a 24,91 (9,71) U/l, $p= 0,038$), GGT (51,70 (53,92) U/l frente a 32,03 (18,56) U/l, $p= 0,047$) y hierro (108,52 (52,76) ug/dl frente a 78,39 (31,74)) ug/dl, $p= 0,008$) en comparación con los pacientes sin alteración de la memoria. Por otro lado, el nadir de CD4 fue significativamente más bajo en los pacientes con alteración de la memoria (212,32 (173,24) células/ml frente a 302,52 (181,25) células/ml, $p=0,053$).

TABLA 44: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON MEMORIA NORMAL Y ALTERADA

Características	Memoria normal	Memoria alterada	P
Número de pacientes	36 (54,55%)	30 (45,45%)	
Puntuación media MoCA	25,08 (4,27)	23,07 (4,53)	0,068
Edad en años	44,78 (8,60)	46,73 (8,97)	0,370
Sexo varón	30 (83,3)	21 (70%)	0,321
Vía de contagio			0,037
Desconocida	4 (11,1%)	1 (3,3%)	
Relaciones homosexuales	9 (25%)	12 (40%)	
Relaciones heterosexuales	17 (47,2%)	6 (20%)	
ADVP	6 (16,7%)	11 (36,7%)	
Nivel educativo			0,067
Hasta estudios primarios	16 (44,4%)	21 (70%)	
Estudios secundarios y superiores	20 (55,6%)	9 (30%)	
Actividad intelectual diaria			0,049
< 1 hora	22 (61,1%)	26 (86,7%)	
≥ 1 hora	14 (38,9%)	4 (13,3%)	
Actividad física diaria			1,000
Sedentarios / Ejercicio leve	20 (55,6%)	17 (56,7%)	
Regular / Intenso	16 (44,4%)	13 (43,3%)	
Quejas cognitivas	21 (58,33%)	16 (55,2%)	0,997

Características (Continuación)	Memoria normal	Memoria alterada	P
Depresión (Beck)	6 (16,7%)	6 (20%)	0,977
Ansiedad (HAD)	12 (34,3%)	9 (32,1)	1,000
Consumo de alcohol	20 (55,6%)	5 (16,7%)	0,003
Parámetros analíticos			
GOT (U/l)	20,57 (6,81)	35,17 (30,46)	0,008
GPT (U/l)	24,91 (9,71)	38,30 (35,92)	0,038
GGT (U/l)	32,03 (18,56)	51,70 (53,92)	0,047
FE (ug/dl)	78,39 (31,74)	108,52 (52,76)	0,008
Tratamiento con Efavirenz	5 (14,7%)	4 (13,3%)	1,000
Tratamiento con Dolutegravir	7 (20,6%)	4 (13,3%)	0,663
Tratamiento con Abacavir	8 (23,5%)	9 (30,0%)	0,763
Tratamiento con Tenofovir	19 (55,9%)	16 (53,3%)	1,000
Tratamiento con No Análogos de Nucleótidos	15 (44,1%)	9 (30,0%)	0,365
Tratamiento con Inhibidores de la Proteasa	13 (38,2%)	14 (46,7%)	0,669
Tratamiento con Inhibidores de la Integrasa	14 (41,2%)	8 (26,7%)	0,339
Nivel de linfocitos T CD4 (media de)	803,23 (343,66)	646,93 (251,25)	0,043
Nivel de linfocitos T CD8 (media de)	963,41 (364,05)	940,80 (478,40)	0,830
Ratio de linfocitos T CD4/CD8	0,94 (0,48)	0,85 (0,49)	0,435
Nadir de linfocitos T CD4 (células/ml)	302,52 (181,25)	212,32 (173,24)	0,053
Carga viral VIH indetectable	25 (73,5%)	21 (70,0%)	0,972
GIMI (mm (de))	0,65 (0,18)	0,69 (0,15)	0,403
Grosor de íntima-media >0,8 mm (%)	3 (8,6%)	5 (20%)	0,369

GIMI: Grosor íntima-media carotideo izquierdo Resultados expresados como número (%) o media (desviación estándar)

Las variables que mantuvieron su independencia en relación con la alteración de la memoria en el análisis de regresión logística binaria se representan en la Tabla 45

TABLA 45: REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA PARA LA EXISTENCIA DE ALTERACIONES EN LA MEMORIA

Regresión logística binaria para OR alteración de la memoria	OR	IC95%	p
Nadir linfocitos T CD4 (células/ml)	0,993	0,987 - 0,999	0,022
Niveles de hierro (ug/dl)	1,026	1,002 – 1,05	0,035

7.2.5.3. Distribución de los pacientes en relación con alteración de la atención (Tabla 46)

De los 66 pacientes a los que se les realizó el estudio neuropsicológico completo, 36 tuvieron alteración en la atención (54,5%) frente a 30 que no la tuvieron (45,45%). La edad y el sexo no se relacionaron con el déficit atencional. Tampoco la actividad intelectual. Las quejas de memoria no fueron superiores en este grupo. Los pacientes con afectación de la atención eran más sedentarios los pacientes sin ella (69,4% vs 40%); $p= 0,039$.

La media del MoCA fue significativamente menor en los pacientes con falta de atención [26,70 (3,67) frente a 22,06 (3,99)] ($p<0,001$) y fue significativamente mayor el número de pacientes con MoCA alterado [32 (88,9%) frente a 9 (30%)] ($p < 0,001$). También el número de dominios cognitivos [4,64 (1,29) frente a 1,87 (1,48)] fue mayor en los pacientes de este grupo ($p<0,001$). No hubo diferencias en cuanto a ansiedad y depresión y sí en las actividades de la vida diaria con un mayor grado de dependencia para las mismas en los pacientes con alteración de la atención.

Desde el punto de vista analítico, los pacientes con peores resultados atencionales tenían mayores cocientes proteína/creatinina en orina (166,99 (219,95) mg/g creatinina frente a 72,64 (27,50) mg/g creatinina); $p=0,028$.

No hubo asociación con ninguno de los fármacos usados para el VIH ni con el hecho de tener la carga viral indetectable.

Tras el análisis de regresión logística binaria, la única variable que se asoció de forma significativa con la alteración de la atención fue la actividad física diaria (OR3,57 [IC95% 1,206-10,565]).

TABLA 46: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LA ATENCIÓN

Características	Atención normal	Atención alterada	P
Número de pacientes	30 (45,45%)	36 (54,55%)	
Puntuación media MoCA	26,70	22,06	<0,001
MoCA <26	9 (30%)	32 (88,9%)	<0,001
Edad en años	45,57 (9,46)	45,75 (8,25)	0,933
Sexo varón	26 (86,7)	25 (69,4)	
Vía de contagio			0,252
Desconocida	2 (6,7%)	3 (8,4%)	
Relaciones homosexuales	9 (30%)	12 (33,3%)	
Relaciones heterosexuales	14 (46,6%)	9 (25%)	
ADVP	5 (16,7%)	12 (33,3%)	
Nivel educativo			0,031
Hasta estudios primarios	12 (40%)	25 (69,4%)	
Estudios secundarios y superiores	18 (60,0)	11 (30,6)	

Características (Continuación)	Atención normal	Atención alterada	P
Actividad intelectual diaria			0,076
< 1 hora al día	18 (60%)	30 (83,3%)	
≥ 1 hora al día	12 (40%)	6 (16,7%)	
Actividad física diaria			0,039
Sedentarios/ Ejercicio leve	12 (40%)	25 (69,4%)	
Regular/ Intenso	18 (60,0%)	11 (30,6%)	
Quejas cognitivas	20 (66,7%)	17 (48,6%)	0,223
Depresión (Beck)	5 (16,7%)	7 (19,4%)	1,000
Ansiedad (HAD)	7 (24,1%)	14 (41,2%)	0,245
AVD	7,85 (0,46)	7,09 (1,63)	0,026
Dominios afectados	1,87 (1,48)	4,64 (1,29)	<0,001
Parámetros analíticos			
Cociente prot/creat (mg/g creat)	72,64 (27,50)	166,99 (219,95)	0,028
Tratamiento con Efavirenz	2 (7,1%)	7 (19,4%)	0,297
Tratamiento con Dolutegravir	6 (21,4%)	5 (13,9%)	0,646
Tratamiento con Abacavir	10 (35,7%)	7 (19,4%)	0,239
Tratamiento con Tenofovir	12 (42,9%)	23 (63,9%)	0,155
Tratamiento con No Análogos de Nucleótidos	10 (35,7%)	14 (38,9%)	1,000
Tratamiento con Inhibidores de la Proteasa	10 (35,7%)	17 (47,2%)	0,503
Tratamiento con Inhibidores de la Integrasa	12 (42,9%)	10 (27,8%)	0,320
Nivel de linfocitos T CD4 (media (de))	729,14 (276,04)	732,67 (342,55)	0,964
Nivel de linfocitos T CD8 (media (de))	987,87 (447,55)	924,86 (395,66)	0,549
Ratio de linfocitos T CD4/CD8	0,87 (0,46)	0,92 (0,51)	0,694
Nadir de linfocitos T CD4 (células/ml)	290,38 (206,63)	239,37 (160,75)	0,282

Características (Continuación)	Atención normal	Atención alterada	P
Carga viral VIH indetectable (pacientes (%))	20 (71,4%)	26 (72,2%)	1,000
GIMI (mm (de))	0,68 (0,20)	0,66 (0,14)	0,606
Grosor de íntima-media >0,8 mm (%)	5 (17,9)	3 (9,4%)	0,559

GIMI: Grosor íntima-media carotideo izquierdo Resultados expresados como número (%) o media (desviación estándar)

7.2.5.4. Distribución de los pacientes con alteración de la velocidad de procesamiento (Tabla 47)

De los 66 pacientes a los que se les realizó el estudio neuropsicológico completo, 40 (60,61%) tuvieron alteración en la velocidad de procesamiento de la información. La media del MoCA fue más baja en este grupo (22,73 (4,56) vs 26,45 (3,38); ($p < 0,001$). No hubo diferencias en cuanto a la edad ni en cuanto al sexo. Tampoco en cuanto a la vía de contagio. En relación al ejercicio físico, más de la mitad de los pacientes con alteración en la velocidad de procesamiento llevaban una vida sedentaria (26 pacientes (65%)) frente a los pacientes sin alteración (10 pacientes (38,46%)). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Ni la depresión ni la ansiedad se relacionaron con alteración en este dominio cognitivo. El 85% de los pacientes con alteración en este dominio cognitivo no realizaba ninguna actividad intelectual al día ($p = 0,01$).

En cuanto a los parámetros analíticos, la única variable que se asoció con alteración de la velocidad del procesamiento fueron los niveles de vitamina B12 que estuvieron más elevados en los pacientes con velocidad normal (492,22 (204,65) pg/ml) frente a los pacientes con enlentecimiento en la velocidad de procesamiento (390,77 (150,06) pg/ml); $p = 0,040$.

Tras realizar el análisis de regresión logística binaria, la única variable que se asoció de forma significativa con una alteración de la velocidad de procesamiento de la información fue la actividad intelectual diaria (OR 4,321 [IC 95%1,289-13,889]; p=0,017)

TABLA 47: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LA VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Características	Velocidad de procesamiento normal	Velocidad de procesamiento alterada	P
Número de pacientes	26 (39,4%)	40 (60,61%)	
Puntuación media MoCA	26,48 (3,38)	22,73 (4,56)	0,001
MoCA <26	9 (34,6%)	31 (77,5%)	0,002
Edad en años	44,44 (10,10)	46,12 (7,74)	0,451
Sexo varón	18 (72%)	32 (80%)	0,658
Vía de contagio			0,555
Desconocida	2 (7,69%)	3 (7,5%)	
Relaciones homosexuales	8 (30,77%)	13 (32,5%)	
Relaciones heterosexuales	11 (42,31%)	12 (30%)	
ADVP	5 (19,23%)	12 (30%)	
Nivel educativo			0,055
Hasta estudios primarios	11 (42,3%)	27 (67,5%)	
Estudios secundarios y superiores	15 (57,7%)	13 (32,5)	
Actividad intelectual diaria			0,011
< 1 hora al día	14 (53,8%)	34 (85%)	
≥ 1 hora al día	12 (46,2%)	6 (15%)	
Actividad física diaria			0,103
Sedentario / Ejercicio leve	11 (42,3%)	26 (65%)	
Regular / Intenso	15 (57,7%)	14 (35%)	

Características (Continuación)	Velocidad de procesamiento normal	Velocidad de procesamiento alterada	P
Quejas cognitivas	16 (64%)	20 (51,3%)	
Depresión (Beck)	4 (16%)	8 (20%)	
Ansiedad (HAD)	8 (32%)	13 (35,1%)	
Parámetros analíticos			
Vitamina B12 (pg/ml)	390,77 (150,06)	492,22 (204,65)	0,040
Tratamiento con Efavirenz	4 (17,4%)	5 (12,5%)	0,873
Tratamiento con Dolutegravir	3 (13,0%)	8 (20,0%)	0,722
Tratamiento con Abacavir	5 (21,7%)	12 (30,0%)	0,677
Tratamiento con Tenofovir	12 (52,2%)	22 (55,0%)	1.000
Tratamiento con No Análogos de Nucleótidos	10 (43,5%)	13 (32,5%)	0,549
Tratamiento con Inhibidores de la Proteasa	9 (39,1%)	18 (45,0%)	0,85
Tratamiento con Inhibidores de la Integrasa	8 (34,8%)	14 (35,0%)	1.000
Nivel de linfocitos T CD4 (media de)	773,13 (253,49)	698,42 (343,02)	0,359
Nivel de linfocitos T CD8 (media de)	988,84 (414,73)	941,55 (423,54)	0,664
Ratio de linfocitos T CD4/CD8	0,88 (0,34)	0,88 (0,54)	0,99
Nadir de linfocitos T CD4 (células/ml)	304,62 (180,04)	234,64 (181,75)	0,159
Carga viral VIH indetectable (pacientes (%))	19 (82,6%)	26 (65,0%)	0,23
GIMI (mm (de))	0,63 (0,15)	0,68 (0,14)	0,205
Grosor de íntima-media >0,8 mm (%)	1 (4%)	6 (17,6%)	0,232

GIMI: Grosor íntima-media carotideo izquierdo. Resultados expresados como número (%) o media (desviación estándar)

7.2.5.5. Distribución de los pacientes con alteración de las funciones ejecutivas (Tabla 48)

De los 66 pacientes a los que se les realizó el estudio neuropsicológico completo, 22 pacientes (33,33%) no tuvieron alteración en las funciones ejecutivas mientras que 44 pacientes (66,67%) sí tuvieron alteración en estas funciones. Tampoco en este caso había predominio de varones en ninguno de los grupos ni tampoco hubo diferencias en ambos grupos con la edad ni la vía de contagio. En cuanto a la actividad física tampoco hubo diferencias significativas en ambos grupos ni tampoco en la actividad intelectual diaria. Las quejas de memoria fueron más frecuentes en el grupo que no tenía alteración en las funciones ejecutivas con 16 pacientes refiriendo quejas cognitivas (76,2%) frente a 20 pacientes (46,5%) en el grupo que sí tenía alteración.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a parámetros analíticos. En cuanto al tratamiento, de los 9 pacientes tratados con Efavirenz, 6 tenían funciones ejecutivas normales (66,7%). Todos los pacientes en tratamiento con Dolutegravir, tenían funciones ejecutivas alteradas (100%).

El grosor de íntima-media a nivel del bulbo carotideo fue mayor en los pacientes alteración en las funciones ejecutivas. La existencia de ateromatosis subclínica sin embargo no se mostró diferente en ambos grupos de pacientes. En este caso, los pacientes que tenían este dominio alterado, tenían con mayor frecuencia más dominios de media afectados que los pacientes sin alteración siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Tras realizar el análisis de regresión logística binaria, la única variable que se asoció de forma significativa con una alteración en las funciones ejecutivas fue el uso de Efavirenz (OR 0,152 [IC 95% 0,032-0,71]; p=0,022)

TABLA 48: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

Características	FFEE normales	FFEE alteradas	P
Número de pacientes	22 (33,33%)	44 (66,67%)	
Puntuación media MoCA	25,14 (4,62)	23,57 (4,33)	0,184
Edad en años	43,90 (10,40)	46,77 (7,72)	0,217
Sexo varón	15 (68,18)	36 (81,8)	0,298
Vía de contagio			0,895
Desconocida	1 (4,54%)	4 (9,1%)	
Relaciones homosexuales	9 (40,91%)	13 (29,54%)	
Relaciones heterosexuales	7 (31,82%)	15 (34,1%)	
ADVP	5 (22,73%)	12 (27,26%)	
Nivel educativo			0,247
Hasta estudios primarios	14 (63,6%)	35 (79,5%)	
Estudios secundarios y superiores	8 (36,4%)	9 (20,5%)	
Actividad intelectual diaria			0,247
< 1 hora al día	14 (63,6%)	35 (79,5%)	
≥ 1 hora al día	8 (36,4%)	9 (20,5%)	
Actividad física diaria			0,867
Sedentario / Ejercicio leve	12 (54,5%)	26 (59,1%)	
Regular / Intenso	10 (45,5%)	18 (40,9%)	
Quejas cognitivas	16 (76,2%)	20 (46,5%)	0,048
Depresión (Beck)	4 (19%)	8 (18,2%)	1,000
Ansiedad (HAD)	7 (36,8%)	14 (32,6%)	0,970
Dominios alterados	2 (1,82)	4,11 (1,57)	<0,001
Tratamiento con Efavirenz	6 (31,6%)	3 (6,8%)	0,029
Tratamiento con Dolutegravir	0 (0,0%)	11 (25,0%)	0,042
Tratamiento con Abacavir	3 (15,8%)	14 (31,8%)	0,314
Tratamiento con Tenofovir	13 (68,4%)	22 (50,0%)	0,283
Tratamiento con No Análogos de Nucleótidos	10 (52,6%)	13 (29,5%)	0,144

Características (Continuación)	FFEE normales	FFEE alteradas	P
Tratamiento con Inhibidores de la Proteasa	7 (36,8%)	20 (45,5%)	0,721
Tratamiento con Inhibidores de la Integrasa	3 (15,8%)	18 (40,9%)	0,099
Nivel de linfocitos T CD4 (media (de))	809,05 (277,83)	700,77 (325,70)	0,203
Nivel de linfocitos T CD8 (media (de))	943,61 (410,66)	968,09 (423,36)	0,829
Ratio de linfocitos T CD4/CD8	0,96 (0,40)	0,87 (0,52)	0,479
Nadir de linfocitos T CD4 (células/ml)	292,5 (196,19)	248,17 (178,42)	0,395
Carga viral VIH indetectable (pacientes (%))	16 (84,2%)	29 (65,9%)	0,241
GIMI (mm (de))	0,64 (0,21)	0,68 (0,14)	0,3
Bulbo D (mm(de))	0,76 (0,20)	0,88 (0,20)	0,044
Grosor de íntima-media >0,8 mm (%)	2 (10,5%)	6 (15%)	0,951

GIMI: Grosor íntima-media carotideo izquierdo Resultados expresados como número (%) o media (desviación estándar)

7.2.5.6. Distribución de los pacientes con alteración del lenguaje (Tabla 50)

De los 66 pacientes a los que se les realizó el estudio neuropsicológico completo, 38 (57,6%) tuvieron afectación en la función del lenguaje. No hubo diferencias en cuanto a sexo, edad ni vía de contagio. Tampoco en relación a la presencia de ansiedad ni de depresión. Sí fue significativamente mayor el número de pacientes con MoCA <26 entre los pacientes con alteración en el lenguaje [32 pacientes (84%) frente a 9 pacientes (32%)], así como la media de dominios cognitivos afectados [4,71 (1,16) frente a 1,57 (1,20)].

En cuanto al ejercicio físico los pacientes con alteración en el lenguaje eran predominantemente sedentarios [(28 pacientes (73,7%) vs 9 pacientes (32,1%)] ($p=0,002$). La actividad intelectual diaria se relacionó de manera significativa, con una mejor ejecución en las tareas de lenguaje ($p= 0,011$).

Desde el punto de vista analítico, hubo relación entre el rendimiento en este área y los niveles de vitamina B12, cociente proteína/creatinina, calcio y dímero D.

En cuanto al uso de fármacos específicos del VIH, de los 17 pacientes que tomaban Abacavir, 14 (82,35%) tenían alteración en el lenguaje ($p=0,05$).

TABLA 49: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON EVALUACIÓN DEL LENGUAJE NORMAL Y ALTERADA

Características	Lenguaje normal	Lenguaje alterado	P
Número de pacientes	28 (42,42%)	38 (57,6%)	
Puntuación media MoCA	26,68 (3,22)	22,32 (4,39)	<0,001
MoCA<26	9 (32,1%)	32 (84,2%)	<0,001
Edad en años	44,07 (9,84)	46,84 (7,79)	0,206
Sexo varón	23 (82,1%)	28 (73, 7%)	0,608
Vía de contagio			0,156
Desconocida	2(7,1%)	3 (7,9%)	
Relaciones homosexuales	6 (21,4%)	15 (39,5%)	
Relaciones heterosexuales	14 (50%)	9 (23,7%)	
ADVP	6 (21,4%)	11 (28,9%)	
Nivel educativo			0,035
Hasta estudios primarios	11 (39,3%)	26 (68,4%)	
Estudios secundarios y superiores	17 (60,7%)	12 (31,6%)	
Actividad intelectual diaria			0,008
< 1 hora al día	15 (53,6%)	33 (86,8%)	
≥ 1 hora al día	13 (46,4%)	5 (13,2%)	

Características (Continuación)	Lenguaje normal	Lenguaje alterado	P
Actividad física diaria			0,002
Sedentario / Ejercicio leve	9 (32,1%)	28 (73,7%)	
Regular / Intenso	19 (67,9%)	10 (26,3%)	
Quejas cognitivas	20 (71,4%)	17 (45,9%)	0,072
Depresión (Beck)	5 (17,9%)	7 (18,4%)	1,000
Ansiedad (HAD)	7 (25%)	14 (40%)	0,324
Dominios alterados	1,57 (1,20)	4,71 (1,16)	<0,001
Parámetros analíticos			
Vitamina B12 (pg/ml)	396,55 (129,89)	494,53 (214,45)	0,042
Cociente proteína/creatinina (mg/g creat)	70,49 (26,47)	163,30 (214,21)	0,032
Calcio (mg/dl)	9,23 (0,35)	9,49 (0,42)	0,010
Dímero D (ng/ml)	205,77 (143,14)	330,30 (241,0)	0,022
Tratamiento con Efavirenz	4 (15,4%)	5 (13,2%)	1,000
Tratamiento con Dolutegravir	3 (11,5%)	8 (21,1%)	0,513
Tratamiento con Abacavir	3 (11,5%)	14 (36,8%)	0,05
Tratamiento con Tenofovir	16 (61,5%)	19 (50,0%)	0,512
Tratamiento con No Análogos de Nucleótidos	13 (50,0%)	11 (28,9%)	0,148
Tratamiento con Inhibidores de la Proteasa	8 (30,8%)	19 (50,0%)	0,203
Tratamiento con Inhibidores de la Integrasa	9 (34,6%)	13 (34,2%)	1,000
Nivel de linfocitos T CD4 (media (de))	773,45 (253,66)	701,00 (348,16)	0,361
Nivel de linfocitos T CD8 (media (de))	990,45 (467,94)	926,34 (381,79)	0,546
Ratio de linfocitos T CD4/CD8	0,94 (0,46)	0,87 (0,51)	0,562

Características (Continuación)	Lenguaje normal	Lenguaje alterado	P
Nadir del linfocitos T CD4 (células/ml)	304,61 (150,41)	234,79 (195,71)	0,148
Carga viral VIH indetectable (pacientes (%))	21 (80,8%)	25 (65,8%)	0,305
GIMI (mm(de))	0,66 (0,19)	0,68 (0,14)	0,642
Grosor de íntima-media >0,8 mm (%)	3 (11,1%)	5 (15,2%)	0,939

GIMI: Grosor íntima-media carotideo izquierdo Resultados expresados como número (%) o media (desviación estándar)

Tras realizar la regresión logística binaria los factores que se asociaron de manera independiente a tener alteración del lenguaje fueron una menor actividad física diaria y la toma de Abacavir

TABLA 50: ANALISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA LA EXISTENCIA DE ALTERACIONES EN EL LENGUAJE

VARIABLES	OR	IC95%	P
Ejercicio físico diario sedentario/leve	5,717	1,708 – 19,141	0,005
Uso de Abacavir	5,58	1,24 – 25	0,025

7.2.5.7. Distribución de los pacientes con alteración de las habilidades motoras (Tabla 51)

De los 66 pacientes a los que se les realizó el estudio neuropsicológico completo, 26 tuvieron alteración en las habilidades motoras (39,4%). Estos pacientes eran, en general de mayor edad [50,88 años (5,05) frente a 42,27 años (9,02)] ($p < 0,001$). En cuanto al sexo, un 90% de los pacientes con habilidades motoras normales eran varones ($p = 0,006$). No hubo relación con el nivel educativo ni con la actividad intelectual diaria pero sí con la actividad física siendo los pacientes con alteración en las habilidades motoras predominantemente sedentarios (20 pacientes de 26 (76,9%) ($p = 0,009$). No hubo diferencias en cuanto a la presencia de ansiedad o depresión y sí las hubo en cuanto a la puntuación en la escala de actividades de la vida diaria de Lawton y Brody, con una puntuación media mayor en el grupo normal frente al grupo alterado [7,74 (0,79) puntos frente a 7 (1,71) puntos] ($p = 0,031$).

El número de pacientes con MoCA < 26 fue superior entre los pacientes con alteración de las habilidades motoras (88,5%) así como la media de dominios afectados en este grupo de pacientes [4,65 dominios (1,57) frente a 2,55 dominios (1,72)] ($p < 0,001$).

Desde el punto de vista de parámetros analíticos se encontraron más elevados en el grupo de los pacientes con alteración en las habilidades motoras los niveles de triglicéridos (172,35 (124,9) mg/dl frente a 127,77 (74,50) mg/dl); $p = 0,05$, el cociente proteína/creatinina (182,38 (248,47) mg/g creat) frente a 85,19 (60,32) mg/g creat); $p = 0,026$ y el dímero D (346,85 (262,59) ng/ml) frente a 234,21 (163,88) ng/ml)) $p = 0,04$. Asimismo, fueron menores los valores de hemoglobina (14,11 (1,86) g/dl frente a 15,10 (1,27) g/dl) ($p = 0,013$). También el grosor de íntima media en la carótida izquierda se encontraba más elevado en los pacientes con alteración en las habilidades motoras (0,75 (0,17) mm) frente al grupo sin alteración (0,61 (0,14) mm) $p = 0,002$.

TABLA 51: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON HABILIDADES MOTORAS NORMALES Y ALTERADAS

Características	H. motoras normales	H. motoras alteradas	P
Número de pacientes	40	26	
Puntuación media MoCA	26,10 (3,05)	21,19 (4,72)	<0,001
MoCA<26	18 (45%)	23 (88,5%)	0,001
Edad en años	42,27 (9,02)	50,88 (5,05)	<0,001
Sexo varón	36 (90%)	15 (57,7%)	0,006
Vía de contagio			0,122
Desconocida	3 (7,5%)	2 (7,7%)	
Relaciones homosexuales	9 (22,5%)	12 (46,2%)	
Relaciones heterosexuales	18 (45%)	5 (19,2%)	
ADVP	10 (25%)	7 (26,9%)	
Nivel educativo			0,329
Hasta estudios primarios	20 (50%)	17 (65,4%)	
Estudios secundarios y superiores	20 (50,0%)	9 (34,6%)	
Actividad intelectual diaria			0,127
< 1 hora al día	26 (65%)	22 (84,6%)	
≥ 1 hora al día	14 (35%)	4 (15,4%)	
Actividad física diaria			0,009
Sedentario / Ejercicio leve	17 (42,5%)	20 (76,9%)	
Regular / Intenso	23 (57,5%)	6 (23,1%)	
Quejas cognitivas	21 (53,8%)	16 (61,5%)	0,720
Depresión (Beck)	6 (15%)	6 (23,1%)	0,614
Ansiedad (HAD)	9 (24,3%)	12 (46,2%)	0,124
AVD (Lawton y Brodie)	7,74 (0,79)	7 (1,71)	0,031
Dominios alterados	2,55 (1,72)	4,65 (1,57)	<0,001
Parámetros analíticos			
Triglicéridos (mg/dl)	123,77 (74,50)	172,35 (124,29)	0,053
Cociente proteína/creatinina (mg/g creat)	85,19 (60,32)	182,38 (248,47)	0,026
Dímero D (ng/ml)	234,21 (163,88)	346,85 (262,59)	0,040
Hemoglobina (g/dl)	15,10 (1,27)	14,11 (1,86)	0,013

Características (Continuación)	H. motoras normales	H. motoras alteradas	P
Tratamiento con Efavirenz	6 (15 %)	3 (11,5%)	0,909
Tratamiento con Dolutegravir	6 (15 %)	5 (19,2%)	0,983
Tratamiento con Abacavir	12 (30%)	5 (19,2%)	0,418
Tratamiento con Tenofovir	20 (50%)	15 (57,7%)	0,886
Tratamiento con No Análogos de Nucleótidos	12 (30%)	12 (46,2%)	0,358
Tratamiento con Inhibidores de la Proteasa	16 (40%)	11 (42,3%)	1.000
Tratamiento con Inhibidores de la Integrasa	14 (35%)	8 (30,8%)	0,815
Nivel de linfocitos T CD4 (media (de))	722,31 (331,11)	744,27 (287,55)	0,784
Nivel de linfocitos T CD8 (media (de))	960,62 (364,21)	941,50 (494,16)	0,858
Ratio de linfocitos T CD4/CD8	0,84 (0,39)	0,99 (0,59)	0,225
Nadir de linfocitos T CD4 (células/ml)	269,80 (192,67)	249,42 (169,28)	0,669
Carga viral VIH indetectable (pacientes (%))	25 (62,5%)	21 (80,8%)	0,305
GIMI (mm (de))	0,31 (0,14)	0,75 (0,17)	0,002
Grosor de íntima-media >0,8 mm (%)	3 (8,3%)	5 (20,8%)	0,314

GIMI: Grosor íntima-media carotideo izquierdo. Resultados expresados como número (%) o media (desviación estándar)

En el análisis de regresión binaria, de todos estos factores los únicos que permanecieron asociados de manera independiente fueron una mayor edad, y la menor actividad física (Tabla 52)

TABLA 52: ALTERACIONES EN LAS HABILIDADES MOTORAS

Variables	OR	IC95%	P
Ejercicio físico diario sedentario/leve	22,849	3,14 – 166,282	0,002
Edad (mayor edad)	1,306	1,11 – 1,536	0,001

En la **Tabla 53** se recogen los factores que se asociaron a la existencia de deterioro cognitivo y a la alteración de cada uno de los dominios cognitivos.

TABLA 53: TABLA RESÚMEN DEL ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Variables	MoCA 26	HAND	Aprendizaje	Memoria	Atención	VPI	FFEE	Lenguaje	Hab. motoras
Actividad intelectual		X				X			
Ej. físico < 1 hora	X				X			X	X
Dímero D		X							
Edad	X								X
Nadir CD4			X	X					
Abacavir								X	
Efavirenz							X		
FE				X					
Ansiedad	X								

VPI: Velocidad de procesamiento de la información; FE: Funciones ejecutivas

7.2.6. ESTUDIO DE INMUNOACTIVACIÓN, TRASLOCACIÓN BACTERIANA Y SU RELACIÓN CON LA PRESENCIA DE HAND

En la **Tabla 54** se describen los marcadores celulares de activación inmunitaria en las diferentes poblaciones celulares y poblaciones linfocitarias en función de la presencia o ausencia de HAND de los pacientes con infección por VIH de nuestra serie.

Como podemos observar en la tabla, la cifra absoluta de leucocitos se encontraba significativamente más elevada en los pacientes con HAND ($p=0,024$) sobre todo a expensas de los neutrófilos ($M= 4037$ vs $M= 2757$) ($p=0,024$). No hubo diferencias significativas en el número de linfocitos totales ni tampoco en las subpoblaciones linfocitarias no activadas. En cambio, sí hubo diferencias significativas en las subpoblaciones tanto de linfocitos T CD4 como de linfocitos T CD8 activados. De este modo, el número total de linfocitos T CD4 DR+ en los pacientes con HAND fue de 196,88 células/ μ l, mientras que en el grupo sin HAND fue de 79,65 células/ μ l ($p=0,007$).

También fueron significativas las diferencias en cuanto a la activación de los linfocitos T CD8+DR+ cuyo número de células fue de 322,32 en los pacientes con HAND y de 140,8 en los pacientes sin él ($p=0,017$). Como podemos observar, el número absoluto de linfocitos activados CD8+DR+ fue superior al de linfocitos T CD4+DR+. Asimismo, un tercer grupo de linfocitos, los linfocitos T CD8+CD38+DR+, vio incrementado su número en pacientes con HAND frente a los no HAND (21,3 céls/ μ l frente a 15,48 céls/ μ l) ($p=0,015$).

En relación a los porcentajes de las subpoblaciones linfocitarias, los pacientes con HAND tenían un menor porcentaje de linfocitos T CD4 que aquellos pacientes sin HAND (21,1% vs 29,28%) ($p=0,024$). Otra diferencia estadísticamente significativa fue el porcentaje de linfocitos T CD8 que presentaban HLA-DR+. En este caso, la cifra fue mayor en los pacientes con HAND (23,28% frente a 11,70%). También se rozó la significación estadística en el porcentaje de NK expresando CD38+ fue superior en los pacientes con deterioro cognitivo (92,17% vs 84,82%) ($p=0,054$).

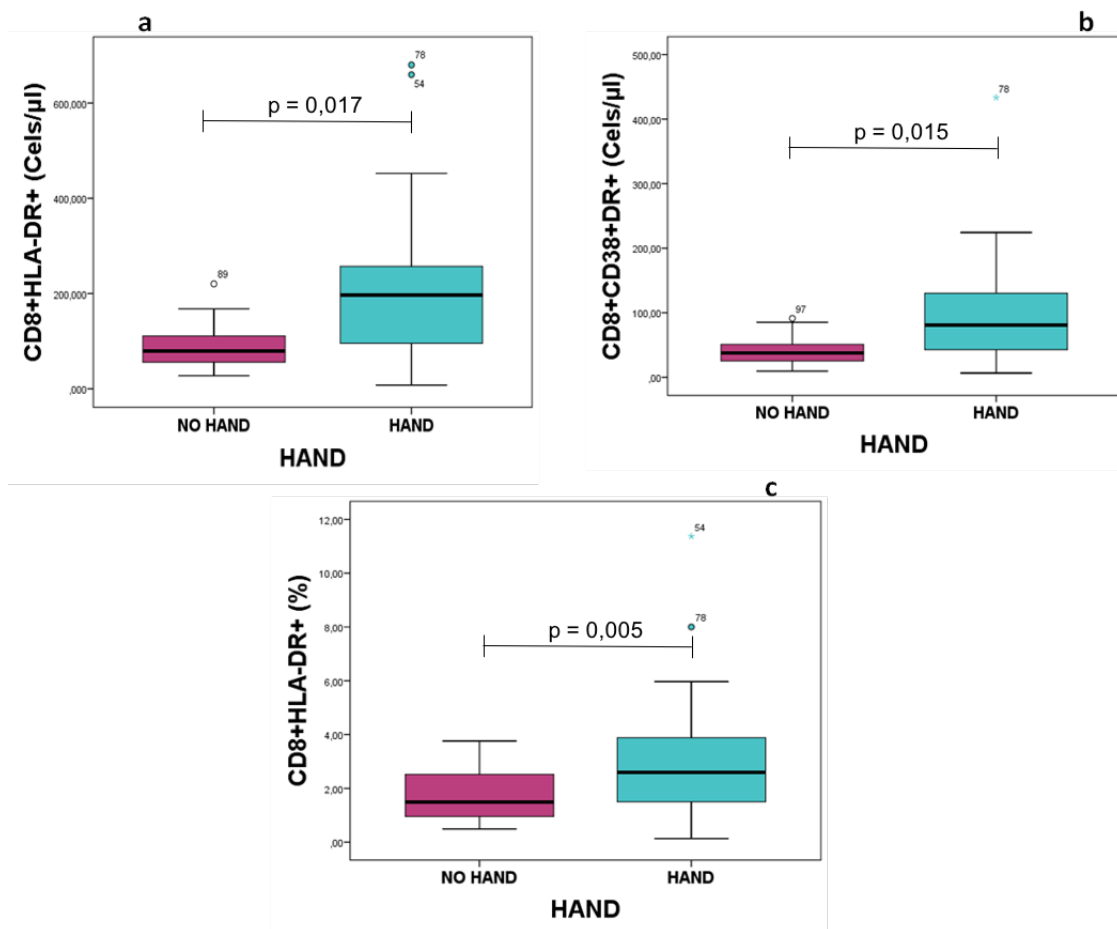
Por último, en relación a la expresión de marcadores en las células inmunitarias, hemos encontrado aumentada la expresión de HLA-DR en linfocitos B de los pacientes con HAND frente a los no HAND (12941 IMF vs 9786 IMF) ($p=0,038$).

TABLA 54: MARCADORES CELULARES DE INMUNOACTIVACIÓN Y TRANSLOCACIÓN BACTERIANA EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE HAND

	HAND		No-HAND		
	Mediana	Rangos inferior y superior	Mediana	Rangos inferior y superior	p
Cifras absolutas de subpoblaciones leucocitarias y linfocitarias (células/μl)					
Leucocitos (cels/ml)	7000	5000-8400	5100	4115-7025	0,024
Linfocitos	2150,2	1498,68- 2868,5	1712,96	1318-2246	0,216
Monocitos	458,4	347,9-598,3	351,56	292-451,4	0,074
Neutrófilos	4037	2846-5274	2757	2280-4089	0,024
Eosinófilos	102,24	73,08-225,28	151,79	73,73-206,8	0,634
Linfocitos T CD3+	1399	1029-1776	1259	899-1682	0,391
CD3+CD4+ (Th)	558	417-757	549	438-763	1,000
CD3+CD4+CD28-	56,4	21,85-80,64	74,13	15,65-130,65	0,568
CD3+CD8+ (Tc)	727	459-1055	645	511-774	0,568
CD3+CD8+CD28-	293,12	234,5-532,44	263,94	161,8-334,06	0,366
CD3+DR+	54,4	30,45-101,76	44,6	23,12-98,8	0,418
CD4+DR+	196,88	94,05-261,59	79,65	52,23-115,84	0,007
CD8+DR+	322,32	121,6-376,48	140,8	84,04-220,7	0,017
CD4+CD38+DR+	27,3	15,5-45,82	19,85	11,24-37,9	0,196
CD8+CD38+DR+	81,12	40,6-130,68	38,07	24,44-52,4	0,015
Células NK (CD3-CD16+)	172,97	84,5-379,68	167,36	95,07-222,18	0,460
CD3-CD16+CD8+	31,24	14,5-82,32	39,92	19,12-67,16	0,739
CD3-CD16+DR+	157,78	79,2-311,64	134,71	88,40-181,32	0,295
CD3-CD16+CD38+	21,3	5,32-66,3	15,48	4,225-22,63	0,116
Linfocitos B (CD19+)	236,72	112,18-373,32	171,46	125,06-333,5	0,703
CD19+CD38+	174,59	97,02-275,94	128,19	88,615-241,4	0,446
Principales subpoblación linfocitarias (% sobre linfocitos totales)					
CD4+	21,1	13,73-27,69	29,28	20,41-30,90	0,024
CD8+	24,81	21,04-34,56	31,22	23,91-38,76	0,190
CD19+	7,3	5,25-12,38	7,98	5,67-14,28	0,668
CD3-CD16+	7,95	3,67-11,61	6,02	4,43-9,7	0,849
Marcador de activación (% sobre cada subpoblación linfocitaria)					
CD28- (%) en linfos CD8+	45,65	27,96-62,21	40,89	29,22-50,6	0,405
DR+ (%) en linfos CD8+	23,28	14,09-30,49	11,70	9,15-15,49	0,005
CD38+ (%) en linfos CD4+	51,63	38,95-60,71	55,96	29,58-57,46	0,775
CD38+ (%) en linfos CD8+	36,25	24,46-43,69	27,09	20,09-45,87	0,353
CD38+ (%) en linfos CD19+	83,98	75-88,23	75,93	67,93-84,7	0,063
CD38+ (%) en células NK	92,17	82,89-95,04	84,82	79,3-93,67	0,054
CD8+ (%) en células NK	23,52	11,97-32,96	27,64	17,72-35,15	0,243

Continuación	HAND		No-HAND		p
	Mediana	Rangos inferior y superior	Mediana	Rangos inferior y superior	
Nivel de expresión de marcadores de activación sobre diferentes subpoblación de linfocitos (IMF=intensidad media de fluorescencia)					
CD28 (IMF) sobre linf.CD4+	2130	1721-2357	2305	1188-3025	0,668
CD28 (IMF) sobre linf.CD8+	1580	1081-1782	1573	862,25-2260	0,600
CD38 (IMF) sobre cels. NK	6447	3831-9680	5760	4179,75-8200,75	0,405
DR (IMF) sobre linf. CD19+	12941	9397-20816	9786	6996,25-11547,5	0,038
DR (IMF) sobre Monocitos	6373	4777-12271	5941	3537,25-8889,5	0,460
CD38 (IMF) sobre Monocitos	4596	4167-5348	4746	4142-5420,5	0,849
Traslocación bacteriana					
Traslocación bacteriana (%)	7(19,4%)		3 (23,1%)		0,781

ILUSTRACIÓN 42: MARCADORES DE RESPUESTA INMUNITARIA CD8+HLADR+ (%), CD8+HLADR+ (CELS/μL) Y CD8+CD38+DR+ (CELS/μL) EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA O NO DE HAND. PORCENTAJE DE LINFOCITOS T CD8+HLADR+ Y CD8+HLADR+CD38+.



En la **Ilustración 42** podemos observar en gráficas algunos de los datos más relevantes obtenidos en la **Tabla 54**. En el eje de ordenadas se encuentran los distintos marcadores de inmunoactivación y en el eje de abscisas la presencia o ausencia de HAND. Así, en la figura (a) podemos observar cómo la mediana de la cifra absoluta de linfocitos T CD8+HLA-DR+ se encuentra muy por encima en los pacientes con HAND frente a los que no lo tienen siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,017$). En la figura (b) podemos observar cómo la mediana del número absoluto de linfocitos T CD8+CD38+DR+ se encuentra también por encima en los pacientes con HAND ($p= 0,015$). Finalmente la figura (c) muestra en ordenadas porcentaje de linfocitos CD8 que muestran el marcador de respuesta inmunitaria HLA-DR+. También este porcentaje fue superior en los pacientes con HAND, con una diferencia de nuevo, estadísticamente significativa ($p= 0,005$).

En la **Tabla 55** se representan marcadores celulares de inmunoactivación con significación estadística en función de los diferentes grados de HAND. En ella podemos observar cómo, en general se produce un incremento progresivo en los marcadores de activación inmunitaria conforme aumenta el grado de deterioro cognitivo.

En este caso, para HLA-DR en CD19+ hemos visto que los pacientes con deterioro cognitivo moderado (MND) tienen un incremento en su expresión con respecto a los pacientes sin deterioro (18297,55 IFM vs 10239 IMF) ($p= 0,039$). Para determinar la existencia de diferencias entre la frecuencia de linfocitos T CD8+ que expresan HLA-DR hemos comparando los pacientes sin HAND con aquellos con una alteración cognitiva asintomática (ANI) encontrando un aumento en los segundos respecto a los primeros también estadísticamente significativo (23,76% frente a 13,25%) ($p= 0,048$). Finalmente, para el porcentaje de células NK que expresan en su membrana la molécula CD38, también hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sin deterioro cognitivo y aquellos con una alteración cognitiva asintomática, (90,65% vs 81,9%) ($p= 0,046$).

TABLA 55: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LOS DIFERENTES GRADOS DE HAND Y DE MARCADORES CELULARES DE INMUNOACTIVACIÓN

MARCADORES	NO HAND	ANI	MND	p
HLADR en CD19+	10239,25 (3796,9)	13883,07 (6582,69)	18297,55 (10953,92)	0,039*
DR+(%) en CD8+	13,25 (7,18)	23,76 (13,8)	24,12 (11,52)	0,048**
CD38+(%) en CD16	81,9 (15,5)	90,65 (6,52)	87,94 (9,35)	0,046**

*NO HAND vs MND; ** NO HAND vs ANI. **HAND**: Deterioro cognitivo asociado a VIH; **ANI**: Alteración cognitiva asintomática; **MND**: Deterioro cognitivo leve; **HLA-DR (IMF) en linfocitos B**: intensidad media de fluorescencia de la molécula HLA-DR en linfocitos B (CD19+). **HLA-DR+ (%) en linfocitos T CD8+**: frecuencia (%) de linfocitos T CD8+ que expresan la molécula HLA-DR. **CD38+ (%) en células NK**: frecuencia (%) de células NK (CD3-CD16+) que expresan la molécula CD38.

Tras la realización de un análisis de regresión logística binaria para evaluar las variables que se asociaban de forma independiente con la presencia de HAND, una vez incluidas las de inmunoactivación y en las que se evaluaron la edad, carga viral, DNA bacteriano, actividad intelectual, ejercicio físico, tratamiento antirretroviral, dímero D y las cifras absolutas de linfocitos CD8+CD38+DR+ (células/ μ l), finalmente quedaron como variables independientes las reflejadas en la **Tabla 56**.

TABLA 56: VARIABLES ASOCIADAS A HAND

VARIABLES	OR	IC95%	p
Ejercicio sedentario-ejercicio leve	8,88	1,392-56,64	0,021
Linfocitos T CD8+CD38+DR+ (cels/μl)	1,025	1,001-1,049	0,042

CD38+CD38+DR+ (cels/ μ l): Total de linfocitos T citotóxicos que expresan en su membrana los marcadores de activación inmunitaria CD38 y HLA DR.

En la **Tabla 57** se representa los marcadores de inmunoactivación que muestran valores significativos o próximos a la significación estadística en función de diferentes tratamientos que recibían los pacientes.

Comparando los inhibidores de la proteasa con los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleótidos, observamos cómo la intensidad media de inmunofluorescencia de la molécula HLA-DR es menor con estos últimos (11707 (3902,82)) frente a los primeros (18868 (9043)), y que esta diferencia es estadísticamente significativa con una $p=0,018$.

Comparando los inhibidores de la proteasa con los inhibidores de la integrasa la intensidad media de inmunofluorescencia en linfocitos B es menor con los segundos rozando esta diferencia la significación estadística ($p=0,069$).

En cuanto a la intensidad de media de fluorescencia en Monocitos, ésta fue menor con los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos frente a los inhibidores de la proteasa y estas diferencias fueron estadísticamente significativas ((5956 (3023) vs 10642 (4867)) ($p= 0,02$)).

TABLA 57: DISTRIBUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS EN RELACIÓN A LOS MARCADORES DE INMUNOACTIVACIÓN

MARCADORES	IP	ITINN	IIS	p
HLA-DR (IMF)	18868 (9043)	11707 (3902,82)	12752 (6544)	0,018*
en linfocitos B				0,069**
HLA-DR (IMF)	10642 (4867)	5956 (3023)	7779 (4416)	0,02*
en Monocitos				

IP: Inhibidores de la proteasa; **ITINN:** Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleótidos
IIS: Inhibidores de la integrasa. **HLA-DR (IMF) en linfocitos B:** intensidad media de fluorescencia de la molécula HLA-DR en linfocitos B (CD19+); **HLA-DR (IMF) en Monocitos:** intensidad media de fluorescencia de la molécula HLA-DR en Monocitos. * **IP vs ITINN;** ** **IP vs IIS;**

En la **Tabla 58** se describen los marcadores de inmunoactivación en las diferentes poblaciones celulares y poblaciones linfocitarias en función del tipo de ejercicio realizado y, diferenciando los pacientes que eran sedentarios o hacían ejercicio leve, de los pacientes que hacían ejercicio moderado o intenso.

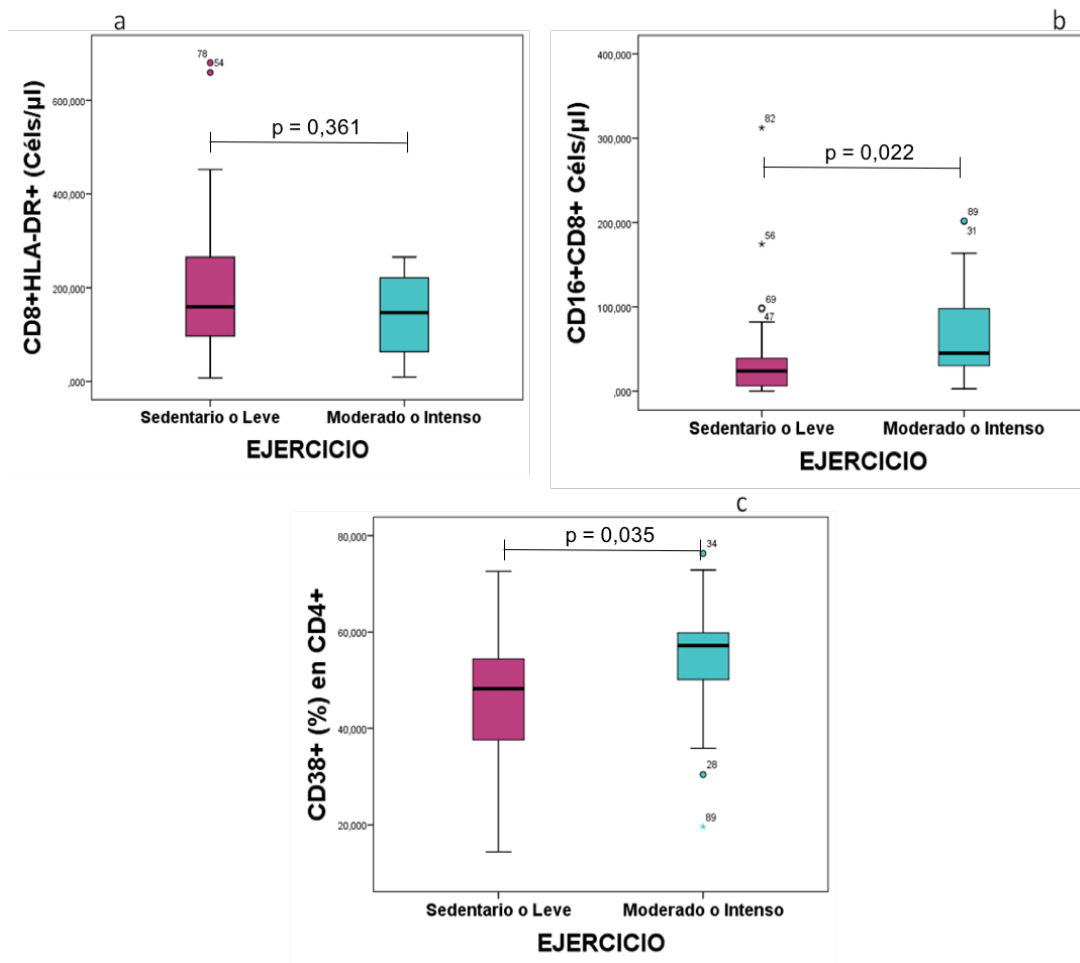
Podemos observar cómo las cifras absolutas de leucocitos y de linfocitos T no muestran diferencias significativas en ambos grupos. Sin embargo, el número de células NK activadas (CD3-CD16+CD8+) es significativamente mayor (45,42 céls/ μ l) en los pacientes que realizan ejercicio físico moderado-intenso frente a los pacientes sedentarios o que realizan ejercicio leve (23,95 céls/ μ l) ($p=0,022$).

Las cifras de linfocitos B activados CD19+CD38+ sin embargo, fueron superiores en aquellos pacientes sedentarios o con ejercicio leve frente a los que hacían ejercicio moderado/intenso (201 céls/ μ l vs 119 céls/ μ l) ($p=0,030$). En relación al porcentaje de marcadores de activación en cada subpoblación, linfocitaria, observamos que existe una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de CD38+ en linfocitos T CD4 a favor de los pacientes que realizan ejercicio físico moderado/intenso (57,13% vs 47,78%) ($p=0,035$). También a favor de este grupo de pacientes fue el porcentaje de marcador CD8+ en las células Natural Killer (27,6% en los pacientes que realizaban ejercicio moderad-intenso frente a 14% en los pacientes sedentarios o que hacían ejercicio leve) ($p= 0,008$). No hubo significación estadística, aunque sí se rozó dicha significación con una p de 0,055 en el porcentaje de CD28- en linfocitos T CD8+ que fue mayor en pacientes sedentarios o con actividad física leve frente a aquellos que realizaban ejercicio moderado/intenso.

TABLA 58: MARCADORES DE INMUNOACTIVACIÓN EN FUNCIÓN DEL EJERCICIO REALIZADO (LEVE-SEDENTARIOS VS. MODERADO-INTENSO)

	Ejercicio Sedentario-Leve		Ejercicio Moderado-Intenso		p
	Mediana	Rango inferior y superior	Mediana	Rango Inferior y superior	
Cifras absolutas de subpoblaciones leucocitarias y linfocitarias (células/μl)					
Leucocitos (cels/ml)	6500	5050-8275	5800	4490- 7325	0,162
Linfocitos	2194,14	1355,2-2815,2	1726,5	1349,6- 2377,8	0,494
Monocitos	466,05	341,52- 568,42	356,96	279,53- 482,83	0,171
Neutrófilos	3836,64	2859,1- 5091,93	2795,77	2531,36- 4882,64	0,216
Eosinófilos	105,72	68,48- 222,77	135,53	76,89- 221,15	0,470
Linfocitos T CD3+	1435,58	950,41- 1867,3	1350,75	1045,25- 1719,66	0,704
CD3+CD4+ (Th)	520,89	396,58- 823,6	646,15	443,19- 730,27	0,555
CD3+CD4+CD28-	50,08	20,86- 83,79	53,05	15,67- 99,1	0,805
CD3+CD8+ (Tc)	693,9	508,32- 1133,45	645,88	439,68- 950,5	0,506
CD3+CD8+CD28-	300,65	248,1- 548,45	253,93	155,39- 344,9	0,102
CD3+DR+	52,4	27,56- 95,55	49,74	30,13- 116	0,834
CD4+DR+	162,7	94,68- 283,12	146,55	61,49- 223,26	0,180
CD8+DR+	245,45	129,91- 390,82	197,78	103,3- 350,78	0,361
CD4+CD38+DR+	27,33	15,81- 37,29	26,17	12,32- 61,345	0,845
CD8+CD38+DR+	73,02	36,65- 132,80	52,11	31,025- 115,27	0,300
Células NK (CD3-CD16+)	168,565	50,69- 369,69	178,2	103,25- 260,48	0,761
CD3-CD16+CD8+	23,95	6,45- 41,79	45,42	28,36- 100,02	0,022
CD3-CD16+DR+	155,25	47,27- 307,9	153,39	88,57- 233,57	0,849
CD3-CD16+CD38+	19,86	4,49- 62,6	20,462	9,88- 33,68	0,648
Linfocitos B (CD19+)	273,5	132,87- 367,3	151,51	107,43- 284,83	0,089
CD19+CD38+	201	104,73- 312,58	119	76,33- 204,76	0,030
Principales subpoblaciones linfocitarias (% sobre linfocitos totales)					
CD4+	17	13,15- 29,11	24,04	17,47- 30,26	0,119
CD8+	26,26	21,2- 38,67	29,13	23,37- 35,68	0,704
CD19+	9,29	5,9- 12,49	6,7	4,05- 9,6	0,278
CD3-CD16+	7,9	2,05- 10,9	7,1	4,54- 13,5	0,371
Marcador de activación (% sobre cada subpoblación linfocitaria)					
CD28- (%) en linfos CD8+	48,63	38- 64,63	39,3	28- 52	0,055
DR+ (%) en linfos CD8+	20,36	13,62- 31,25	15,2	11- 25,6	0,238
CD38+ (%) en linfos CD4+	47,78	35,82- 59,14	57,13	49,62- 61	0,035
CD38+ (%) en linfos CD8+	35,34	24,56- 47,35	35,82	24,03- 45	0,761
CD38+ (%) en linfos CD19+	83,64	75,25- 88,17	78,64	71- 87	0,447
CD38+ (%) en células NK	91,7	81,4- 95	92,1	84- 95,6	0,97
CD8+ (%) en células NK	14	7,4- 26,5	27,6	20,9- 37,6	0,008
Nivel de expresión de marcadores de activación sobre diferentes subpoblaciones de linfocitos (IMF)					
CD28 (IMF) sobre linf.CD4+	2167,5	1599,5- 2354,5	2224,5	1736,25- 3005	0,387
CD28 (IMF) sobre linf.CD8+	1504,5	1118,25- 1775,25	1646,5	1013- 2005,5	0,356
CD38 (IMF) sobre cels. NK	6533	3545- 10741,25	6283,5	4428- 8935,5	0,819
DR (IMF) sobre linf. CD19+	14474,5	9039,5- 20217,5	11067,5	9407,5- 14626,25	0,216
DR (IMF) sobre Monocitos	6814	3854,25- 12179,75	6167,5	5269- 9499,25	0,834
CD38 (IMF) sobre Monocitos	4922,5	4165- 5548,25	4801,5	4189,5- 5398,75	0,939

ILUSTRACIÓN 43: MARCADORES DE RESPUESTA INMUNITARIA CD8+HLADR+ (CÉLS/μL), CD16+CD8+ (CÉLS/μL) Y CD38+ (%) EN CD4+ EN FUNCIÓN DEL EJERCICIO REALIZADO (LEVE-SEDENTARIO VS. MODERADO-INTENSO)



En la **Ilustración 43** podemos observar en gráficas algunos de los datos más relevantes obtenidos en la **Tabla 58**. En el eje de ordenadas se representan los distintos marcadores de inmunoactivación y en el eje de abscisas el ejercicio físico realizado, sedentario o leve por una parte y moderado o intenso por otra. Así, en la figura (a) podemos observar cómo la mediana de la cifra absoluta de linfocitos T CD8+HLA-DR+ se encuentra prácticamente al mismo nivel en los pacientes sedentarios o con ejercicio leve y en los pacientes que realizan una actividad física moderada o intensa no siendo, por tanto, diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,361$). En la figura (b) sin embargo, la mediana de la cifra de linfocitos T CD16+CD8+ se encuentra por encima en los pacientes que realizan ejercicio físico moderado/intenso siendo la diferencia significativa frente a los sedentarios o con actividad física leve ($p=0,022$). Finalmente la

figura (c) muestra en ordenadas porcentaje de CD38+ en linfocitos T CD4+ que también fue significativamente superior en los pacientes que realizaban ejercicio físico moderado o intenso frente a los pacientes que realizaban menos ejercicio o eran sedentarios ($p=0,035$).

En la **Tabla 59** se describen los marcadores de inmunoactivación en las diferentes poblaciones celulares y poblaciones linfocitarias en función del tipo de ejercicio realizado y, diferenciando los pacientes que eran totalmente sedentarios de los que hacían algo de ejercicio (incluyendo leve, moderado o sedentario).

Al estudiar los marcadores de respuesta inmunitaria en estos dos grupos de pacientes, observamos cómo en este caso hay un mayor número de monocitos totales en los pacientes sedentarios (494,64 células/ μ l) frente a los pacientes que hacen algo de ejercicio físico (354,2 células/ μ l), diferencia que es estadísticamente significativa ($p=0,021$) El número de linfocitos T CD4+DR+ también fue superior en los pacientes sedentarios frente a los pacientes que realizaban cualquier tipo de ejercicio (191,1 células/ μ l frente a 118,44 células/ μ l) ($p=0,045$), así como el número de linfocitos T CD8+CD38+DR+ (81,12 células/ μ l en pacientes sedentarios frente a 47,36 células/ μ l en pacientes que realizan ejercicio físico) ($p=0,025$). En relación al número de células NK no hubo diferencias en ambos grupos. Sin embargo, los linfocitos B activados (CD19+CD38+) sí fueron más en el grupo de pacientes sedentarios (190,1 células/ μ l) frente a los pacientes que realizaban alguna actividad física (123,28 células/ μ l) ($p=0,038$).

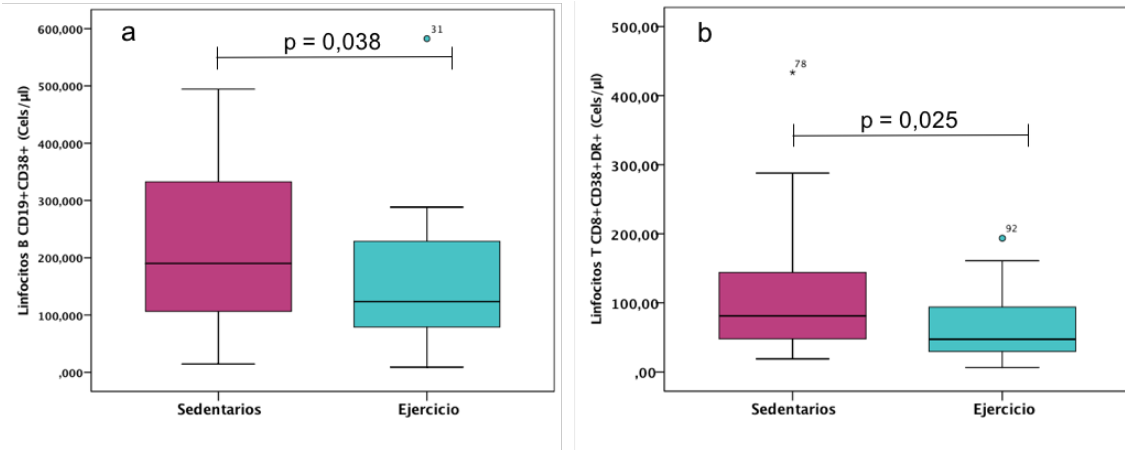
Observando el porcentaje de los marcadores de activación en cada subpoblación linfocitaria, vemos que aunque no se alcanzó la significación en ninguno, ésta se rozó con dos marcadores, en primer lugar con el HLA-DR+ en linfocitos T CD8 que fue superior en los pacientes sedentarios (23,28% frente a 16,3%) ($p=0,054$) y en segundo lugar con el porcentaje de CD8+ en células NK que, en este caso fue superior en los pacientes que realizaban algo de ejercicio (24,86%) frente a los sedentarios (14,47%) ($p=0,057$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en referencia al nivel de expresión de marcadores de activación en las diferentes poblaciones linfocitarias.

TABLA 59: MARCADORES DE INMUNOACTIVACIÓN EN FUNCIÓN DEL EJERCICIO REALIZADO (SEDENTARIO VS EJERCICIO)

	Sedentarios		Ejercicio		p
	Mediana	Rango inferior y superior	Mediana	Rango Inferior y superior	
Cifras absolutas de subpoblaciones leucocitarias y linfocitarias (células/μl)					
Leucocitos (cels/ml)	7600	5000- 8400	5900	4500- 7100	0,050
Linfocitos	2297,4	1416- 2892,8	1712,52	1332,24- 2351,4	0,152
Monocitos	494,64	395,52 -585,9	354,2	277,86- 458,4	0,021
Neutrófilos	3921,28	2898,46- 5485,7	2829,46	2507,4- 4508,2	0,105
Eosinófilos	121,8	68,4- 247,8	114,8	74,036- 183,82	0,955
Linfocitos CD3+ (T)	1586	991,2- 2056,4	1348,8	936,82- 1568,7	0,308
CD3+CD4+ (Th)	549,6	431,52- 829,5	572,7	403,62- 729,27	0,777
CD3+CD4+CD28-	38,28	21,12- 84,84	56,4	15,68- 92,61	0,985
CD3+CD8+ (Tc)	802,9	509- 1169,2	623,7	447,92- 947,4	0,227
CD3+CD8+CD28-	302,4	241,92- 551,4	261,3	190,92- 336,7	0,180
CD3+DR+	54,4	30,45- 90,48	41,08	28,12- 114,07	0,584
CD4+DR+	191,1	96,6- 316,8	118,44	58,88- 220,89	0,045
CD8+DR+	292,5	154,84- 413,75	195,3	96,4- 347,19	0,122
CD4+CD38+DR+	28,44	19,32- 37,92	22	11,84- 47,84	0,490
CD8+CD38+DR+	81,12	47,5- 154,5	47,36	27,38- 96,72	0,025
Linfocitos CD3-CD16+ (NK)	172,97	83,16- 381,42	165,48	91,08- 259,91	0,597
CD3-CD16+CD8+	25,44	14,08- 45,05	37,35	17,98- 78,96	0,299
CD3-CD16+DR+	157,78	78,96- 313,12	151,23	87,87- 229,54	0,533
CD3-CD16+CD38+	20	5,32- 85	19,624	4,44- 30	0,152
Linfocitos CD19+ (B)	271,92	132,02- 381,6	156,86	110,25- 302,72	0,069
CD19+CD38+	190,1	102,95- 340,1	123,28	78,21- 238,72	0,038
Principales subpoblaciones linfocitarias (% sobre linfocitos totales)					
CD4+	18	13,64- 28,66	23,92	17,22- 30,71	0,163
CD8+	27,2	21,04- 35,8	28,22	22,6- 37,22	0,806
CD19+	8,61	6,3- 12,4	6,96	4,25- 11,87	0,308
CD3-CD16+	8,1	3,67- 10,8	6,24	4,28- 12,53	0,792
Marcador de activación (% sobre cada subpoblación linfocitaria)					
CD28- (%) en linfos CD8+	46,15	30,82- 63	42,75	29,22- 55,47	0,428
DR+ (%) en linfos CD8+	23,28	14,47- 36	16,3	10,30- 24,78	0,054
CD38+ (%) en linfos CD4+	48,28	35,21- 60,71	55,34	38,96- 59,83	0,146
CD38+ (%) en linfos CD8+	38,54	24,46- 47,97	34,38	24,21- 44,65	0,428
CD38+ (%) en linfos CD19+	84	75- 88,23	78,86	71,43- 86,93	0,385
CD38+ (%) en células NK	92,5	82,9- 95,85	90,94	80,50- 95,1	0,266
CD8+ (%) en células NK	14,47	6,8- 26,72	24,86	16,41- 35,3	0,057
Nivel de expresión de marcadores de activación sobre diferentes subpoblaciones de linfocitos (IMF)					
CD28 (IMF) sobre linf.CD4+	2106	1528- 2347	2321	1844- 2712	0,216
CD28 (IMF) sobre linf.CD8+	1491	996- 1669	1668	1185- 2000	0,107
CD38 (IMF) sobre cels. NK	6852	3473- 11508	5953	4377- 8882	0,365
DR (IMF) sobre linf. CD19+	14621	9397- 18422	10979	8482- 16025	0,097
DR (IMF) sobre Monocitos	7051	4109- 12271	5962	4132- 10590	0,396
CD38 (IMF) sobre Monocitos	5249	4143- 5550	4790	4197- 5384	0,821

ILUSTRACIÓN 44: DISTRIBUCIÓN DE LOS MARCADORES DE RESPUESTA INMUNITARIA EN FUNCIÓN DEL EJERCICIO FÍSICO (SEDENTARIOS/ EJERCICIO)



En la **Ilustración 44** podemos observar representados algunos de los datos más relevantes obtenidos en la **Tabla 59**. En el eje de ordenadas se representan los distintos marcadores de immunoactivación y en el eje de abscisas el ejercicio físico realizado diferenciando a los pacientes sedentarios de los que realizaban cualquier tipo de ejercicio físico, ya sea leve, moderado o intenso. En la figura (a) podemos observar cómo la mediana de la cifra absoluta de linfocitos B activados (CD19+CD38+) es superior en los pacientes sedentarios que en aquellos que realizan alguna actividad física, mostrando unas diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,038$). En la figura (b), podemos ver cómo la mediana de la cifra de linfocitos T CD8+CD38+DR+ también se encuentra significativamente más elevada en aquellos pacientes sedentarios que en los que realizan ejercicio físico ($p=0,025$).

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este trabajo los principales resultados obtenidos han sido:

La prevalencia de deterioro cognitivo en nuestra población de sujetos VIH+ calculada mediante la prueba de cribado MoCA ha sido del 43,6%.

Comparando los grados de **sensibilidad y especificidad del MoCA y el Minimal** para el cribado de deterioro cognitivo, hemos obtenido que la sensibilidad del primero es muy superior a la del segundo (75% frente al 30,8%), si bien la especificidad para ambas pruebas resultó ser la misma (85,7%).

El punto de corte con mayor valor discriminativo para el MoCA según nuestro estudio ha sido de 27 puntos para el que hemos obtenido una sensibilidad del 86,5% manteniéndose la especificidad en el 85,7%.

La capacidad discriminativa de MoCA ha sido superior a la del MMSE para detectar HAND ($p=0,003$), y para el dominio de Atención ($p= 0,019$) lenguaje ($p=0,032$). Para los demás dominios cognitivos, la capacidad discriminativa fue la misma para ambas pruebas.

La sensibilidad del MoCA para detectar alteración en los distintos dominios cognitivos fue superior a la del MMSE en todos, salvo en el aprendizaje, dominio en el cual la sensibilidad fue igual para ambas pruebas. La especificidad de MoCA y MMSE fue igual para todos los dominios cognitivos salvo para aprendizaje y memoria, que fue superior con el MMSE. No hubo diferencias en cuanto a los VPP y VPN en ninguna de las dos pruebas. El porcentaje de falsos positivos fue igual para ambos salvo en aprendizaje y memoria en los que fue superior para el MoCA. En cuanto al porcentaje de falsos negativos, fue superior en todos los dominios para el MMSE salvo para el aprendizaje, en el que no hubo diferencias en ambas pruebas.

Los factores que se han relacionado con presentar el MoCA alterado han sido la edad más avanzada, un mayor nivel de ansiedad y un menor grado de actividad física.

También hemos encontrado que la presencia de *deterioro cognitivo* (evaluado mediante exploración neuropsicológica completa) *se ha relacionado* de manera significativa con la actividad intelectual diaria (siendo mayor el grado de deterioro cognitivo cuanto menor era ésta), y con unos niveles más elevados de dímero D. Sin embargo, una vez realizado el análisis multivariante teniendo en cuenta los factores de inmunoactivación, las dos únicas variables que permanecieron independientes asociadas a HAND fueron el sedentarismo o la actividad física leve y el marcador de inmunoactivación CD38+ y HLADR+ sobre linfocito T CD8+.

Los dominios cognitivos evaluados para determinar la presencia de deterioro cognitivo en nuestros pacientes fueron: aprendizaje, memoria, atención/memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de la información, funciones ejecutivas, lenguaje y habilidades motoras. Para cada uno de ellos hemos encontrado los siguientes *factores asociados*: Un nadir de CD-4 bajo actuaría como factor de riesgo independiente para desarrollar alteraciones en el aprendizaje y en la memoria. La actividad física regular se ha asociado con una mejor ejecución en las tareas de atención/memoria de trabajo, lenguaje y habilidades motoras. Para estos dos últimos dominios, el tratamiento con Abacavir y la edad más avanzada actuarían, respectivamente, como factores de riesgo independiente. La actividad intelectual diaria se ha asociado con una mejor ejecución en las tareas de velocidad de procesamiento de la información y el tratamiento con Efavirenz como protector frente a la alteración de las funciones ejecutivas.

En nuestro estudio hemos observado un aumento global de los *marcadores de respuesta inmunitaria* en los pacientes con HAND respecto a los pacientes que no lo tienen. Tras la realización del análisis de regresión logística el único marcador que permaneció asociado de manera independiente con el riesgo de HAND fue el CD38+ HLADR sobre el linfocito T CD8+, siendo el mismo que se encontró significativamente más elevado en los pacientes sedentarios. En general, los niveles de los marcadores de activación inmunitaria eran mayores en relación con mayor grado de severidad del HAND. Con respecto al TAR, observamos que los pacientes que recibían no análogos de los nucleótidos tuvieron concentraciones significativamente menores de HLA-DR en monocitos y de HLA-DR en CD19+ que los pacientes que recibían IP.

Desde la introducción de la terapia antirretroviral, la infección por el VIH ha pasado de ser una enfermedad no tratable y de curso fatal a ser una enfermedad crónica con complicaciones asociadas como la enfermedad cardiovascular, los problemas renales, óseos y del SNC. Estas complicaciones son debidas a numerosos factores entre los que se incluyen la actividad inflamatoria persistente, la propia infección por el VIH, los efectos secundarios de la terapia antirretroviral y otros factores dependientes del individuo (219). Entre las complicaciones del VIH en la era pre-tratamiento, se encontraba la demencia asociada a VIH (HAD) **cuya incidencia** tras la introducción del mismo ha disminuido drásticamente (del 14% al 2% según algunos estudios (220)) dejando paso a formas más leves de deterioro cognitivo (HAND) (39) como la alteración cognitiva leve asintomática (o ANI, alteración cognitiva asintomática), cuya prevalencia antes del tratamiento era del 16% y se ha incrementado hasta el 32% (220) y el deterioro cognitivo moderado (MND: deterioro cognitivo moderado) cuya prevalencia ha aumentado de un 5% a un 10% (220). Estas formas de deterioro cognitivo, siguen siendo clínicamente relevantes, puesto que se han asociado con un descenso en la calidad de vida de los pacientes y una peor adherencia al tratamiento llevando esto último a un aumento de las resistencias a los tratamientos y de la morbimortalidad por otras enfermedades asociadas al VIH.

Las dos primeras formas de deterioro cognitivo implican una alteración por debajo de 1 desviación estándar de la media en al menos dos dominios cognitivos evaluados de un mínimo de 5 (memoria, aprendizaje, atención/memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de la información, funciones ejecutivas, lenguajes y habilidades motoras). La diferencia entre ellas es que, mientras en la primera se encuentra preservada la funcionalidad de los pacientes, en el segundo caso se encuentran afectadas sus actividades de la vida diaria. En el caso de la demencia asociada a VIH, la alteración de los dominios cognitivos debe ser más severa y encontrarse por debajo de las 2 desviaciones estándar de la media en al menos dos dominios cognitivos, además de interferir con las actividades de la vida diaria (39).

Existen diversos estudios que han evaluado la **prevalencia del deterioro cognitivo** en la era post- tratamiento en los pacientes VIH. El primero de ellos, publicado en 2010, fue el estudio Charter que estimó una prevalencia de deterioro cognitivo asociado al VIH del 52% (22). Otros la calculan entre un 30% y un 50%. (25,26,221). En nuestro trabajo,

no se pudo calcular la prevalencia de deterioro cognitivo (HAND) dado que no se realizó la evaluación neuropsicológica completa a todos los pacientes de la muestra. Sin embargo, **la prevalencia de deterioro cognitivo evaluada mediante la prueba de cribado MoCA** fue del 43,6% lo que se asemeja a los datos de prevalencia de HAND existentes en la literatura aunque, al estar estos últimos basados en estudios neuropsicológicos completos y los nuestro no, no podrían ser del todo comparables. Aún así, consideramos que siendo la nuestra una población relativamente joven (< 60 años, con una media de edad de 44,2) y con un tratamiento antirretroviral estable (> 6 meses), la prevalencia obtenida ha resultado ser bastante elevada.

Aunque no existen muchos estudios que determinen la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con infección VIH mediante pruebas de cribado, hemos encontrado un trabajo realizado en pacientes con infección VIH de larga duración de la enfermedad (una media de 17,9 años desde el diagnóstico) (135) en el que el 50% de los pacientes obtuvieron un resultado patológico en el MoCA de forma muy similar a lo que hemos encontrado en nuestra población.

La clínica de deterioro cognitivo asociado a VIH es muy heterogénea y aunque existen diversas pruebas para evaluar cada uno de los dominios, es imposible su aplicación en la práctica clínica diaria por el elevado consumo de tiempo que conllevan. Por esta razón, se hace necesaria la aplicación de **pruebas cognitivas de cribado breves que tengan la suficiente capacidad discriminativa** para detectar alteraciones cognitivas, incluso aunque los pacientes se encuentren asintomáticos. Entre todas las pruebas cognitivas breves, el más conocido es el Minimental (MMSE), que sin embargo, tiene muchas limitaciones para detectar la presencia de deterioro cognitivo en los pacientes VIH dado que se encuentra diseñado fundamentalmente para poner de manifiesto alteraciones producidas por síndromes corticales. Por esta razón, muchos de los pacientes que cumplen criterios de deterioro cognitivo podrían tener puntuaciones normales en el MMSE y ser falsamente diagnosticados de normalidad. En nuestro trabajo, observamos que entre los pacientes diagnosticados de HAND mediante evaluación neuropsicológica completa, el 69,2% tenían el MMSE normal. La sensibilidad obtenida en esta prueba en nuestro estudio para detectar deterioro cognitivo fue de tan solo el 30,8%. Otros trabajos coinciden en que el MMSE no es una buena prueba de cribado de deterioro cognitivo en los pacientes con infección por VIH+ (134,135,139,140,142). Por otro lado, aunque la

especificidad fue del 85,7% y permite asegurar la presencia de HAND con una alta fiabilidad, el valor predictivo negativo fue muy bajo, de tal manera que no nos permite descartar la presencia de HAND si el resultado fuera normal.

Mejores resultados son los que arroja el MoCA como prueba de cribado para evaluar la posible existencia de deterioro cognitivo. Pese a no estar validada como tal en población VIH, son muchos los autores que consideran que podría servir para establecer una sospecha clínica inicial (135,136,141) e incluso ya se ha propuesto como prueba de cribado en algunos documentos de consenso de trastornos neurocognitivos asociados al VIH (222). El punto de corte para considerarla alterada se encuentra en 26 puntos. Para esta puntuación, distintos autores han conseguido grados de sensibilidad muy dispares desde el 59% del estudio de Clifford (140) hasta el 85% obtenido por Hasbun (141). Si bien, en este último trabajo de Hasbun, los sujetos del estudio eran sujetos naive y al no recibir tratamiento antirretroviral no podrían compararse con los resultados de los pacientes de nuestra muestra. Para intentar mejorar los datos obtenidos en la sensibilidad, algunos autores han probado a modificar los puntos de corte del MoCA y así, Milanini y cols., en su trabajo realizado en pacientes mayores de 60 años, disminuyeron el punto de corte a 25, incrementándose así la sensibilidad desde 50% que tenían con punto de corte de 26 hasta el 72%. Este incremento se producía a costa de la especificidad que entonces caía hasta el 67%. En otro estudio realizado en población italiana, la sensibilidad fue del 62% buscando un punto de corte de MoCA de 22 (142).

En nuestro estudio, el AUROC de MoCA se aproxima a 1 indicando la elevada capacidad discriminativa que tiene esta prueba para detectar la presencia de HAND, muy superior a la que presenta el MMSE. Además, tiene mejor capacidad discriminativa para detectar alteraciones de los dominios lenguaje y atención. Con los puntos de corte establecidos para la detección de posible deterioro cognitivo, la sensibilidad y la especificidad de MoCA han sido del **75% y del 85,7%** respectivamente, que son valores bastante aceptables para que pueda ser considerado como una buena prueba de cribado en esta población. Aún así, hemos evaluado otros posibles puntos de corte con mayor poder discriminativo y hemos observado que aumentando el punto de corte a 27, la sensibilidad aumentaba al 86,5% sin que este aumento fuese acompañado de una disminución de la especificidad. Ningún otro estudio que hayamos encontrado en la literatura muestra cifras tan elevadas de sensibilidad y especificidad. En este sentido,

Overton y cols (137) encontraron resultados similares de sensibilidad para un punto de corte de MoCA de 27, pero a consta de un descenso de la especificidad de hasta el 42,5%. A la vista de nuestros resultados y de la importancia que tiene en nuestra población la detección precoz de alteraciones cognitivas asociadas, creemos que sería interesante aumentar el punto de corte de MoCA a 27 aunque esto implique probablemente tener que evaluar posteriormente con pruebas neuropsicológicas más prolongadas a un mayor número de pacientes para asegurar el diagnóstico.

Otro de los objetivos marcados en nuestro trabajo fue intentar determinar la sensibilidad del MoCA para detectar alteraciones en cada uno de los dominios cognitivos y poder predecir, sólo mediante esta prueba de cribado, qué afectación tendrían estos pacientes. Como hemos comentado al inicio, el MoCA es una prueba rápida de cribado de deterioro cognitivo y consta de distintos apartados que evalúan hasta ocho dominios cognitivos incluyendo el área visuoespacial, las funciones ejecutivas, denominación, memoria, atención, lenguaje, abstracción, recuerdo diferido y orientación. Todos estos dominios cognitivos son los que posteriormente hay que estudiar en una evaluación cognitiva más profunda para averiguar si existe o no deterioro en alguno de ellos. Pero, ¿podríamos, sólo con el MoCA determinar si existe alteración en un dominio cognitivo concreto sin tener que realizar la batería neuropsicológica completa? ¿Tendría mayor sensibilidad y especificidad el MoCA o el MMSE?

Según nuestros resultados, la sensibilidad del MoCA para detectar alteración en los distintos dominios cognitivos fue superior a la del MMSE en todos ellos, salvo en el aprendizaje, dominio en el cual la sensibilidad fue igual para ambas pruebas. La especificidad de MoCA y MMSE fue igual para todos los dominios cognitivos salvo para aprendizaje y memoria, que fue superior con el MMSE. Los valores predictivos positivos y los valores predictivos negativos fueron iguales para MoCA y MMSE en todos los dominios cognitivos. El porcentaje de falsos positivos (% FP) fue igual para MoCA y MMSE en todos los dominios cognitivos salvo en aprendizaje y memoria que fue superior para MoCA. El porcentaje de falsos negativos (% FN) fue superior con el MMSE en todos los dominios cognitivos salvo en el aprendizaje en el que no hubo diferencias entre ambas pruebas.

En el caso del *Aprendizaje*, la sensibilidad obtenida en nuestro estudio con el MoCA ha sido del 100%, es decir, esta prueba tendría la capacidad de detectar a todos los pacientes con alteraciones en el aprendizaje aunque en caso de que esta prueba sea positiva, esta alteración la tendrá sólo el 22% de los pacientes (VPP del 22%) pero con la certeza de que siendo el MoCA negativo, ningún paciente de esos tendría alteraciones en el aprendizaje, dado que el valor predictivo negativo del MoCA para las alteraciones del aprendizaje en nuestro estudio ha sido del 100%. En cuanto a la memoria, que es una función muy relacionada con el aprendizaje y evaluada de la misma forma con el MoCA, tendría una sensibilidad del 73,3% frente a la sensibilidad del MMSE que sólo sería de 36,7%. En esta prueba, sin embargo, la especificidad del MMSE fue mayor sobrepasando el 80% por lo que la probabilidad de que teniendo una memoria normal, la prueba sea normal es mucho mayor en el MMSE que en el MoCA cuya especificidad es sólo del 47%.

En el caso de la *atención/memoria de trabajo*, tres son las pruebas que evalúan este dominio en el MoCA: una tarea de atención sostenida (que otorga 1 punto), una serie de sustracciones (3 puntos) y una de dígitos (2 puntos), con un cómputo total de 6 puntos sobre el total de 30 que puntúa la prueba. Según nuestro estudio, la sensibilidad del MoCA para detectar alteraciones en este dominio es del 89%. Este dato además va acompañado de una especificidad elevada (70%) y unos valores predictivos elevados (VPP: 78% y VPN: 84%) que hacen que de esta prueba una herramienta suficientemente sensible y específica para poder decir con una seguridad aceptable si un paciente tiene o no alteraciones en la atención.

En el MoCA no hay ningún apartado específico que mida la *velocidad de procesamiento de la información* y sin embargo tiene una aceptable sensibilidad para detectar esta alteración. Creemos que esto podría deberse a que otras pruebas pudieran estar influyendo en este resultado. Así, por ejemplo, la prueba de lenguaje consistente en decir el mayor número de palabras posibles con la letra P en un minuto, podría verse alterada en pacientes con una velocidad de procesamiento más lenta aunque no tuviesen problemas en el lenguaje. En el minimal mental tampoco hay ninguna prueba que mida este dominio y su sensibilidad también es muy baja.

Las *funciones ejecutivas* en el MoCA se miden mediante tres pruebas distintas alcanzándose una sensibilidad del 70% y un valor predictivo positivo del 75%, que son

porcentajes aceptables. Sin embargo, la especificidad es del 52% que es una especificidad baja. En el minimal no existe ningún apartado que mida las funciones ejecutivas y por tanto la sensibilidad es muy baja (25%). La especificidad tampoco es demasiado elevada (66,7%) y por tanto, para este dominio cognitivo, es mucho mejor el MoCA para detectar alteraciones en este dominio.

En relación al *lenguaje*, son 3 pruebas en total las que lo evalúan con el MoCA con un total de 6 puntos de 30 destinados al lenguaje. En este caso, la sensibilidad del MoCA es bastante elevada (84%), con un VPP de 78% y una especificidad del 67,9%. En este caso, la especificidad para el minimal es mayor (75%) pero su sensibilidad es muy baja (28,9%) con un alto porcentaje de falsos negativos (71,1%) lo que hace que no sea una prueba adecuada para el cribado de las alteraciones del lenguaje.

No hay ningún apartado específico en MoCA ni en MMSE que evalúe las *habilidades motoras* y, sin embargo la sensibilidad del primero para detectar esta alteración está cercana al 90% y al 40% en el MMSE. En este sentido no podemos dar una explicación razonable a este hallazgo pero podría ocurrir que este resultado estuviese influido por las habilidades visuoespaciales, como el dibujo del cubo, el reloj o el Trail Making Test en el MoCA o los dibujos de los pentágonos insertados en el minimal, dado que son tareas de dibujo que implican destreza manual.

En nuestro estudio, no hemos estudiado la correlación existente entre los resultados obtenidos en los diferentes dominios cognitivos del MoCA y los resultados obtenidos de esos mismos dominios en las pruebas cognitivas largas que los evalúan. Varios son los estudios que han estudiado esta relación en población general (223–225). En el primero de ellos, Lam y cols., encontraron una correlación significativa entre las puntuaciones de los subapartados de MoCA y los dominios neuropsicológicos respectivos en pacientes con Enfermedad de Alzheimer leve y con deterioro cognitivo leve, sobre todo en los dominios de memoria y en menor grado con el lenguaje. Moafmashhadi y Koski valoraron también la sensibilidad y especificidad de cada uno de los subapartados de MoCA para predecir deterioro en las pruebas largas que medían dominios cognitivos similares y encontraron que las funciones visuoespacial y ejecutiva eran las que mostraban una mejor relación. Aún así estos autores sugieren precaución en este sentido ya que los apartados de MoCA en general eran peores predictores de deterioro cognitivo que las pruebas cognitivas largas. Finalmente, Vogel y cols., demostraron en su estudio

una fuerte asociación entre los apartados de MoCA que medían memoria y las pruebas cognitivas largas que valoraban este dominio. Estos autores consideran este hallazgo de relevancia. Según ellos, los pacientes con peores resultados en las pruebas de memoria en MoCA tendrían una mayor probabilidad de presentar alteraciones en la valoración neuropsicológica más extensa y que por tanteo podía validarse el MoCA como prueba de cribado para este dominio.

Existe un estudio que ha analizado en población VIH+ la correlación existente entre los resultados obtenidos en los distintos apartados de MoCA y los resultados de esos mismos dominios cognitivos evaluados mediante pruebas largas (142) encontrando una asociación significativa entre las tareas de atención. También encontraron correlación con el recuerdo diferido, pero en menor grado. Estos estudios utilizaron un punto de corte para MoCA de 22 y no de 26 como está establecido, pues fue el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad en su estudio para detectar deterioro cognitivo.

En otro estudio (226) se intentó determinar si algunos apartados del MoCA utilizados aisladamente podían predecir igual o mejor que esta prueba al completo la existencia de deterioro cognitivo. En concreto, la batería comparada con MoCA fue el TMT-B, una prueba de sustracción numérica, recuerdo inmediato y diferido. La sensibilidad obtenida en estas pruebas seleccionadas fue un poco superior a la del Moca (69,2% frente a 67,3%) pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Existen múltiples *factores que se han relacionado con la presencia de deterioro cognitivo en los pacientes VIH+* entre los que se encuentran factores que dependen del sujeto (predisposición genética, alteraciones metabólicas, factores de riesgo cardiovascular o la edad), factores dependientes del virus (activación inmunitaria, resistencia a fármacos) y presencia de comorbilidades como presentar coinfección con el virus de la hepatitis C, o depresión (219).

En nuestro estudio hemos observado que **la actividad intelectual** diaria se comporta como un factor protector frente a HAND y en concreto frente a la alteración de la velocidad de procesamiento de la información. En el análisis univariante, la actividad intelectual diaria se relacionó con una mejor puntuación en el MoCA y con una menor probabilidad de tener alteraciones en los dominios cognitivos de memoria y lenguaje.

Existen pocos trabajos que hayan evaluado el beneficio de la actividad intelectual diaria y la estimulación cognitiva en el deterioro neurológico asociado al VIH. Sin embargo, en todos, se ha objetivado una mejoría tras la intervención tanto en niños (188) como en adultos (113,189–191), aunque están de acuerdo en que se precisan de un mayor número de estudios para determinar el beneficio real de esta intervención. Pese a que en nuestro trabajo no hemos llevado a cabo una estimulación cognitiva propiamente dicha, sí que hemos evidenciado que los pacientes con actividad intelectual diaria mayor (como la lectura o el estudio), tienen menor grado de deterioro cognitivo y puntúan mejor en las tareas que implican velocidad de procesamiento de la información. En este sentido, existen estudios que han comprobado una mejoría de la velocidad de procesamiento de la información tras estimulación y entrenamiento cognitivo dirigido (227,228) Esto se ha traducido en mejoría de la calidad de vida de los pacientes, en las actividades de vida diaria y en la conducción. Además, la implementación de estas medidas ha sido beneficioso para combatir los síntomas depresivos (227).

Puesto que en la literatura existen estudios que muestran una mejora cognitiva con la actividad intelectual y en nuestro trabajo se ha asociado a una menor probabilidad de alteración de la velocidad de procesamiento y en mayor medida de HAND sería interesante buscar estrategias de implementación de aumento de la actividad intelectual diaria para reducir la probabilidad de deterioro cognitivo en los pacientes VIH. Son necesarios estudios longitudinales prospectivos con mayor número de pacientes para comprobar este hallazgo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estas intervenciones pasan por dedicar unas horas semanales a ejercicios de estimulación y que, en este grupo de pacientes, a veces es difícil conseguir ese compromiso.

Con respecto al nivel educativo encontramos que en el análisis univariante, se asoció con mejor puntuación en la prueba de MoCA y actuó como factor protector frente a HAND y a las alteraciones en los dominios cognitivos de atención, velocidad de procesamiento de la información y lenguaje. En todas estas áreas la asociación se produjo tanto al categorizar el nivel educativo en dos subgrupos (hasta estudios primarios y a partir de estudios secundarios), como si se tenían en cuenta tres categorías (estudios primarios, secundarios y superiores). Sin embargo, en el análisis de regresión logística el nivel educativo no se asoció con ninguna de estas variables.

Existen múltiples estudios en la literatura que asocian el nivel educativo previo con el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y demencia, tanto en población general como en la población VIH+ (229–232). Esta relación vendría dada por un aumento de la reserva cognitiva definida como la capacidad del cerebro para soportar un daño sin que se produzcan manifestaciones clínicas (233). Esta reserva viene determinada por la exposición a ambientes enriquecidos y con estímulos nuevos (aprendizaje, lenguaje...) Las personas expuestas a ellos tienen así un sistema nervioso más acostumbrado a usar circuitos neuronales alternativos y estrategias compensadoras cuando alguno falla (234,235). Por el contrario, la falta de exposición a estos estímulos se asocia con atrofia cerebral y conexiones neuronales más pobres. La hipótesis de la reserva cognitiva postula que la educación proporciona una mayor tolerancia a los procesos patológicos cerebrales (236) y, en consecuencia, la aparición de demencia requiere mayor pérdida cognitiva en sujetos con niveles educativos más altos.

De acuerdo con el cuestionario de reserva cognitiva realizado por el grupo de Rami y cols, (68) entre las variables más importantes para su formación se encuentran la escolaridad de los pacientes y de sus padres, la realización de cursos de formación, la ocupación laboral desempeñada a lo largo de la vida, la formación musical y el dominio de idiomas y la frecuencia aproximada con que se han realizado actividades cognitivamente estimulantes a lo largo de toda la vida, como son la lectura y la práctica de juegos intelectuales como crucigramas y ajedrez. La mayor parte de los pacientes de nuestra muestra (53 (52,5%)) tenían un nivel educativo bajo (hasta estudios primarios), sin formación musical, desconocían otro idioma diferente al materno y desempeñaban trabajos que no requerían alto grado de cualificación.

En nuestro estudio la actividad intelectual diaria y el nivel educativo previos se relacionaron con una mejor ejecución en tareas de lenguaje. Estudios en la población general sostienen que la escolaridad de los sujetos y sus padres, su ocupación laboral y la actividad lectora se relacionan con el rendimiento en tareas de denominación, comprensión gramatical y vocabulario (237). Otros estudios encuentran también una relación inversa de forma que el buen nivel de vocabulario contribuiría también a aumentar la reserva cognitiva actuando como factor protector frente al deterioro cognitivo (238)

Por otra parte, hemos encontrado que las concentraciones de dímero D se asociaban de manera independiente con HAND. Sin embargo, estos hallazgos no se encontraron tras ajustar por marcadores de inmunoadactivación. Cuando analizamos su asociación con la alteración de los diferentes dominios, este se relacionó con las alteraciones del lenguaje.

Tras revisar ampliamente la literatura, apenas hemos encontrado estudios que lo evalúen como marcador predictor de deterioro cognitivo y los que hay, han sido realizados en pacientes no infectados por el VIH donde se ha relacionado con patología vascular periférica (239). Otros autores lo han relacionado con el envejecimiento (240) e incluso en estos pacientes se ha observado que estos niveles aumentados podrían ser predictores de deterioro cognitivo tras un periodo de 4 años (241) mediante mecanismos no muy definidos, pero sí diferentes a la etiología vascular. El valor que pueda tener como predictor de deterioro cognitivo está aún por dilucidar y dada la naturaleza transversal de nuestro estudio no podemos discernir qué papel pueda tener en los pacientes con infección por VIH.

La edad de los pacientes es un factor muy importante asociado con un mayor deterioro cognitivo tanto en la población general como en los pacientes con infección por VIH. (242,243).

Valcour y cols, encontraron un incremento del riesgo de demencia asociada a VIH tres veces más en pacientes mayores de 50 años en comparación con aquellos entre 20 y 39 años, independientemente de otros factores (41). En nuestro estudio, hemos observado que los pacientes de mayor edad presentaban con mayor probabilidad puntuaciones menores en la prueba de MoCA. Además, se asociaron con alteraciones en las habilidades motoras. Sin embargo, aunque la edad avanzada se asoció con la presencia de HAND en el análisis univariante, no logró mantener la independencia en el multivariante. La edad media de los pacientes de nuestro estudio no era demasiado elevada (44,2 años) ya que se eligió una población relativamente joven (menores de 60 años) para evitar el sesgo de un posible deterioro cognitivo asociado a la edad o influido por otras comorbilidades propias de personas más mayores. Si hubiéramos seleccionado

toda la población de sujetos con infección VIH+ creemos que probablemente habríamos encontrado una asociación entre la edad y la presencia de HAND.

El incremento de la supervivencia de los pacientes VIH+ tras la introducción de la terapia antirretroviral, ha aumentado su edad media y ha hecho que vivan más tiempo con una infección crónica lo que podría explicar la elevada prevalencia aún existente de deterioro cognitivo. Muchos pacientes de mediana edad están experimentando una clínica similar a la encontrada en pacientes mayores aunque siguen existiendo diferencias notables entre las manifestaciones clínicas del deterioro en los pacientes VIH+ y aquellas que ocurren en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Se desconoce por el momento el mecanismo por el que el VIH causa daño neuronal. No se sabe si induce de forma directa degeneración, si acelera el envejecimiento cerebral normal si o contribuye empeorando otras comorbilidades asociadas (43).

La relación de la edad con la afectación de las habilidades motoras podría ser explicada utilizando los modelos de deterioro cognitivo de la población general. En ella, las alteraciones motoras relacionadas con la edad son debidas a cambios estructurales y funcionales que se producen en el cerebro durante el envejecimiento. De este modo, se produce una atrofia en las regiones motoras corticales (córtex prefrontal dorsolateral y orbitofrontal) (244) y en el cuerpo caloso (245,246), así como en regiones subcorticales como el núcleo caudado (245). Funcionalmente se ha observado que en el cerebro de las personas mayores existe un descenso en la transmisión nigroestriatal de la dopamina, por existir menor cantidad de ésta (247,248), de receptores (249,250) y de transportadores (251,252). Hay que tener en cuenta que estos cambios estructurales y funcionales que se producen fundamentalmente durante el envejecimiento, en los pacientes VIH se adelantan debido a un envejecimiento precoz.

El ejercicio físico ha sido una de las variables con mayor significación en nuestro estudio. Los pacientes que realizaban ejercicio físico presentaban mejores puntuaciones en la prueba de MoCA y era menos probable que tuvieran HAND así como alteración de varios dominios cognitivos (atención, lenguaje y habilidades motoras).

No hay estudios en la literatura que correlacionen la actividad física con el MoCA como prueba de cribado de deterioro cognitivo en pacientes VIH+. Sin embargo, varios trabajos han puesto de manifiesto su papel protector frente a la afectación cognitiva. Así, existen estudios en población *general* que han evaluado los beneficios del ejercicio físico en relación a la integridad cerebral, en una gran variedad de patologías neurodegenerativas (192,193). Estas mejoras pueden ocurrir directamente mediante la acción sobre dianas moleculares cerebrales produciendo factores de crecimiento que conlleven a un aumento en la supervivencia neuronal (así la actividad física produce un aumento del factor neurotrófico derivado del cerebro, relacionado con la plasticidad neuronal y el mantenimiento de la función cognitiva (253)) o bien indirectamente mejorando la salud física (cardiorrespiratoria, muscular...) atenuando de esta manera el proceso inflamatorio y la aterosclerosis (194). En un pequeño estudio realizado en pacientes VIH+, el ejercicio físico de intensidad moderada durante 12 semanas demostró una mejoría tanto en marcadores inflamatorios como de trombosis (PCR, sCD14, dímero D, IL-6 e IL-18) (254).

No hay muchos más datos acerca del potencial beneficio de realizar una actividad física regular en los pacientes VIH+. Sin embargo, existen cada vez más evidencias que sugieren que su introducción en el manejo de los pacientes con infección VIH podría tener un impacto positivo para reducir algunas de las complicaciones a medio y largo plazo (195).

Algunos trabajos han estudiado la relación entre el ejercicio físico y la alteración de determinados dominios cognitivos en pacientes VIH+ y han observado una menor afectación de la velocidad de procesamiento, atención/memoria de trabajo y funciones ejecutivas en los pacientes que realizaban actividad física (105,194,197). En la población no VIH también se ha encontrado esta asociación en dominios como la atención (253) o la velocidad de procesamiento de la información. Se ha objetivado además que la mejoría producida podría desaparecer al interrumpir la actividad física, con lo que la continuidad del ejercicio sería imprescindible para mantener el desarrollo intelectual (255).

De forma similar en nuestro estudio hemos observado una relación entre el ejercicio físico, y la atención, pero además también con el lenguaje y las habilidades motoras.

Esta última relación podría explicarse por el aumento de volumen que se produce en determinadas áreas cerebrales encargadas de la función motora en pacientes que realizan ejercicio físico. En este sentido, algunos estudios han objetivado un mayor aumento de volumen cerebral en el putamen en los pacientes que hacían ejercicio físico frente a los sedentarios (194). Este dato es interesante pues el putamen es el principal responsable del componente motor en los ganglios basales y, aunque el VIH afecta a múltiples regiones cerebrales, los efectos neurotóxicos del virus son mucho más notables en los ganglios basales y es en esta zona cerebral donde se alcanza mayor carga viral frente a regiones corticales (256). Verstynen y cols (257) también encontraron que en la población general, existía una asociación entre la realización de actividad física y un incremento el volumen del núcleo caudado, un componente de los ganglios basales que suele atrofiarse en mayor medida en los los pacientes VIH. Por tanto, sería esperable que los pacientes que realizan una actividad física mayor tengan mejores resultados en las pruebas que evalúan la función motora que los pacientes más sedentarios. En este mismo estudio se evaluó la función motora de los pacientes y aunque fue mucho mejor en aquellos que realizaban actividad física, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (194). Sí se alcanzó la significación en funciones ejecutivas. En nuestro estudio, sin embargo, no hemos observado esta relación con las funciones ejecutivas y sí con las habilidades motoras. No hemos encontrado en la literatura ningún estudio que haya evaluado la relación entre el ejercicio físico y el lenguaje. Sin embargo, si hemos encontrado una mejoría de la memoria por aumento del flujo sanguíneo cerebral en el giro dentado del hipocampo (cuya célula principal es la granulosa y mantiene la capacidad de neurogénesis durante la vida adulta) (258).

Por otro lado, se ha observado que el ejercicio físico moderado tiene un beneficio, en los parámetros antropométricos, perfil glucémico, lipídico, marcadores inflamatorios en suero y marcadores de actividad inmunitaria (fundamentalmente de la expresión de CD38+ y HLA-DR+ en células T-CD4+ y células T-CD8+) en los pacientes con infección por VIH crónica (196) y de forma indirecta podrían mejorar, prevenir o retrasar el deterioro cognitivo que presentan estos pacientes.

Basándonos en nuestros resultados acerca de la relación entre el ejercicio físico y el deterioro cognitivo global y por dominios y en los datos existentes en la literatura, creemos que deberían realizarse más estudios acerca de su influencia en la mejora

cognitiva de los pacientes con VIH y apostamos porque el manejo de los mismos implique la incorporación a programas de ejercicio físico adaptados a la situación clínica de cada paciente.

Con respecto a los marcadores de inmunoadactivación, en nuestro trabajo hemos observado que, en general, se encuentran más elevados en los pacientes con HAND respecto a los que no tienen HAND.

Como consecuencia de la infección por el VIH se produce en los pacientes no tratados una disminución de los linfocitos T CD4+ (diana principal de la infección) y un aumento en los linfocitos T CD8+ como parte de la respuesta inmunitaria, lo que lleva a una inversión del cociente CD4/CD8. La alteración de la razón CD4/CD8 se ha relacionado con una mayor probabilidad de tener eventos no sida, como son los cardiovasculares, tumores y en concreto un mayor grado de deterioro cognitivo (83,259). Aunque los linfocitos T CD8 se encuentren aumentados, estas células no funcionan correctamente debido a la ausencia de señales normales de los linfocitos T CD4. Además, con la progresión de la infección y el descenso de las células T-CD4+, se produce un incremento de las células T-CD8+CD28- en una correlación inversa (77). En nuestros pacientes con HAND, podemos observar que aunque no hay diferencias significativas en números absolutos de linfocitos T CD4+ entre los pacientes con HAND y sin él, aquellos pacientes con deterioro sí presentaban de manera significativa un menor porcentaje de células T CD4 que los pacientes asintomáticos ($p=0,024$). Asimismo los linfocitos T CD8+CD28- se encontraban elevados en los pacientes con HAND frente a los pacientes sin HAND, sin que estas diferencias fuesen estadísticamente significativas ($p= 0,366$). Estos hallazgos, podrían estar justificados por el hecho de que todos nuestros pacientes se encontraban en tratamiento antirretroviral y con **supresión de la expresión viral**, mientras que los cambios expuestos anteriormente en las distintas líneas celulares son los que se producen al inicio de la infección, antes de iniciar el tratamiento. Por tanto, nuestros datos podrían ser reflejo de la efectividad del tratamiento antirretroviral en revertir los cambios celulares que se producen con la infección.

Si tenemos en cuenta que la mayoría de los pacientes incluidos en nuestra serie tenían cifras indetectables de virus, se podría decir que los marcadores de inmunoactivación son más sensibles en detectar la actividad inmunitaria que induce la infección que la propia determinación del virus por PCR cuantitativa, y podría ser el reflejo de una replicación latente/subclínica capaz de ser detectada por la elevada sensibilidad del sistema inmunitario y por tanto reflejarse en variaciones en la expresión de los marcadores de activación inmunitaria en los pacientes que están sufriendo deterioro cognitivo secundario a la infección viral.

Según un estudio realizado por Grauer en pacientes VIH+ con HAND, (83) el porcentaje de linfocitos T CD4+ y de linfocitos T CD8+ que expresaban HLA-DR+ se correlaciona con la carga viral, obteniéndose valores máximos con niveles de carga viral por encima de 37 copias/ml. De manera interesante también describieron que había mayor porcentaje de estas células en pacientes con carga viral suprimida (<37 copias/ml). Posteriormente objetivaron que el porcentaje de células que expresaban HLA-DR+ aumentaba con el grado de deterioro cognitivo, alcanzando los mayores valores en sangre y LCR de los pacientes con alteraciones cognitivas severas.

De igual modo que en el estudio de Grauer, la expresión de DR sobre linfocitos T CD8 en nuestra muestra fue significativamente superior en los pacientes con HAND respecto a los pacientes asintomáticos ($p=0,005$). Además, las poblaciones celulares CD8+ y CD4+ con expresión DR+ fueron significativamente superiores en los pacientes con deterioro cognitivo.

Otro marcador de respuesta inmune muy estudiado el VIH+ es la molécula CD38. Una elevada proporción de linfocitos T CD38+ actuaría como marcador pronóstico de progresión de la enfermedad en los pacientes VIH+. Varios estudios han objetivado una fuerte asociación entre el nivel de viremia plasmática y el número de células CD38+ entre los linfocitos T CD8 (260,261). Esta correlación fue incluso mayor que la observada entre el número de linfocitos T CD4 y la viremia plasmática (80). Hay autores que han propuesto utilizar la expresión de CD38 como marcador de respuesta al tratamiento antirretroviral basándose en que los pacientes que han recibido tratamiento antiviral y que tienen suprimida la carga viral plasmática por debajo de 50 copias/ml, también demuestran de alguna manera menor frecuencia de células T CD8+ que

expresan CD38 (82). En los pacientes de nuestro estudio, no hubo diferencias en la frecuencia de linfocitos T CD8 que mostraban este marcador en los pacientes con HAND y los pacientes asintomáticos ($p=0,353$). Esto podría deberse a que en ambos grupos de pacientes no hubo tampoco diferencias significativas en cuanto a la carga viral siendo esta indetectable en el 75% de los pacientes con HAND y en el 71,2% de los pacientes sin HAND ($p=1.00$).

Finalmente, los marcadores de respuesta inmunitaria anteriormente analizados, HLA-DR y CD38, se pueden expresar simultáneamente en la superficie de los linfocitos T CD4 y T CD8. De este modo podríamos tener linfocitos activados TCD4+CD38+HLA-DR+ y linfocitos TCD8+CD38+HLA-DR+. En nuestro estudio no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con HAND y sin HAND para el primer grupo de linfocitos activados, sin embargo, para el segundo sí hubo una diferencia estadísticamente significativa que además se mantuvo tras realizar un análisis de regresión logística binaria ajustando por factores de confusión ($p=0,042$)

Este marcador, ha sido muy estudiado en la literatura (79,80,262) y existen distintos patrones en la expresión de HLA-DR y CD38 según los estadios de la enfermedad existiendo una tendencia del linfocito T CD8 para expresar tanto HLA-DR como CD38 en los estadios sintomáticos de la infección (262). Niveles más elevados de HLA-DR y CD38 se han relacionado normalmente con estadios más avanzados de la enfermedad (263).

En un estudio, Zheng y cols. (264) analizaron los factores asociados a tener un mayor grado de activación inmunitaria de linfocitos T CD8+ (CD8+CD38+HLA-DR+) en pacientes VIH+. En este estudio observaron que tener una carga viral entre 51-200 copias/ml durante el tratamiento antirretroviral, se asociaba con mayor nivel de activación de los linfocitos T CD8+ comparado con niveles de carga viral por debajo de 50 copias/ml. Entre aquellos pacientes que tenían una carga viral inferior a 50 copias/ml los factores asociados fueron la edad, la positividad de anticuerpos frente al VHC, la raza hispana, el nivel de activación de los linfocitos T antes del tratamiento antirretroviral, un ratio CD4/CD8 menor y menor número de células CD4 concurrente.

Si nos detenemos a analizar cuáles de estos factores estudiados por Zheng se encuentran presentes en los pacientes con HAND de nuestra serie tenemos que destacar que el 71% de ellos tenían la carga viral indetectable por lo que no podemos tener en cuenta este factor como predictor de deterioro cognitivo. Sin embargo, la edad sí que ha sido un factor determinante de tal forma que los pacientes que presentaban deterioro cognitivo eran en general de mayor edad que aquellos sin deterioro. Por otro lado, la ratio CD4/CD8 también fue menor en nuestro grupo de pacientes con HAND que en aquellos sin él, aunque las diferencias entre ambos grupos no alcanzaron la significación estadística ($p=0,354$).

Existen evidencias de que este marcador de activación inmunitaria de linfocitos TCD8+CD38+HLA-DR+ pueda estar relacionado con la presencia aumentada de una proteína llamada HMGB1 en suero y LCR de los pacientes. Esta proteína ha sido relacionada como factor de riesgo para el desarrollo de HAND (84).

HMGB1 es una proteína nuclear no histona expresada en el núcleo de las células y que es liberada al medio extracelular en respuesta a estímulos apropiados y que se sospecha que pueda estar relacionada con la presencia de deterioro cognitivo en la población general en distintas situaciones clínicas, una de ellas la sepsis.

La respuesta inicial de citoquinas a la misma incluye a la IL-1 y al TNF, ambas implicadas en la alteración aguda de memoria en modelos de inflamación estéril. Pasada la sepsis, los niveles de IL-1 y TNF vuelven a sus niveles basales pero los niveles de HMGB1 siguen estando elevados y existe un estudio (85) que demuestra que estas elevaciones sostenidas de HMGB1 en estos pacientes, producen deterioro cognitivo, aunque no se conoce exactamente el mecanismo etiopatogénico implicado.

Otra situación referida en la literatura, es el deterioro cognitivo postquirúrgico implicado en un estado neuroinflamatorio que podría llevar a un deterioro cognitivo postquirúrgico (86). En este caso, los autores suponen que se produciría una liberación temprana de HMGB1 causante del deterioro cognitivo y que este deterioro podría ser atenuado administrando previamente a la cirugía anticuerpos anti-HMGB1.

Un tercer estudio (87) ha evaluado esta proteína en la enfermedad de Alzheimer y se cree que podría iniciar una reacción que llevaría a la fosforilación de una proteína necesaria para la estabilidad celular, produciéndose la degeneración de las neuritas. En modelos de ratón se ha visto que la inyección subcutánea de un anticuerpo monoclonal frente HMGB1 inhibe la degeneración de las neuritas incluso en la presencia de placas de beta-amiloide y produce la recuperación cognitiva. Por tanto, en este estudio se propone que HMGB1 es una molécula patogénica crítica para promover la patología de la enfermedad de Alzheimer junto con el Beta-amiloide y la proteína tau y que se trataría también de una nueva diana molecular clave para un tratamiento preclínico con anticuerpos para retrasar el inicio de la Enfermedad de Alzheimer.

De igual modo a lo que ocurre en estas situaciones clínicas se podría esperar que la proteína HMGB1 estuviese relacionada con el deterioro cognitivo asociado al VIH. Así, Gougeon y cols., (84) midieron las concentraciones de HMGB1, de anticuerpos anti-HMGB1, de 27 citoquinas y la presencia de marcadores de activación inmunitaria de superficie celular (CD38+ y HLA-DR+) en suero y LCR de pacientes VIH+ con y sin HAND.

En el estudio del LCR encontraron que de las 29 moléculas examinadas, sólo 4 se encontraban significativamente aumentadas entre los pacientes con HAND y éstas fueron los niveles de HMGB1, de anticuerpos anti-HMGB1, de IP-10 y de MCP1. De estas cuatro, las tres primeras estaban significativamente más elevadas en los pacientes virémicos y se encontraban positivamente relacionadas con el nivel de inmunoactivación medido por el porcentaje de linfocitos T CD8 que expresaban en su membrana CD38 y/o HLA-DR. Por otra parte, los niveles de los anticuerpos anti HMGB1, de IP-10 y de MCP1 se correlacionaron con el grado de evolución de la enfermedad, medido como el descenso en el número de linfocitos T CD4 en sangre periférica. Estos autores fueron los primeros en demostrar la presencia de niveles elevados de HMGB1 en el LCR de los pacientes con VIH. En nuestra serie de pacientes no se realizó estudio de LCR.

En este trabajo también se compararon los niveles circulantes de HMGB1, anticuerpos anti-HMGB1, IP-10 y MCP1 en pacientes con HAND y sin él. Mientras que no hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a MCP1 y a IP-10, los niveles de los

anticuerpos anti-HMGB1 se hallaban significativamente elevados en los pacientes que tenían HAND. De forma paralela, los niveles de HMGB1 libre circulante se encontraban disminuidos. Los niveles de anticuerpos anti-HMGB1 de suero y de LCR se encontraban además relacionados entre sí. De igual modo a lo que ocurría en el LCR, los niveles de anticuerpos anti-HMGB1 en el suero de los pacientes con HAND se encontraban directamente relacionados con el grado de activación inmunitaria medido por el porcentaje de linfocitos T CD8+CD38+HLA-DR+ y con las concentraciones del lipopolisacárido (LPS).

Por último, de los cuatro biomarcadores que estos autores encontraron elevados en el LCR de los pacientes con HAND, el único que permitió identificar un estadio precoz del deterioro fue el total de anticuerpos anti-HMGB1 pues se detectaba una tendencia a aumentar los anticuerpos anti-HMGB1 en los pacientes sin HAND pero con algún mínimo déficit aislado. Todo esto sugiere que los niveles séricos totales de estos anticuerpos serían un marcador precoz del inicio del deterioro cognitivo asociado al VIH. Por otra parte, este estudio resalta que la asociación entre los niveles séricos de anticuerpos anti-HMG1 y la activación de los linfocitos T CD8 persistía incluso con el tratamiento antirretroviral.

En relación al estudio de marcadores de activación en linfocitos B, también hemos observado un incremento de la densidad del marcador HLA-DR+ en su membrana celular de estas células, y lo que es importante, proporcional al grado de deterioro cognitivo, aunque no hemos encontrado en la literatura ningún estudio que explique esta relación.

Cuando los linfocitos B interactúan con un antígeno se activan y, una vez activados, se diferencian a células plasmáticas productoras de anticuerpos solubles. En nuestra serie se ha objetivado un incremento de linfocitos B en los pacientes con HAND frente a los pacientes sin HAND, aunque esta diferencia no ha sido estadísticamente significativa ($p=0,446$). Sin embargo, sí se ha producido una asociación estadísticamente significativa para el nivel de expresión de HLA-DR en la membrana de los linfocitos B de ambos grupos de pacientes, estando más expresado en el grupo de pacientes con deterioro cognitivo, indicando un mayor grado de inmunoactivación de estas células. Siendo los pacientes con HAND los sujetos con mayor grado de inmunoactivación, es posible tengan mayor tendencia a peor evolución de la

enfermedad o a estadios más avanzados y el aumento de linfocitos B se deba a un intento del sistema inmunitario de controlar la infección. Independientemente de que ésta pueda ser una explicación a este aumento de linfocitos B en los pacientes con HAND, se ha visto que durante la infección por VIH se produce una hiperactivación policlonal de linfocitos B y se desencadenan respuestas inmunes contra proteínas propias del huésped. Este fenómeno se ha asociado con procesos autoinmunes mediados por anticuerpos que aparecen durante la infección (265).

A favor de esta teoría, iría un estudio en el que se objetiva un aumento de anticuerpos anti-MOG en suero y en LCR de los pacientes con VIH que presentaban deterioro cognitivo y que concluye que quizás estos anticuerpos pudieran ser un biomarcador relevante para HAND (91). Igualmente, esto podría estar en relación con los anticuerpos anti-HMGB1 descritos anteriormente, e implicados en la aparición de deterioro cognitivo en la población general y relacionados con determinadas situaciones clínicas como se ha comentado previamente.

En cuanto a las células Natural Killer (NK), son células inmunitarias efectoras y reguladoras y tienen un papel fundamental y crítico como primera línea de defensa frente a la infección de múltiples virus. Estas células están también sometidas a cambios en la infección por el VIH y muchos estudios han demostrado cambios fenotípicos y funcionales de las mismas en sangre periférica durante la infección por VIH (266,267). Un estudio realizado por Ahmad Fareed y cols (268) defiende que una elevada frecuencia de células NK CD8⁺ se asocia con una progresión más lenta de la enfermedad. En este estudio se demuestra que la elevada frecuencia de células Natural Killer funcionales está inversamente relacionada con la carga viral y positivamente relacionada con la frecuencia de CD4. En nuestro estudio no obtuvimos diferencias significativas en relación a las células NK en los pacientes con y sin HAND, si bien es cierto que en general los pacientes sin HAND tenían un mayor número de células NK.

Sin embargo, es importante resaltar que se ha podido observar una relación inversa entre el ejercicio físico y el deterioro cognitivo. Esta relación podría venir determinada por la disminución del grado de inmunoactivación en los pacientes que realizan ejercicio físico respecto a los que no lo hacen. De este modo, comparando los pacientes *sedentarios frente a aquellos que hacen cualquier grado de actividad física* (leve-moderada-intensa)

hemos observado que el número de linfocitos T CD4 activados que expresan en su membrana HLA-DR+ se encuentra más elevado en los primeros ($p=0,045$). Lo mismo ocurre con los linfocitos T CD8+CD38+DR+ ($p=0,025$), los linfocitos B activados (CD19+CD38+) ($p=0,038$) y con la expresión de HLA-DR en linfocitos T CD8 ($0,054$). Estos hallazgos irían a favor de una menor inmunoactivación en los pacientes activos que en los sedentarios y de este modo se explicaría la disminución de la probabilidad de HAND en este grupo de pacientes. Sin embargo, la expresión de CD8+ en células NK (linfocitos CD3-CD16+) se encuentra incrementada en los pacientes que realizan ejercicio físico frente a los sedentarios (**0,057**). Esto podría ser reflejo del beneficio que estas células tienen en potenciar la inmunidad innata y con ello la respuesta anti-viral.

Por otra parte, si analizamos la relación de los marcadores de inmunoactivación entre los pacientes que son *sedentarios o realizan una mínima actividad física, frente a los que realizan una actividad moderada o intensa*, encontramos otras diferencias y vemos que existe un aumento en de células NK activadas (CD3-CD16+CD8+) en los pacientes que realizan actividad física moderada/intensa ($p=0,022$) así como una mayor expresión de CD8+ en las células NK en este mismo grupo de pacientes. Como hemos afirmado previamente, es posible que los pacientes que tengan un mayor número de estas células, sean capaces de defenderse mejor de la infección y por tanto, el ejercicio físico actuaría mejorando la función inmune en estos pacientes. En un trabajo realizado por Hoffiman-Goetz, se describe que durante los minutos que dura un ejercicio físico intenso, aumenta el número de células NK en sangre periférica encontrándose este aumento más relacionado con la intensidad del ejercicio que con la duración del mismo (269). En una revisión Zimmer (270) refiere que la citotoxicidad de las células NK aumenta en el ejercicio independientemente de la intensidad del mismo y que esta elevación podría estar mediada por prostaglandinas, catecolaminas y glucocorticoides aunque es preciso realizar más investigaciones en este sentido.

En cuanto a linfocitos B existe un menor número de linfocitos B activados (CD19+CD38+). Para estos grados de actividad física no hemos obtenido diferencias en el marcador CD8+CD38+HLA-DR+ ($p=0,3$). Como hemos comentado previamente, este marcador es el único asociado de manera significativa con la presencia de HAND. Estas asociaciones que hemos encontrado, es decir, mayor HAND con mayor inmunoactivación y mayor ejercicio con menor inmunoactivación y menor HAND, nos

hacen hipotetizar que para prevenir el deterioro cognitivo de los pacientes VIH, cualquier grado de ejercicio, aunque sea leve, podría ser beneficioso en la prevención de deterioro cognitivo asociado a VIH por su acción inmunomoduladora. Otro dato importante observado en nuestros pacientes ha sido encontrar menor porcentaje de linfocitos T CD8CD28-. ($p=0,055$), lo que iría a favor de una menor inmunosenescencia en los pacientes que realizan ejercicio moderado o intenso.

Igualmente relevante es la traslocación bacteriana, pues se ha sido implicada en la patogénesis de la alteración cognitiva asociada al VIH. El LPS induce activación de monocitos y aumenta la migración de éstos al SNC. Ancuta y cols. plantearon la hipótesis de una posible asociación entre la traslocación bacteriana y el HAND y demostraron un aumento en los niveles de LPS y sCD14 en los pacientes con HAND y describieron una relación estadísticamente significativa entre los niveles del LPS y el desarrollo del HAND (271). En nuestro estudio no hemos evaluado el LPS como indicativo de la existencia de translocación bacteriana sino directamente el ADN bacteriano y, aunque estaba más elevado en los pacientes con HAND, estas diferencias no han sido estadísticamente significativas ($p=0,781$), probablemente debido al limitado número de pacientes de nuestra muestra. Creemos por tanto, que es necesario realizar más trabajos con un número mayor de pacientes para poder determinar una relación entre este parámetro, otros marcadores de inmunoactivación y la existencia de HAND.

Al analizar la relación entre los tratamientos administrados a los pacientes y el nivel de inmunoactivación obtuvimos una relación estadísticamente significativa entre los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleótidos y un menor grado de inmunoactivación en monocitos y en linfocitos B, medida como menor nivel de expresión de HLA-DR en ambas. Esta relación podría estar detrás del efecto protector observado para el efavirenz en relación a las funciones ejecutivas.

La ansiedad en nuestro estudio la hemos observado que estaba relacionada sólo con haber obtenido una puntuación de MoCA menor a 26. No hay trabajos en la literatura que relacionen estos dos factores pero sí hay otros que relacionan la ansiedad y depresión con el padecimiento de deterioro cognitivo (242). Además, se observó que los factores relacionados de manera independiente con el padecimiento de MND o HAD

fueron un menor nivel educativo, haber tenido un evento definitivo de SIDA a nivel del SNC, la ansiedad, la depresión e historia previa de daño cerebral. La ansiedad y la depresión son dos hallazgos frecuentes en la población VIH. Su relación con el deterioro cognitivo ha sido estudiada en la población general en la que se ha observado que ejerce una influencia a nivel atencional y por tanto se ha ligado a peores resultados en las pruebas que evalúan esta función cognitiva (272). Por tanto, en los pacientes a los que se les realice un cribado de deterioro cognitivo sería interesante hacer también otras pruebas para detectar la ansiedad y la depresión y tratarlas.

En nuestro estudio, hemos encontrado una asociación significativa entre **el nadir de CD4** y la afectación de los dominios de aprendizaje y memoria.

No hay muchos trabajos que relacionen directamente el nadir de linfocitos CD4+ con la alteración de dominios cognitivos concretos. Tate y cols., (273) observaron que los pacientes con infección por VIH con una cifra menor de nadir de linfocitos T CD4+ presentaban una mayor alteración en las funciones ejecutivas. No encontraron relación con el lenguaje, atención, aprendizaje, memoria ni velocidad de procesamiento de la información. No hemos encontrado más estudios en la literatura que exploren esta asociación. Sin embargo, son muchos los autores hacen referencia a la relación que existe entre el nadir de linfocitos T CD4+ y el deterioro cognitivo global de los pacientes con VIH (72,73). También se ha observado que cuanto más baja es la cifra de linfocitos T CD4+, mayor es la probabilidad de presentar alteraciones cognitivas (73) y que estas no mejoran a pesar de restaurarse la función inmunitaria con el tratamiento antirretroviral, de lo que se puede deducir que el daño neuronal no es reversible (26). Asimismo, mayores cifras de nadir CD4 se han relacionado con un efecto protector frente al deterioro (71,72). Algunos estudios han intentado averiguar si existe una cifra de linfocitos T CD4+ umbral a partir de la cual descienda la probabilidad de tener deterioro cognitivo y aunque no se ha encontrado un punto de corte adecuado se cree que podría estar en torno a 350 células/ml (73). Este es un argumento más que apoya el inicio del tratamiento precoz en estos pacientes independientemente de la cifra de linfocitos T CD4 (71).

Debido a la evidencia existente de que el nadir de linfocitos T CD4+ tiene un papel muy importante en el desarrollo de deterioro cognitivo en los pacientes VIH, se hace necesaria la realización de ensayos encaminados a valorar el perfil concreto de esta afectación. Por otra parte, todos estos hallazgos vienen a ratificar las recomendaciones de las guías actuales de tratamiento en los pacientes VIH, de forma que un inicio precoz del mismo no sólo ayudaría a retrasar la mortalidad sino también a evitar el deterioro cognitivo asociado.

En referencia a los valores de **hierro sérico**, en nuestro estudio hemos encontrado que una media más elevada en los valores de hierro sérico, se relacionarían directamente con la presencia de alteración de memoria. Los trabajos encontrados en la literatura sin embargo relacionan con un peor rendimiento cognitivo el tener anemia y niveles bajos de hierro en sangre (274).

En relación a los **tratamientos antirretrovirales**, en nuestro estudio, es difícil obtener conclusiones debido al tamaño muestral. Existen cohortes con mayor número de pacientes donde se ha observado que el tratamiento antirretroviral, podría actuar como factor protector para el desarrollo de eventos no sida de tipo neuropsiquiátrico (275).

Los hallazgos de que el tratamiento con **Efavirenz** podría tener un papel protector en el deterioro de las funciones ejecutivas ha sido un resultado no esperado dado que entre los efectos adversos más frecuentemente referidos por los pacientes se encuentran los síntomas neurológicos (276), incluso algunas guías recomiendan evitar su uso en pacientes con HAD (277). Al analizar el grado de inmunoactivación en nuestros pacientes en función de los tratamientos utilizados, hemos observado que aquellos pacientes tratados con inhibidores de la proteasa tenían niveles de inmunoactivación más elevados que los pacientes tratados con no análogos de nucleótidos. Esto podría explicar al menos en parte este hallazgo.

Efavirenz normalmente se asocia con toxicidad aguda a nivel del SNC, que comienza aproximadamente sobre el día 7 de tratamiento y suele remitir tras el primer mes (276). En un estudio realizado a los tres meses del inicio del EFV, se objetivaron efectos

adversos de carácter neuropsiquiátrico principalmente relacionados con el sueño: sueños anormales, sonambulismo, dificultad para quedarse dormidos...también alteraciones cognitivas como afectación de la memoria y dificultad para concentrarse, ansiedad, trastornos del humor, alucinaciones o mareo (278) pero sus efectos a largo plazo son menos conocidos (279) aunque algunos autores han encontrado que a largo plazo produce mayor deterioro cognitivo que otros grupos de pacientes con otras pautas de tratamiento (lopinavir/r) y que este deterioro se produce fundamentalmente en velocidad de procesamiento de la información, fluencia verbal y memoria de trabajo (279). Algunos autores hablan incluso de que existe una gran variabilidad en relación a los niveles plasmáticos de EFV entre los pacientes y que sería necesaria su monitorización para evitar la infradosificación del fármaco con el consiguiente fracaso terapéutico, así como la sobredosificación y los efectos adversos derivados de ella (174). En la literatura, no existen muchos estudios que relacionen la toma de Efavirenz con la afectación de ningún dominio cognitivo concreto pero sí con presentar deterioro cognitivo global (173,279). En el estudio de Cicarelli, se realizó una evaluación cognitiva a 146 pacientes VIH+ cognitivamente asintomáticos, encontrando una prevalencia de deterioro cognitivo del 47%, en su mayor parte ANI (35,6%) y el único factor asociado en el análisis multivariante con un mayor riesgo de deterioro cognitivo fue el uso de Efavirenz (173).

Con respecto al tratamiento con Abacavir, en nuestro estudio se relacionó en con HAND sólo en el análisis univariado, aunque esta relación no se mantuvo en el análisis de regresión logística permaneciendo sólo las alteraciones en el lenguaje cuando se evaluaron los dominios. Tampoco hemos encontrado en la literatura que este fármaco pueda estar relacionado con un mayor deterioro cognitivo y creemos que estos resultados han podido ser un hallazgo.

En nuestro estudio, **el tratamiento con Dolutegravir** se relacionó con alteraciones en las funciones ejecutivas en el análisis univariante. Sin embargo, esta asociación desapareció en el análisis de regresión logística. Dolutegravir es un fármaco que tiene alta penetrancia a nivel del sistema nervioso central y aunque se puede asociar a un mejor control de la replicación viral a este nivel, podría provocar mayor toxicidad neurológica (280). De hecho, los síntomas más frecuentes que produce son cefalea y mareo. Sin embargo, no existen estudios que lo relacionen con un mayor deterioro

cognitivo ni mayor probabilidad de HAND. Por otra parte, tampoco hemos observado que se asocie a una mayor inmunoadactivación. No obstante, se precisan más estudios con un mayor número de pacientes para poder extraer conclusiones fiables acerca de este punto.

La aterosclerosis subclínica se relacionó en el análisis univariante con la presencia de alteración de las habilidades motoras. Esta asociación no se mantuvo en el análisis de regresión logística. Sin embargo, sí que se mantuvo cuando se analizaron alteraciones en las funciones ejecutivas.

En los pacientes VIH+, y debido tanto a la infección como la inflamación secundaria que se produce, existe una progresión más rápida de la ateromatosis carotídea que en la población general no infectada. Esto ocurre fundamentalmente en la zona de la bifurcación de la arteria carótida común, ya que en otras zonas no hay diferencias entre ambos grupos en el grosor íntima-media (GIM) (281). Existen estudios en población general no VIH, en los que se ha objetivado que en pacientes relativamente sanos, con mayores GIM se produce un deterioro en la memoria más evidente a lo largo del tiempo que en los pacientes que no la tienen, lo que hace suponer que una intervención precoz podría prevenir dicho deterioro (282). En la población VIH+, se ha observado que el GIM podría estar relacionado con una peor función cognitiva global y en particular con la atención y las funciones ejecutivas (61). Dado que el GIM es un marcador de ateromatosis precoz, sugiere que podría existir un daño vascular subclínico que contribuyera a los déficits cognitivos en los pacientes infectados. Fabbiani y cols (61) sugieren realizar una evaluación rutinaria mediante ecografía carotídea a los pacientes para identificar la aterosclerosis precozmente y tratarla con el fin de evitar que se produzca el deterioro cognitivo. Otro estudio realizado con 47 pacientes, encuentra diferencias en el GIM medido en la carótida común entre pacientes VIH+ y VIH- aunque no encuentran ninguna asociación con la presencia de alteraciones cognitivas (66). En nuestra opinión, una evaluación rutinaria mediante ecografía doppler carotídea sería una intervención que podría ayudar a identificar a pacientes que se encuentren en mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo.

El número de quejas cognitivas referidas por los pacientes solo se asoció en el análisis univariante con la alteración de las funciones ejecutivas.

El hecho de que la alteración de las funciones ejecutivas ocasione un mayor número de quejas por parte de los pacientes, es una relación bastante razonable dado que estas funciones se encuentran íntimamente relacionadas con la planificación y organización de numerosos aspectos de la vida diaria y es fácil que los pacientes perciban estas dificultades en su día a día. Sin embargo, sorprende no haber encontrado relación entre la alteración en estas funciones y la afectación de las actividades de la vida diaria, ya que en la literatura se ha comprobado una fuerte asociación entre estas dos variables (112). En este sentido, parece posible que se trate de una limitación existente hoy en día a la hora de valorar la función cognitiva de los pacientes VIH+ dado que no existen cuestionarios de valoración de las actividades de la vida diaria dirigidos a población tan joven. Los cuestionarios utilizados para evaluar estas actividades están diseñados fundamentalmente a personas mayores con enfermedades degenerativas y una funcionalidad más limitada. Cuestiones como la capacidad para usar el teléfono, hacer compras o coger el transporte público, podrían servir para evaluar a una población anciana con un deterioro cognitivo moderado, pero no para pacientes jóvenes, muchas veces con una vida activa y con alteraciones sutiles que producen dificultades mucho menos marcadas. En este sentido, parece importante elaborar cuestionarios de actividades de la vida diaria orientados a este tipo de población, máxime cuando la clasificación de estos pacientes en las distintas categorías de deterioro cognitivo, depende prácticamente en su totalidad, de lo que respondan en este cuestionario y no de cómo realicen las pruebas neuropsicológicas. Así, en nuestro estudio, hemos observado pacientes con alteraciones notables (de $> 2DE$) en más de 4 ó 5 dominios cognitivos, y a los que hemos tenido que clasificar como ANI dado que, en el cuestionario sobre actividades de la vida diaria, han respondido que son independientes para todas ellas. Probablemente, si el cuestionario estuviese orientado a pacientes más jóvenes y con ítems dirigidos a detectar dificultades más sutiles, estos pacientes que han sido clasificados como ANI habrían pasado a estar clasificados como MNI, con las implicaciones que esto podría tener a la hora del tratamiento o de otro tipo de intervenciones.

En nuestro estudio hemos encontrado una asociación entre **las actividades de la vida diaria** y la alteración en los dominios cognitivos de atención y habilidades motoras. Aunque esta relación se obtuvo sólo en el análisis univariante y no permaneció significativa al realizar el estudio de regresión logística binaria, nos parece interesante puesto que en la literatura se describe esta relación y se hace hincapié en su importancia. Así, afectación de las habilidades motoras junto con la alteración de las funciones ejecutivas y de la atención/memoria de trabajo (283–285), se encuentra entre las más relevantes para la afectación de la adherencia a la medicación.

9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La primera limitación de nuestro estudio ha sido el bajo número de pacientes de la serie. Esta limitación se explica por varios factores entre los que podemos destacar la dificultad para reclutar a los pacientes y el abandono del estudio motivado principalmente por la laboriosidad y necesidad de largos periodos de tiempo para la realización de los estudios neuropsicológicos completos (aproximadamente 1,5 horas por paciente). Por otro lado, la naturaleza transversal del estudio hace que las relaciones encontradas no puedan catalogarse como causalidad. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, este trabajo permite obtener conclusiones relevantes.

En segundo lugar, la falta de cuestionarios de actividades de vida diaria dirigidos a pacientes jóvenes con enfermedades crónicas dificulta que se puedan clasificar correctamente a estos pacientes. En este caso, es posible que muchos pacientes clasificados como ANI en nuestro estudio, cumplieran criterios de MND si los cuestionarios de actividades de vida diaria estuviesen dirigidos a detectar limitaciones menos evidentes.

En tercer lugar, la información acerca de la actividad física e intelectual realizadas, ha sido recogida directamente del propio paciente y por tanto podría existir un sesgo de información puesto que no son parámetros que se hayan medido de forma exacta. En este punto, no obstante, hemos intentado ser restrictivos con la información aportada no considerando significativas actividades realizadas de forma ocasional o esporádica sino de forma establecida y constante.

En cuarto lugar, a nuestros pacientes no se les realizó ninguna prueba de imagen, primeramente, porque no era el objetivo de nuestro estudio y después por suponer una carga económica añadida para el hospital en el que éste se desarrolló. En este punto habría que decir que todos los pacientes de nuestro estudio que cumplen criterios clínicos de HAND tienen indicación de realizar una prueba de imagen dentro de la rutina de la consulta y que les será solicitada cuando se considere oportuno.

10. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO

1. La prevalencia de deterioro cognitivo evaluado por MoCA en los pacientes VIH+ menores de 60 años que reciben tratamiento con terapia antirretroviral (TAR) de la consulta de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia ha sido elevada.
2. La capacidad discriminativa para deterioro cognitivo en pacientes con infección por VIH de la prueba MoCA ha sido superior a la arrojada por MMSE. Siendo superior en sensibilidad, pero similar en especificidad, valores predictivos positivos y negativos.
3. El mejor punto de corte de MoCA para HAND ha sido 27 con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 85,7%
4. La capacidad discriminativa del MoCA ha sido superior a la del MMSE en la evaluación de la alteración de la atención y lenguaje. Sin embargo, en el resto de dominios evaluados ha sido similar. Por otro lado, ambas pruebas no tienen suficiente capacidad discriminativa para evaluar la alteración de la memoria ni de las funciones ejecutivas.
5. La sensibilidad del MoCA ha sido superior a la del MMSE para las alteraciones de la memoria, de la atención, velocidad procesamiento de la información, funciones ejecutivas, alteraciones del lenguaje y habilidades motoras. Por otro lado, la especificidad del MMSE ha sido superior que la del MoCA para las alteraciones del aprendizaje y de la memoria.
6. Los pacientes con HAND tienen mayor número de linfocitos T CD8+ CD38+DR+ y por lo tanto mayor grado de inmunoactivación celular en comparación con los pacientes sin HAND.

7. Los pacientes sedentarios o que realizaban una actividad física de forma leve tenían mayor probabilidad de presentar HAND en comparación con aquellos que realizaban ejercicio físico en mayor grado.
8. La presencia de translocación bacteriana no se ha relacionado con una mayor probabilidad de HAND. Sin embargo, debido al escaso número de pacientes los resultados no pueden ser considerados concluyentes.
9. La prevalencia de las alteraciones de cada uno de los dominios ha oscilado entre el 13,64% y 66,67%, siendo la alteración del aprendizaje el dominio menos afectado y las funciones ejecutivas el más alterado.
10. El nadir más bajo de CD4, el uso de Abacavir y la edad han actuado como factores de riesgo. En cambio, la actividad intelectual diaria, el uso de efavirenz y el ejercicio físico diario han actuado como factores protectores de la mayoría de los dominios.
11. Los pacientes que realizan ejercicio físico tienen menos inmunoactivación en comparación con aquellos que llevan una vida sedentaria. Por lo que, la implementación de ejercicio físico en los pacientes con infección por VIH podría reducir el grado de inmunoactivación y secundariamente enlentecer, detener o evitar el desarrollo de deterioro cognitivo especialmente en las esferas relacionadas con el lenguaje y habilidades motoras.
12. Por otro lado, el diagnóstico precoz, la elección adecuada del tratamiento antirretroviral y la realización de una actividad intelectual diaria son factores asociados a menor deterioro cognitivo en estos pacientes.

11. REFERENCIAS

1. Jordan CA, Watkins BA, Kufta C, Dubois-Dalcq M. Infection of brain microglial cells by human immunodeficiency virus type 1 is CD4 dependent. *J Virol.* 1991;65(2):736–42.
2. Albright A V, Shieh JT, Itoh T, Lee B, Pleasure D, O'Connor MJ, et al. Microglia express CCR5, CXCR4, and CCR3, but of these, CCR5 is the principal coreceptor for human immunodeficiency virus type 1 dementia isolates. *J Virol.* 1999;73(1):205–13.
3. Martin-Garcia J, Kolson DL, Gonzalez-Scarano F. Chemokine receptors in the brain: their role in HIV infection and pathogenesis. *AIDS.* 2002;16(13):1709–30.
4. Verma AS, Singh UP, Dwivedi PD, Singh A. Contribution of CNS cells in NeuroAIDS. *J Pharm Bioallied Sci.* 2010;2(4):300–6.
5. Kaul M, Garden G a, Lipton S a. Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature.* 2001;410(6831):988–94.
6. Kaul M, Lipton S a. Chemokines and activated macrophages in HIV gp120-induced neuronal apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(14):8212–6.
7. Estébanez-Muñoz M, Stella N, Bernardino JI. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 e inflamación persistente: ¿es la traslocación bacteriana la causa oculta? *Med Clin (Barc).* 2012;138(15):673–7.
8. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: Causes and consequences. *J Pathol.* 2008;214(2):231–41.
9. Doisne J-M, Urrutia A, Lacabaratz-Porret C, Goujard C, Meyer L, Chaix M-L, et al. CD8+ T cells specific for EBV, cytomegalovirus, and influenza virus are activated during primary HIV infection. *J Immunol.* 2004;173(4):2410–8.
10. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, Prindiville T, Flamm J, McNeil A, et al. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J Virol.* 2003;77(21):11708–17.
11. Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS, Asher AI, Cervasi B, Asher TE, et al. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. *Blood.* 2008;112(7):2826–35.
12. Marchetti G, Tincati C, Silvestri G. Microbial translocation in the pathogenesis

- of HIV infection and AIDS. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1):2–18.
13. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med.* 2006;12(12):1365–71.
 14. Reus Bañuls S, Portilla Sogorb J, Sanchez-Paya J, Boix Martínez V, Giner Oncina L, Frances R, et al. Asociación entre marcadores inflamatorios y traslocación bacteriana en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral. *Med Clin (Barc).* 2016;142(2):47–52.
 15. Gutiérrez F, Masiá M. ¿Es la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana una enfermedad inflamatoria? *Med Clin (Barc).* 2012;138(4):157–9.
 16. Clifford DB, Ances BM. HIV-associated neurocognitive disorder. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(11):976–86.
 17. Snider W, Impson D, Nielsen S, Gold J, Metroka C, JB P. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol.* 1983;14(4):403–18.
 18. Grant I, Atkinson JH, Hesselink J, Kennedy C, Richman D, Spector S, et al. Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. Studies with neuropsychologic testing and magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med.* 1987;107(6):828–36.
 19. Nomenclature and research case definitions for neurological manifestations of human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology.* 1991;41(6):778–85.
 20. Grant I, Atkinson JH. Psychiatric aspects of acquired immune deficiency syndrome. In: *Comprehensive textbook of psychiatry.* 1995. p. 1644–69.
 21. Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev.* 2009;19(2):152–68.
 22. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: Charter Study. *Neurology.* 2010;75(23):2087–96.
 23. Berría M. Neuropatogenia de HIV en la era HAART. *Actual SIDA.* 2012;20(78):97–103.

24. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, LeBlanc S, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: Differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol.* 2011;17(1):3–16.
25. Tozzi V, Balestra P, Lorenzini P, Bellagamba R, Galgani S, Corpolongo A, et al. Prevalence and risk factors for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive impairment, 1996 to 2002: results from an urban observational cohort. *J Neurovirol.* 2005;11:265–73.
26. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *Aids.* 2007;(May):1915–21.
27. Simioni S, Cavassini M, Annoni J-M, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS.* 2010;24(9):1243–50.
28. Sacktor N, Skolasky R, Seaberg E, Munro C, Becker J, Martin E, et al. Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology.* 2016;86(4):334–40.
29. Nightingale S, Winston A, Letendre S, Michael BD, McArthur JC, Khoo S, et al. Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. *Lancet Neurol.* 2014;13(11):1139–51.
30. Muñoz-Moreno JA, Prats A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Negro E, Gonzalez-Garcia M, et al. Prevalence of HIV-Related Neurocognitive Complications in Catalonia: Results from a Cross-Sectional Multicenter Study. *J Neurovirol.* 2010;16(1):58.
31. Hazleton JE, Berman JW, Eugenin EA. Novel mechanisms of central nervous system damage in HIV infection. *HIV/AIDS - Res Palliat Care.* 2010;2:39–49.
32. Oreja Guevara C, Fiala M, Blanco A, Lubrini G, Merino JJ, Montes ML, et al. Neuropatogénesis inducida por el virus del sida: estrategias terapéuticas frente a la neurodegeneración inducida por la glucoproteína gp120/Tat en el sistema nervioso central. *Rev Neurol.* 2011;52(2):101–11.
33. Cartier L, Hartley O, Dubois-Dauphin M, Krause K-H. Chemokine receptors in the central nervous system: role in brain inflammation and neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev.* 2005;48(1):16–42.
34. Nixon DE, Landay AL. Biomarkers of immune dysfunction in HIV. *Biophys Chem.* 2005;257(5):2432–7.

35. Correia S, Cohen R, Gongvatana A, Ross S, Olchowski J, Devlin K, et al. Relationship of plasma cytokines and clinical biomarkers to memory performance in HIV. *J Neuroimmunol*. 2013;265(1–2):117–23.
36. Gongvatana A, Correia S, Dunsiger S, Gauthier L, Devlin KN, Ross S, et al. Plasma cytokine levels are related to brain volumes in HIV-infected individuals. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2014;9(5):740–50.
37. Cohen RA, de la Monte S, Gongvatana A, Ombao H, Gonzalez B, Devlin KN, et al. Plasma cytokine concentrations associated with HIV/hepatitis C coinfection are related to attention, executive and psychomotor functioning. *J Neuroimmunol*. 2011;233(1–2):204–10.
38. Pedersen KK, Pedersen M, Gaardbo JC, Ronit A, Hartling HJ, Bruunsgaard H, et al. Persisting inflammation and chronic immune activation but intact cognitive function in HIV-infected patients after long-term treatment with combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(3):272–9.
39. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789–99.
40. Reger M, Welsh R, Razani J, Martin DJ, Boone KB. A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(3):410–24.
41. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology*. 2004;63(5):822–7.
42. Becker JT, Lopez OL, Dew MA, Aizenstein HJ. Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. *AIDS*. 2004;18 Suppl 1:S11–8.
43. Cohen RA, Seider TR, Navia B. HIV effects on age-associated neurocognitive dysfunction: premature cognitive aging or neurodegenerative disease? *Alzheimers Res Ther*. 2015;7(1):37.
44. Green D a, Masliah E, Vinters H V, Beizai P, Moore DJ, Achim CL. Brain deposition of beta-amyloid is a common pathologic feature in HIV positive patients. *AIDS*. 2005;19(4):407–11.
45. Ortega M, Ances BM. Role of HIV in amyloid metabolism. Vol. 9, *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2014. p. 483–91.

46. Anthony IC, Ramage SN, Carnie FW, Simmonds P, Bell JE. Accelerated Tau deposition in the brains of individuals infected with human immunodeficiency virus-1 before and after the advent of highly active anti-retroviral therapy. *Acta Neuropathol.* 2006;111(6):529–38.
47. Brew BJ, Pemberton L, Blennow K, Wallin A, Hagberg L. CSF amyloid beta42 and tau levels correlate with AIDS dementia complex. *Neurology.* 2005;65(9):1490–2.
48. Chang L, Andrés M, Sadino J, Jiang C, Nakama H, Miller E, et al. Impact of Apolipoprotein E ϵ 4 and HIV on Cognition and Brain Atrophy: Antagonistic Pleiotropy and Premature Brain Aging. *Neuroimage.* 2011;58(4):1017–1027.
49. Corder EH, Robertson K, Lannfelt L, Bogdanovic N, Eggertsen G, Wilkins J, et al. HIV-infected subjects with the E4 allele for APOE have excess dementia and peripheral neuropathy. *Nat Med.* 1998;4(10):1182–4.
50. Spector SA, Singh KK, Gupta S, Cystique LA, Jin H, Letendre S, et al. 195APOE ϵ 4 and MBL-2 O/O Genotypes are Associated with Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Plasma Donors from Anhui Province, China. *AIDS.* 2010;24(10):1471–9.
51. Morgan EE, Woods SP, Letendre SL, Franklin DR, Bloss C, Goate AM, et al. Apolipoprotein E4 genotype does not increase risk of HIV-associated neurocognitive disorders. Vol. 19, *Journal of NeuroVirology.* 2013. p. 150–6.
52. Becker JT, Martinson JJ, Penugonda S, Kingsley L, Molsberry S, Reynolds S, et al. No association between Apo ϵ 4 alleles, HIV infection, age, neuropsychological outcome, or death. *J Neurovirol.* 2014;21(1):24–31.
53. Heesch CM, Wilhelm CR, Ristich J, Adnane J, Bontempo F a, Wagner WR. Cocaine activates platelets and increases the formation of circulating platelet containing microaggregates in humans. *Heart.* 2000;83(6):688–95.
54. Tiwari S, Madhavan PN, Saxena Shailendra K1. Latest trends in drugs of abuse – HIV infection and neuroAIDS. *Futur Virol.* 2013;8(2):121–7.
55. Purohit V, Rapaka R, Shurtleff D. Drugs of abuse, dopamine, and HIV-associated neurocognitive disorders/HIV-associated dementia. *Mol Neurobiol.* 2011;44(1):102–10.
56. Cherner M, Letendre S, Heaton RK, Durelle J, Marquie-Beck J, Gragg B, et al. Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. *Neurology.* 2005;64(8):1343–7.

57. Aronow HA, Weston AJ, Pezeshki BB, Lazarus TS. Effects of coinfection with HIV and hepatitis C virus on the nervous system. *AIDS Read.* 2008;18(1):43–8.
58. Morgello S, Estanislao L, Ryan E, Gerits P, Simpson D, Verma S, et al. Effects of hepatic function and hepatitis C virus on the nervous system assessment of advanced-stage HIV-infected individuals. *AIDS.* 2005;19 Suppl 3:S116–22.
59. Cerrato E, Calcagno A, D’Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Mancone M, Grosso Marra W, et al. Cardiovascular disease in HIV patients: from bench to bedside and backwards. *Open Hear.* 2015;2(1):e000174.
60. McCutchan JA, Marquie-Beck JA, FitzSimons CA, Letendre SL, Ellis RJ, Heaton RK, et al. Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive disorder. *Neurology.* 2012;78(7):485–92.
61. Fabbiani M, Ciccarelli N, Tana M, Farina S, Baldonero E, Di Cristo V, et al. Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness are associated with lower cognitive performance in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2013;14(3):136–44.
62. Bryant VE, Kahler CW, Devlin KN, Monti PM, Cohen R a. The effects of cigarette smoking on learning and memory performance among people living with HIV/AIDS. *AIDS Care.* 2013;25(10):1308–16.
63. Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology.* 2008;71(14):1057–64.
64. Shah K, P. Alio A, J. Hall W. The Physiological Effects of Obesity in HIV-Infected Patients. *J AIDS Clin Res.* 2012;3(4).
65. Becker JT, Kingsley L, Mullen J, Cohen B, Sacktor N. Vascular risk factors, HIV serostatus, and cognitive dysfunction in gay and bisexual men. *Neurology.* 2009;73(16):1292–9.
66. Yaldizli Ö, Kastrup O, Obermann M, Esser S, Wilhelm H, Ley C, et al. Carotid intima-media thickness in HIV-infected individuals: Relationship of premature atherosclerosis to neuropsychological deficits? *Eur Neurol.* 2006;55(3):166–71.
67. Vance DE, Kaur J, Fazeli PL, Talley MH, Yuen HK, Kitchin B, et al. Neuroplasticity and Successful Cognitive Aging: A Brief Overview for Nursing. *J Neurosci Nurs.* 2012;44(4):218–27.
68. Rami L, Valls-Pedret C, Bartrés-Faz D, Caprile C, Solé-Padullés C, Castellví M, et al. Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana

- sana y con enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2011;52(4):195–201.
69. Moore DJ, Arce M, Moseley S, McCutchan JA, Marquie-Beck J, Franklin DR, et al. Family history of dementia predicts worse neuropsychological functioning among HIV-infected persons. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23(3):316–23.
 70. Lin K, Taylor MJ, Heaton R, Franklin D, Jernigan T, Fennema-Notestine C, et al. Effects of traumatic brain injury on cognitive functioning and cerebral metabolites in HIV-infected individuals. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33(3):326–34.
 71. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *Aids*. 2011;25(14):1747–51.
 72. Ciccarelli N, Grima P, Fabbiani M, Baldonero E, Borghetti A, Milanini B, et al. Baseline CD4+ T-cell count and cardiovascular risk factors predict the evolution of cognitive performance during 2-year follow-up in HIV-infected patients. *Antivir Ther*. 2015;20(4):433–40.
 73. Muñoz-Moreno J a, Fumaz CR, Ferrer MJ, Prats A, Negredo E, Garolera M, et al. Nadir CD4 cell count predicts neurocognitive impairment in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24(10):1301–7.
 74. Reger MA, Martin DJ, Cole SL, Strauss G. The relationship between plasma viral load and neuropsychological functioning in HIV-1 infection. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20(2):137–43.
 75. Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, Haughey N, Slusher B, Pletnikov M, et al. HIV-associated neurocognitive disorder--pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(4):234–48.
 76. Margolick J, Muñoz A, Donnenberg A, Park L, Galai N, Giorgi J, et al. Failure of T-cell homeostasis preceding AIDS in HIV-1 infection. The Multicenter AIDS Cohort Study. *Nat Med*. 1995;1(7):674–80.
 77. Caruso A, Licenziati S, Canaris AD, Cantalamessa A, Fiorentini S, Ausenda S, et al. Contribution of CD4 1, CD8 1CD28 1, and CD8 1CD28 2 T cells to CD3 1 Lymphocyte Homeostasis during the Natural Course of HIV-1 Infection. *J Clin Invest*. 1998;1(101):137–44.
 78. Moir S, Buckner CM, Ho J, Wang W, Chen J, Waldner AJ, et al. B cells in early and chronic HIV infection: evidence for preservation of immune function

- associated with early initiation of antiretroviral therapy. 2010;116(25):5571–9.
79. Kestens L, Vanham G, Vereecken C, Vandenbruaene M, Vercauteren G, Colebunders RL, et al. Selective increase of activation antigens HLA-DR and CD38 on CD4+ CD45RO+ T lymphocytes during HIV-1 infection. *Clin Exp Immunol.* 1994;95(3):436–41.
 80. Bürgisser P, Hammann C, Kaufmann D, Battegay M, Rutschmann OT. Expression of CD28 and CD38 by CD8+ T lymphocytes in HIV-1 infection correlates with markers of disease severity and changes towards normalization under treatment. *Clin Exp Immunol.* 1999;115(3):458–63.
 81. Liu Z, Cumberland W, Hultin L, Kaplan A, Detels R, Giorgi J. CD8+ T-lymphocyte activation in HIV-1 disease reflects an aspect of pathogenesis distinct from viral burden and immunodeficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998;18(4):332–40.
 82. Onlamoon N, Tabprasit S, Suwanagool S, Louisirirochanakul S, Ansari AA, Pattanapanyasat K. Studies on the potential use of CD38 expression as a marker for the efficacy of anti-retroviral therapy in HIV-1-infected patients in Thailand. *Virology.* 2005;341(2):238–47.
 83. Grauer OM, Reichelt D, Grüneberg U, Lohmann H, Schneider-Hohendorf T, Schulte-Mecklenbeck A, et al. Neurocognitive decline in HIV patients is associated with ongoing T-cell activation in the cerebrospinal fluid. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2(9):906–19.
 84. Gougeon ML, Poirier-Beaudouin B, Durant J, Lebrun-Frenay C, Sa??di H, Seffer V, et al. HMGB1/anti-HMGB1 antibodies define a molecular signature of early stages of HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND). *Heliyon.* 2017;3(3):e00245.
 85. Chavan SS, Huerta PT, Sergio R, Valdés-Ferrer S, Ochani M, Dancho M, et al. HMGB1 Mediates Cognitive Impairment in Sepsis Survivors. *Mol Med.* 2012;18:930–7.
 86. Vacas S, Degos V, Tracey KJ, Maze M. High-mobility Group Box 1 Protein Initiates Postoperative Cognitive Decline by Engaging bone marrow-derived macrophages. *Anesthesiology.* 2014;120(5):1160–7.
 87. Fujita K, Kazumi M, Tagawa K, Chen X, Hama Hi, Nakajima K, et al. HMGB1, a pathogenic molecule that induces neurite degeneration via TLR4-MARCKS, is a potential therapeutic target for Alzheimer’s disease. *Sci Rep.* 2016;25(6).

88. Moir S, Fauci AS. Pathogenic mechanisms of B-lymphocyte dysfunction in HIV disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):12–21.
89. Gelman BB, Chen T, Lisinicchia JG, Soukup VM, Carmical JR, Starkey JM, et al. The National NeuroAIDS Tissue Consortium Brain Gene Array: Two Types of HIV-Associated Neurocognitive Impairment. *PLoS One.* 2012;7(9).
90. Clifford Lane H, Masur H, Lynn CE, Whalen G, Rook AH, Fauci AS. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1983;309:453–8.
91. Lackner P, Kuenz B, Reindl M, Morandell M, Berger T, Schmutzhard E, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in HIV-1 associated neurocognitive disorder: a cross-sectional cohort study. *J Neuroinflammation.* 2010;7(1):79.
92. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, Lampiris H, et al. T Cell Activation Is Associated with Lower CD4 + T Cell Gains in Human Immunodeficiency Virus – Infected Patients with Sustained Viral Suppression during Antiretroviral Therapy. 2003;94121.
93. Kaufmann GR, Bloch M, Finlayson R, Zaunders J, Smith D, Cooper DA. The extent of HIV-1-related immunodeficiency and age predict the long-term CD4 T lymphocyte response to potent antiretroviral therapy. *Aids.* 2002;16(3):359–67.
94. Valdez H, Connick E, Smith KY, Lederman MM, Bosch RJ, Kim RS, et al. Limited immune restoration after 3 years' suppression of HIV-1 replication in patients with moderately advanced disease. *AIDS.* 2002;16(14):1859–66.
95. Ondo P, Koblavi-Deme S, Borget M-Y, Nolan ML, Nkengasong JN, Kestens L. Assessment of CD8+ T cell immune activation markers to monitor response to antiretroviral therapy among HIV-1 infected patients in Cote d'Ivoire. *Clin Exp Immunol.* 2005;140(1):138–48.
96. Plana M, Garcia F, Gallart T, Tortajada C, Soriano A, Palou E, et al. Immunological benefits of antiretroviral therapy in very early stages of asymptomatic chronic HIV-1 infection. *Aids.* 2000;14(13):1921–33.
97. Morris L, Binley J, Clas B. HIV-1 antigenspecific and -nonspecific B cell responses are sensitive to combination antiretroviral therapy. *ExpMed.* 1998;188(2):233–45.
98. Morris L, Binley JM, Clas BA, Bonhoeffer S, Astill TP, Kost R, et al. HIV-1 Antigen-specific and -nonspecific B Cell Responses Are Sensitive to

- Combination Antiretroviral Therapy. *J Exp Med*. 1998;188(2):233–45.
99. Gascon RL, Narváez AB, Zhang R, Kahn JO, Hecht FM, Herndier BG, et al. Increased HLA-DR expression on peripheral blood monocytes in subsets of subjects with the primary HIV infection is associated with elevated CD4 T-cell apoptosis and CD4 T-cell depletion. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:146–53.
 100. Utay NS, Hunt PW. Role of immune activation in progression to AIDS. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(2):131–7.
 101. Moretta A, Bottino C, Mingari MC, Biassoni R, Morretta R. What is a natural killer cell? *Nat Immunol*. 2002;3:6–8.
 102. Alter G, Teigen N, Davis BT, Addo MM, Suscovich TJ, Michael T, et al. Sequential deregulation of NK cell subset distribution and function starting in acute HIV-1 infection Brief report Sequential deregulation of NK cell subset distribution and function starting in acute HIV-1 infection. 2011;106(10):3366–9.
 103. Milush JM, López-Vergés S, York VA, Deeks SG, Martin JN, Hecht FM, et al. CD56negCD16+ NK cells are activated mature NK cells with impaired effector function during HIV-1 infection. *Retrovirology*. 2013;10(158).
 104. Mavilio D, Lombardo G, Benjamin J, Kim D, Follman D, Marcenaro E, et al. Characterization of CD56-/CD16+ natural killer (NK) cells: A highly dysfunctional NK subset expanded in HIV-infected viremic individuals. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(8):2886–91.
 105. Chang L, Lohaugen GC, Douet V, Miller EN, Skranes J, Ernst T. Neural correlates of working memory training in HIV patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):62.
 106. Hinkin CH, Castellon SA, Hardy DJ. Dual task performance in HIV-1 infection. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2000;22(1):16–24.
 107. Martin EM, Sullivan TS, Reed R a, Fletcher T a, Pitrak DL, Weddington W, et al. Auditory working memory in HIV-1 infection. *J Int Neuropsychol Soc*. 2001;7(1):20–6.
 108. Farinpour R, Martin EM, Seidenberg M, Pitrak DL, Pursell KJ, Mullane KM, et al. Verbal working memory in HIV-seropositive drug users. *J Int Neuropsychol Soc*. 2000;6(August):548–55.
 109. Levine AJ, Hinkin CH, Castellon SA, Mason KI, Lam MN, Perkins A, et al. Variations in patterns of highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence.

- AIDS Behav. 2005;9(3):355–62.
110. Marcotte TD, Wolfson T, Rosenthal TJ, Heaton RK, Gonzalez R, Ellis RJ, et al. A multimodal assessment of driving performance in HIV infection. *Neurology*. 2004;63(8):1417–22.
 111. Marcotte TD, Lazzaretto D, Scott JC, Roberts E, Woods SP, Letendre S. Visual attention deficits are associated with driving accidents in cognitively-impaired HIV-infected individuals. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28(1):13–28.
 112. Heaton RK, Marcotte TD, Mindt MR, Sadek J, Moore DJ, Bentley H, et al. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10(3):317–31.
 113. Bassel C, Rourke SB, Halman MH, Smith M Lou. Working memory performance predicts subjective cognitive complaints in HIV infection. *Neuropsychology*. 2002;16(3):400–10.
 114. Hardy DJ, Hinkin CH. Reaction time slowing in adults with HIV: Results of a meta-analysis using brinley plots. *Brain Cogn*. 2002;50(1):25–34.
 115. Waldrop-Valverde D, Ownby RL, Wilkie FL, MacK A, Kumar M, Metsch L. Neurocognitive aspects of medication adherence in HIV-positive injecting drug users. *AIDS Behav*. 2006;10(3):287–97.
 116. Parsons TD, Braaten AJ, Hall CD, Robertson KR. Better quality of life with neuropsychological improvement on HAART. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:11.
 117. Heaton RK, Grant I, Butters N, White D a, Kirson D, Atkinson JH, et al. The HNRC 500--neuropsychology of HIV infection at different disease stages. HIV Neurobehavioral Research Center. *J Int Neuropsychol Soc*. 1995;1(3):231–51.
 118. Woods SP, Carey CL, Iudicello JE, Letendre SL, Fennema-Notestine C, Grant I. Neuropsychological aspects of HIV infection. In: *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric and Neuromedical Disorders*. 2009. p. 366–97.
 119. Woods SP, Carey CL, Moran LM, Dawson MS, Letendre SL, Grant I. Frequency and predictors of self-reported prospective memory complaints in individuals infected with HIV. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007;22(2):187–95.
 120. Carey CL, Woods SP, Rippeth JD, Heaton RK, Grant I. Prospective memory in HIV-1 infection. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28(4):536–48.
 121. Sadek J, Johnson S, White D, Salmon D, Taylor K, Delapena J, et al. Retrograde amnesia in dementia: comparison of HIV-associated dementia, Alzheimer's

- disease, and Huntington's disease. *Neuropsychology*. 2004;18(4):692–9.
122. Hinkin CH, Castellon S a, Hardy DJ, Granholm E, Siegle G. Computerized and traditional stroop task dysfunction in HIV-1 infection. *Neuropsychology*. 1999;13(2):306–16.
 123. Dawes S, Suarez P, Casey CY, Cherner M, Marcotte TD, Letendre S, et al. Variable patterns of neuropsychological performance in HIV-1 infection. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008;30(6):613–26.
 124. Rippeth JD, Heaton RK, Carey CL, Marcotte TD, Moore DJ, Gonzalez R, et al. Methamphetamine dependence increases risk of neuropsychological impairment in HIV infected persons. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10(1):1–14.
 125. Iudicello JE, Woods SP, Parsons TD, Moran, Lisa M. ORAN LM, Carey CL, Grant I. Verbal fluency in HIV infection: A meta-analytic review. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007;13(1):183–9.
 126. Valcour V, Watters MR, Williams AE, Sacktor N, McMurtray A, Shikuma C. Aging exacerbates extrapyramidal motor signs in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol*. 2008;14(5):362–7.
 127. Robertson KR, Parsons TD, Sidtis JJ, Hanlon Inman T, Robertson WT, Hall CD, et al. Timed Gait test: normative data for the assessment of the AIDS dementia complex. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28(7):1053–64.
 128. Carey CL, Woods SP, Rippeth JD, Gonzalez R, Moore DJ, Marcotte TD, et al. Initial validation of a screening battery for the detection of HIV-associated cognitive impairment. *Clin Neuropsychol*. 2004;18(2):234–48.
 129. Poutiainen E, Livanainen M, Elovaara I, Valle SL, Lahdevirta J. Cognitive changes as early signs of HIV infection. *Acta Neurol Scand* 1988;78 49-52. 1988;12(9):49–52.
 130. García-Torres A, Vergara-Moragues E, Piñón-Blanco A, Pérez-García M. Alteraciones neuropsicológicas en pacientes con VIH e historia previa de consumo de sustancias. Un estudio preliminar. *Rev Latinoam Psicol*. 2015;47(3):213–21.
 131. Muñoz-Moreno JA, Pérez-Álvarez N, Muñoz-Murillo A, Prats A, Garolera M, Jurado MÁ, et al. Classification models for neurocognitive impairment in HIV infection based on demographic and clinical variables. *PLoS One*. 2014;9(9).
 132. Ganasen KA, Fincham D, Smit J, Seedat S, Stein D. Utility of the HIV Dementia Scale (HDS) in identifying HIV dementia in a South African sample. *J Neurol*

- Sci. 2008 Jun;269(1-2):62-4.
133. Skinner S, Adewale AJ, Deblock L, Gill MJ, Power C. Neurocognitive screening tools in HIV/AIDS: Comparative performance among patients exposed to antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2009;10(4):246-52.
 134. Valcour V, Paul R, Chiao S, Wendelken LA, Miller B. Screening for cognitive impairment in human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2011;53(8):836-42.
 135. Chartier M, Crouch P-C, Tullis V, Catella S, Frawley E, Filanosky C, et al. The Montreal Cognitive Assessment: A Pilot Study of a Brief Screening Tool for Mild and Moderate Cognitive Impairment in HIV-Positive Veterans. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2015;14(3):197-201.
 136. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment , MoCA : A Brief Screening Tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.
 137. Overton ET, Azad TD, Parker N, Demarco Shaw D, Frain J, Spitz T, et al. The Alzheimer's disease-8 and Montreal Cognitive Assessment as screening tools for neurocognitive impairment in HIV-infected persons. *J Neurovirol.* 2013;19(1):109-16.
 138. Robbins RN, Joska JA, Thomas KGF, Stein DJ, Linda T, Mellins CA, et al. Exploring the utility of the Montreal Cognitive Assessment to detect HIV-associated neurocognitive disorder: the challenge and need for culturally valid screening tests in South Africa. *Clin Neuropsychol.* 2013;27(3):437-54.
 139. Milanini B, Wendelken LA, Esmaeili-Firidouni P, Chartier M, Crouch P-C, Valcour V. The Montreal cognitive assessment to screen for cognitive impairment in HIV patients older than 60 years. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67(1):67-70.
 140. Valcour VG. Evaluating cognitive impairment in the clinical setting: practical screening and assessment tools. *Top Antivir Med.* 2011;19(5):175-80.
 141. Hasbun R, Eraso J, Ramireddy S, Wainwright DA, Salazar L, Grimes R, et al. Screening for Neurocognitive Impairment in HIV Individuals: The Utility of the Montreal Cognitive Assessment Test. *J AIDS Clin Res.* 2012;3(10):186-.
 142. Milanini B, Ciccarelli N, Fabbiani M, Baldonero E, Limiti S, Gagliardini R, et al. Neuropsychological screening tools in Italian HIV+ patients: a comparison of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini Mental State Examination

- (MMSE). *Clin Neuropsychol.* 2016;4046(December):1–12.
143. Davis HF1, Skolasky RL Jr, Selnes OA, Burgess DM MJ. Assessing HIV-associated dementia: modified HIV dementia scale versus the Grooved Pegboard. *AIDS Read.* 12(1):29–31.
 144. Berghuis JP1, Uldall KK LB. Validity of two scales in identifying HIV-associated dementia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999;21(2):134–40.
 145. Bottiggi KA, Chang JJ, Schmitt FA, Avison MJ, Mootoor Y, Nath A, et al. The HIV Dementia Scale: Predictive power in mild dementia and HAART. *J Neurol Sci.* 2007;260(1–2):11–5.
 146. Waldrop-Valverde D, Nehra R, Sharma S, Malik A, Jones D, Kumar AM, et al. Education effects on the International HIV Dementia Scale. *J Neurovirol.* 2010;16(4):264–7.
 147. Documento de Consenso sobre el Manejo Clínico de los Trastornos Neurocognitivos Asociados a la Infección por el VIH . Enero 2013. Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan nacional sobre el Sida (SPNS). Gesida. 2013;
 148. Monteiro de Almeida S, Letendre S, Zimmerman J, Lazzaretto D, McCutchan A, Ellis R. Dynamics of monocyte chemoattractant protein type one (MCP-1) and HIV viral load in human cerebrospinal fluid and plasma. *J Neuroimmunol.* 2005;169(1):144–52.
 149. Almeida SM De. Cognitive impairment and major depressive disorder in HIV infection and cerebrospinal fluid biomarkers. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(9B):689–92.
 150. Hagberg L, Cinque P, Gisslen M, Brew BJ, Spudich S, Bestetti A, et al. Cerebrospinal fluid neopterin: an informative biomarker of central nervous system immune activation in HIV-1 infection. *AIDS Res Ther.* 2010;7:15.
 151. Ciborowski P. Biomarkers of HIV-1-associated neurocognitive disorders: Challenges of proteomic approaches. *Biomark Med.* 3(6):771–85.
 152. Masters MC, Ances BM. Role of Neuroimaging in HIV-Associated Neurocognitive Disorders. *Semin Neurol.* 34(1):89–102.
 153. Lentz MR, Kim W-K, Kim H, Soulas C, Lee V, Venna N, et al. Alterations in brain metabolism during the first year of HIV infection. *J Neurovirol.* 2011;17(3):220–9.
 154. Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, Marovich M, Lerdlum S, Suttichom D,

- et al. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis.* 2012;206(2):275–82.
155. Ances BM, H DA. Neuroimaging of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *Curr Opin HIV AIDS.* 9(6):545–51.
156. Chang L, Ernst T, Leonido-Yee M, Witt M, Speck O, Walot I, et al. Highly active antiretroviral therapy reverses brain metabolite abnormalities in mild HIV dementia. *Neurology.* 1999;53(4):782–9.
157. Patel SH, Kolson DL, Glosser G, Matozzo I, Ge Y, Babb JS, et al. Correlation between percentage of brain parenchymal volume and neurocognitive performance in HIV-infected patients. *Am J Neuroradiol.* 2002;23(4):543–9.
158. Cardenas V a, Meyerhoff DJ, Studholme C, Kornak J, Rothlind J, Lampiris H, et al. Evidence for ongoing brain injury in human immunodeficiency virus-positive patients treated with antiretroviral therapy. *J Neurovirol.* 2009;15(4):324–33.
159. Cohen R, Harezlak J, Schifitto G, Hana G, Clark U, Gongvatana A, et al. Effects of nadir CD4 count and duration of human immunodeficiency virus infection on brain volumes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Neurovirol.* 2010;16(1):25–32.
160. Jernigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Taylor MJ, Theilmann RJ, Julaton MD, et al. Clinical factors related to brain structure in HIV: The CHARTER study. *J Neurovirol.* 2011;17(3):248–57.
161. Volumetric AL, Resonance M, Study I. Progressive Cerebral Volume Loss in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Analysis.* 1998;55:161–8.
162. Fennema-Notestine C, Ellis RJ, Archibald SL, Jernigan TL, Letendre SL, Notestine RJ, et al. Increases in brain white matter abnormalities and subcortical gray matter are linked to CD4 recovery in HIV infection. *J Neurovirol.* 2013;19(4):393–401.
163. Paul R, Cohen R, Navia B TK. Relationships between cognition and structural neuroimaging findings in adults with human immunodeficiency virus type-1. *Neurosci Biobehav Rev.* 26(3):353–359.
164. Moore DJ, Masliah E, Rippeth JD, Gonzalez R, Carey CL, Cherner M, et al. Cortical and subcortical neurodegeneration is associated with HIV neurocognitive impairment. *AIDS.* 2006;20(December 2005):879–87.
165. Pomara N, Crandall DT, Choi SJ, Johnson G, Lim KO. White matter abnormalities in HIV-1 infection: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry*

- Res. 2001;106(1):15–24.
166. Chang L, Speck O, Miller EN, Braun J, Jovicich J, Koch C, et al. Neural correlates of attention and working memory deficits in HIV patients. *Neurology*. 2001;57(6):1001–7.
 167. Ernst T, Chang L, Jovicich J, Ames N, Arnold S. Abnormal brain activation on functional MRI in cognitively asymptomatic HIV patients. *Neurology*. 2002;59(9):1343–9.
 168. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*. 2008;65(1):65–70.
 169. Ene L, Duiculescu D, Ruta SM. How much do antiretroviral drugs penetrate into the central nervous system? *J Med Life*. 2011;4(4):432–9.
 170. Strazielle N, Ghersi-Egea JF. Factors affecting delivery of antiviral drugs to the brain. *Rev Med Virol*. 2005;15(2):105–33.
 171. Burger DM, Kraaijeveld CL, Meenhorst PL, Mulder JW, Koks CH, Bult A, et al. Penetration of zidovudine into the cerebrospinal fluid of patients infected with HIV. *AIDS*. 1994;7(12):1581–7.
 172. Tashima KT, Caliendo AM, Ahmad M, Gormley JM, Fiske WD, Brennan JM, et al. Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) suppression and efavirenz drug concentrations in HIV-1-infected patients receiving combination therapy [In Process Citation]. *J Infect Dis*. 1999;180(3):862–4.
 173. Ciccarelli N, Fabbiani M, Baldonero E. Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV- infected patients. 2011;
 174. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *Aids*. 2001;15(1):71–5.
 175. Rihs TA, Begley K, Smith DE, Sarangapany J, Callaghan A, Kelly M, et al. Efavirenz and chronic neuropsychiatric symptoms: a cross-sectional case control study. *HIV Med*. 2006;7:544–8.
 176. Brown LAM, Jin J, Ferrell D, Sadic E, Obregon D, Smith AJ, et al. Efavirenz promotes B-secretase expression and increased Ab1-40,42 via oxidative stress and reduced microglial phagocytosis: Implications for HIV Associated

- Neurocognitive Disorders (HAND). *PLoS One*. 2014;9(4):1–9.
177. Antinori A, Perno CF, Giancola ML, Forbici F, Ippolito G, Hoetelmans RM, et al. Efficacy of cerebrospinal fluid (CSF)-penetrating antiretroviral drugs against HIV in the neurological compartment: different patterns of phenotypic resistance in CSF and plasma. *Clin Infect Dis*. 2005;41(12):1787–93.
 178. Kim RB, Fromm MF, Wandel C, Leake B, Wood AJJ, Roden DM, et al. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Invest*. 1998;101(2):289–94.
 179. DiCenzo R, DiFrancesco R, Cruttenden K, Donnelly J, Schifitto G. Lopinavir cerebrospinal fluid steady-state trough concentrations in HIV-infected adults. *Ann Pharmacother*. 2009;43(12):1972–7.
 180. Capparelli E V, Holland D, Okamoto C, Gragg B, Durelle J, Marquie-Beck J, et al. Lopinavir concentrations in cerebrospinal fluid exceed the 50% inhibitory concentration for HIV. *AIDS*. 2005;19(October 2004):949–52.
 181. Letendre S, FitzSimons C, Ellis R, Clifford D, Collier A, Gelman B, et al. Correlates of CSF Viral Loads in 1221 Volunteers of the CHARTER Cohort. *17th Conf Retroviruses Opportunistic Infect*. 2010;
 182. Yilmaz A, Gisslén M, Spudich S, Lee E, Jayewardene A, Aweeka F, et al. Raltegravir cerebrospinal fluid concentrations in HIV-1 infection. *PLoS One*. 2009;4(9):1–5.
 183. Calcagno A, Cusato J, Simiele M, Motta I, Audagnotto S, Bracchi M, et al. High interpatient variability of raltegravir CSF concentrations in HIV-positive patients: A pharmacogenetic analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(1):241–5.
 184. Tiraboschi JM, Muñoz-Moreno JA, Puertas MC, Alonso-Villaverde C, Prats A, Ferrer E, et al. Viral and inflammatory markers in cerebrospinal fluid of patients with HIV-1-associated neurocognitive impairment during antiretroviral treatment switch. *HIV Med*. 2015;16(6):388–92.
 185. Yilmaz A, Watson V, Elseb L, Magnus Gisslen. Cerebrospinal Fluid Maraviroc Concentrations in HIV-1 Infected Patients. *Aids*. 2009;23(18):2537–40.
 186. Tiraboschi JM, Niubo J, Curto J, Podzamczar D. Maraviroc concentrations in cerebrospinal fluid in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(5):606–9.
 187. Letendre SL. Central Nervous System Complications in HIV Disease: HIV-Associated Neurocognitive Disorder. *Top Antivir Med*. 2011;19(4):137–42.

188. Boivin M, Bausman R, Parikh S, Bangirana P, Page C, Opoka R, et al. A pilot study of the neuropsychological benefits of computerized cognitive rehabilitation in Ugandan children with HIV. *e. Neuropsychology*. 2010;24(5):667–73.
189. Becker JT, Dew MA, Aizenstein HJ, Lopez OL, Morrow L, Saxton J, et al. A pilot study of the effects of internet-based cognitive stimulation on neuropsychological function in HIV disease. *Disabil Rehabil*. 2012;34(21):1848–52.
190. Vance DE, Fazeli PL, Ross LA, Wadley V. Speed of Processing Training with Middle-Age and Older Adults with HIV: A Pilot Study. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2012;23(6):500–10.
191. Weber E, Woods SP, Kellogg E, Grant I, Basso MR. Self generation enhances verbal recall in individuals infected with HIV. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012;18(1):128–33.
192. Cruickshank TM, Thompson JA, Domínguez D JF, Reyes AP, Bynevelt M, Georgiou-Karistianis N, et al. The effect of multidisciplinary rehabilitation on brain structure and cognition in Huntington’s disease: An exploratory study. *Brain Behav*. 2015;5(2):1–10.
193. Honea R, Thomas GP, Harsha A, Anderson HS, Donnelly JE, Brooks WM, et al. Cardiorespiratory fitness and preserved medial temporal lobe volume in Alzheimer disease. *Imaging*. 2010;23(3):188–97.
194. Ortega M, Baker LM, Vaida F, Paul R, Basco B, Ances BM. Physical activity affects brain integrity in HIV+ individuals. *J Int Neuropsychol Soc*. 2015;21(10):880–9.
195. d’Ettorre G, Ceccarelli G, Giustini N, Mastroianni CM, Silvestri G, Vullo V. Taming HIV-related inflammation with physical activity: a matter of timing. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30(10):936–44.
196. Bonato M, Galli L, Passeri L, Longo V, Pavei G, Bossolasco S, et al. A pilot study of brisk walking in sedentary combination antiretroviral treatment (cART)- treated patients: benefit on soluble and cell inflammatory markers. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):61.
197. Dufour CA, Marquine MJ, Fazeli PL, Henry BL, Ellis RJ, Grant I, et al. Physical exercise is associated with less neurocognitive impairment among HIV-infected adults. *J Neurovirol*. 2013;19(5):410–7.
198. Blanco-García RM, López-Álvarez MR, Garrido IP, Salgado-Cecilia G,

- Campillo JA, Bolarín JM, et al. CD28 and KIR2D receptors as sensors of the immune status in heart and liver transplantation. *Hum Immunol*. 2011;72(10):841–8.
199. Meier A, Bagchi A, Sidhu H, Alter G, Suscovich T, Kavanagh D, et al. Upregulation of PD-L1 on monocytes and dendritic cells by HIV-1 derived TLR ligands. *AIDS*. 2008;22(5):655–8.
200. Nasreddine ZS. Montreal Cognitive Assessment (MoCA). 1996.
201. Folstein MF, Folstein S, McHugh PR. Mini-mental state examination. 1975.
202. Espinosa A, Ibarria M. Utilidad de la Lista de Palabras de la Wechsler Memory Scale-III para valorar la memoria episódica verbal en la evaluación forense. 2017;39(2):78–81.
203. Wechsler D. WMS-III Escala de memoria de Wechsler-III Manual de aplicación y puntuación. Madrid: TEA ediciones S.A.; 2004.
204. Smith A. SDMT Test de símbolos y dígitos. TEA, editor. España; 2002.
205. Rognoni T, Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Calvo L, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas Stroop Color-Word Interference Test y Tower of London-Drexel University. *Neurologia*. 2013;28(2):73–80.
206. Golden CJ. Stoop Test de Colores y Palabras. 5ª Edición. Ediciones T, editor. Madrid; 2010.
207. E. Perret. The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia*. 1974;12(3):323–30.
208. Golden CJ. Identification of brain disorders by the Stroop Color and Word Test. *J Clin Psychol*. 1976;32(3):654–8.
209. Wechsler D. WAISS-III. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos. Ediciones T, editor. 1999.
210. Espinosa A, Ibarria M, Ortega G. Utilidad del subtest Semejanzas de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III y su relación con la conciencia de déficit en la evaluación forense del deterioro cognitivo. 2014;40(4):170–4.
211. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, Molinuevo JL, et al. Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for verbal Span, visuospatial Span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Arch Clin*

- Neuropsychol. 2009;24(4):321–41.
212. Tamayo F, Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, et al. 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*. 2012;27(6):319–29.
 213. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin. 2ª Edición. S.A. TE, editor. Madrid; 2001.
 214. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Gramunt-Fombuenab N, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Fluency Tests. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24:395–411.
 215. Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, Calvo L, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para los test de fluencia verbal. *Neurología*. 2013;28(1):33–40.
 216. Tiffin J. AEJ. Purdue Pegboard Test. 1948.
 217. Instrument L, editor. Purdue Pegboard Test User Instructions. 2002.
 218. Instrument L, editor. Grooved Pegboard User's manual. 2003.
 219. Sanmarti M, Ibáñez L, Huertas S, Badenes D, Dalmau D, Slevin M, et al. HIV-associated neurocognitive disorders. 2015;17(January).
 220. McArthur JC, Steiner J, Sacktor N, Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders mind the gap. *Ann Neurol*. 2010;67(6):699–714.
 221. Sacktor N, Skolasky RL, Seaberg E, Munro C, Becker JT, Martin E, et al. Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*. 2015;WNL.0000000000002277-.
 222. Corti M, Kasparas G. Primer Consenso Argentino de Trastornos Neurocognitivos asociados al VIH/sida. Primera. Journal E, editor. 2013.
 223. Moafmashhadi P, Koski L. Limitations for interpreting Failure on Individual Subtests of the Montreal Cognitive Assessment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2013;26(1):19–28.
 224. Lam B, Middleton LE, Masellis M, Stuss DT, Harry RD, Kiss A, et al. Criterion and Convergent Validity of the Montreal Cognitive Assessment with Screening

- and Standardized Neuropsychological Testing. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(12):2181–5.
225. Vogel SJ, Banks SJ, Cummings JL, Miller JB. Concordance of the Montreal cognitive assessment with standard neuropsychological measures. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit.* 2015;1(3):289–94.
226. Kim WJ, Ku NS, Lee YJ, Ahn JY, Kim SB, Ahn HW, et al. Utility of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and its subset in HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) screening. *J Psychosom Res.* 2016;80:53–7.
227. Vance DE, Fazeli PL, Ross LA, Wadley V, Ball K. Speed of Processing Training with Middle-Age and Older Adults with HIV: A Pilot Study. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2012;23(6):500–10.
228. Vance DE, Humphrey SC, Nicholson WC, Jablonski-Jaudon R. Can Speed of Processing Training Ameliorate Depressive Symptomatology in Adults with HIV? *Ann Depress Anxiety.* 2014;1(3).
229. Cross S, Önen N, Gase A. Identifying risk factors for HIV-associated neurocognitive disorders using the International HIV Dementia Scale. *J Neuroimmune* 2013;8(5):1114–22.
230. Schoenhofen E, Gatz M. The Relationship between Education and Dementia An Updated Systematic Review. *Ncbi.* 2011;25(4):289–304.
231. Times PS. Low levels of education one of key risk factors for dementia. 2015;(August):1–2.
232. Al. PS et. Low Education as a Possible Risk Factor for Cognitive Abnormalities in HIV1.
233. Díaz-Orueta U, Buiza-Bueno C, Yanguas-Lezaun J. Reserva cognitiva: evidencias, limitaciones y líneas de investigación futura. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010;45(3):150–5.
234. Morgan EE, Woods SP, Smith C, Weber E, Scott JC, Grant I. Lower cognitive reserve among individuals with syndromic HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Behav.* 2012;16(8):2279–85.
235. Basso MR, Bornstein RA. Estimated Premorbid Intelligence Mediates Neurobehavioral Change in Individuals Infected with HIV across 12 Months. *J Clin Exp Neuropsychol (Neuropsychology, Dev Cogn Sect A).* 2000;22(2):208–18.
236. Carnero Pardo C, Del Ser Quijano T. La educación proporciona reserva cognitiva

- en el deterioro cognitivo y la demencia. *Neurología*. 2007;22(2):78–85.
237. López-Higes R, Rubio-Valdehita S, Prados JM, Galindo M. Reserva cognitiva y habilidades lingüísticas en mayores sanos. *Rev Neurol*. 2013;57(3):97–102.
238. Lojo-Seoane C, Facal D, Juncos-Rabadán O, Pereiro AX. El nivel de vocabulario como indicador de reserva cognitiva en la evaluación del deterioro cognitivo ligero Introducción. *An Psicol*. 2014;30:1115–21.
239. Mangiafico RA, Sarnataro F, Mangiafico M, Fiore CE. Impaired cognitive performance in asymptomatic peripheral arterial disease: Relation to C-reactive protein and D-dimer levels. *Age Ageing*. 2006;35(1):60–5.
240. Deguchi K, Deguchi A, Wada H, Murashima S. Study of cardiovascular risk factors and hemostatic molecular markers in elderly persons. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26(1):23–7.
241. Wilson CJ, Cohen JJ, Pieper CF. Cross-Linked Fibrin Degradation Products (D-Dimer), Plasma Cytokines, and Cognitive Decline in Community-Dwelling Elderly Persons. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(10):1374–1381.
242. Bonnet F, Amieva H, Marquant F, Bernard C, Bruyand M, Dauchy F-A, et al. Cognitive disorders in HIV-infected patients, are they HIV-related? *Aids*. 2013;27(3):391–400.
243. Harezlak J, Buchthal S, Taylor M, Schifitto G, Zhong J, Daar E, et al. Persistence of HIV-associated cognitive impairment, inflammation, and neuronal injury in era of highly active antiretroviral treatment. *AIDS*. 2011;25(5):625–33.
244. Raz N, Gunning FM, Head D, Dupuis JH, McQuain J, Briggs SD, et al. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex*. 1997;7(3):268–82.
245. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, et al. Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*. 2005;15(11):1676–89.
246. Kennedy KM, Raz N. Age, sex and regional brain volumes predict perceptual-motor skill acquisition. *Cortex*. 2005;41(4):560–9.
247. Carlsson A, Winblad B. Influence of age and time interval between death and autopsy on dopamine and 3-methoxytyramine levels in human basal ganglia. *J Neural Transm*. 1976;38(3–4):271–6.
248. Garnett E, Firnau G, Nahmias C. Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature*. 1983;305(5930):137–8.

249. Kaasinen V, Vilkkumäki H, Hietala J, Nagren K, Helenius H, Olsson H, et al. Age-related dopamine D2/D3 receptor loss in extrastriatal regions of the human brain. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1):683–8.
250. Inoue M, Suhara T, Sudo Y, Okubo Y, Yasuno F, Kishimoto T, et al. Age-related reduction of extrastriatal dopamine D2 receptor measured by PET. *Life Sci*. 2001;69(9):1078–84.
251. van Dyck CH, Seibyl JP, Malison RT, Laruelle M, Wallace E, Zoghbi SS, et al. Age-related decline in striatal dopamine transporter binding with iodine-123-beta-CITSPECT. *J Nucl Med*. 1995;36(7):1175–81.
252. Rinne JO, Sahlberg N, Ruottinen H, Nagren K, Lehtikoinen P. Striatal uptake of the dopamine reuptake ligand [¹¹C]beta-CFT is reduced in Alzheimer's disease assessed by positron emission tomography. *Neurology*. 1998;50(1):152–6.
253. Vanhelst J, Béghin L, Duhamel A, Manios Y, Molnar D, De Henauw S, et al. Physical Activity Is Associated with Attention Capacity in Adolescents. *J Pediatr*. 2016;168:126–31.
254. Longo V, Bossolasco S, Galli L, Camo A, Pavei G, Lazzarin A, Merati G, et al. Walking improves inflammatory markers in cART-treated patients. In: *Croi2014; Boston*. 2014.
255. Ramírez W, Vinaccia S, Ramón G. El impacto de la actividad física y el deporte sobre la salud, la cognición, la socialización y el rendimiento académico: una revisión teórica. *Rev Estud Soc*. 2004;(18):67–75.
256. Wiley C, Soontornniyomkij V, Radhakrishnan L, Masliah E, Mellors J, Hermann S, et al. Distribution of brain HIV load in AIDS. *Brain Pathol*. 1998;8(2):277–84.
257. Verstynen TD, Lynch B, Miller DL, Voss MW, Prakash RS, Chaddock L, et al. Caudate nucleus volume mediates the link between cardiorespiratory fitness and cognitive flexibility in older adults. *J Aging Res*. 2012;2012.
258. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(13):5638–43.
259. Serrano-Villar S, Deeks S. CD4/CD8 ratio: an emerging biomarker for HIV. *Lancet HIV*. 2015;2(3):76–7.
260. Bouscarat F, Levacher M, Dazza M, Martine S. Prospective study of CD8+ lymphocyte activation in relation to viral load in HIV-infected patients with > or = 400 CD4+ lymphocytes per microliter. *AIDS Res Hum Retroviruses*.

- 1999;15(16):1419–25.
261. Giorgi J, Hultin L, McKeating J, Johnson T, Owens B, Jacobson L, et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis.* 1999;179(4):859–70.
 262. Kestens L, Vanham G, Gigase P, Young G, Hannel I, Vanlangendonck F, et al. Expression of activation antigens, HLA-DR and CD38, on CD8 lymphocytes during HIV-1 infection. *Aids.* 1992;6(8):793–7.
 263. McCloskey TW, Kohn N, Lesser M, Bakshi S, Pahwa S. Immunophenotypic analysis of HIV-infected children: Alterations within the first year of life, changes with disease progression, and longitudinal analyses of lymphocyte subsets. *Commun Clin Cytom.* 2001;46(3):157–65.
 264. Zhen L, Taiwo B, Gandhi RT, Hunt PW, Collier AC, Flexner C, et al. Factors associated with CD8+ T-cell activation in HIV-1-infected patients on long-term antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;1(67):153–60.
 265. Cohen O, Weissman D, Fauci A. The immunopathogenesis of HIV infection. In: Paul W, editor. *Fundamental Immunology.* 4^a. Philadelphia; 1999. p. 1455–98.
 266. Hong HS, Ahmad F, Eberhard JM, Bhatnagar N, Bollmann BA, Keudel P, et al. Loss of CCR7 Expression on CD56bright NK Cells Is Associated with a CD56dimCD16+ NK Cell-Like Phenotype and Correlates with HIV Viral Load. *PLoS One.* 2012;7(9):1–9.
 267. Hong HS, Eberhard JM, Keudel P, Bollmann BA, Ahmad F, Ballmaier M, et al. Phenotypically and functionally distinct subsets contribute to the expansion of CD56-/CD16+ natural killer cells in HIV infection. *Aids.* 2010;24(12):1823–34.
 268. Ahmad F, Hong HS, Jackel M, Jablonka A, Lu I-N, Bhatnagar N, et al. High Frequencies of Polyfunctional CD8+ NK Cells in Chronic HIV-1 Infection Are Associated with Slower Disease Progression. *J Virol.* 2014;88(21):12397–408.
 269. Laurie H-G. Influence of Physical Activity and Exercise on Innate Immunity. *Nutr Rev.* 1998;56(1):126–30.
 270. Zimmer P, Schenk A, Kieven M, Holthaus M, Lehmann J, Lövenich L, et al. Exercise induced alterations in NK-cell cytotoxicity - methodological issues and future perspectives. *Exerc Immunol Rev.* 2017;23(15):66–81.
 271. Ancuta P, Kamat A, Kunstman KJ, Kim EY, Autissier P, Wurcel A, et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and

- dementia in AIDS patients. *PLoS One*. 2008;3(6):10–20.
272. Eysenck M, N D, Santos R, Calvo M. Anxiety and cognitive performance: attentional control theory. *Emotion*. 2007;7(2):336–53.
273. Tate DF, DeLong A, McCaffrey DE, Kertesz K, Paul RH, Conley J, et al. Recent clinical history and cognitive dysfunction for attention and executive function among human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Clin Neuropsychol*. 2011;26(7):614–23.
274. Kallianpur AR, Wang Q, Jia P, Hulgan T, Zhao Z, Letendre SL, et al. Anemia and Red Cell Indices Predict HIV-Associated Neurocognitive Impairment in the HAART Era. *J Infect Dis*. 2015;213:jiv754.
275. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, López JC, Santos I, Soriano V, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients. *Aids*. 2013;(September 2012):181–9.
276. Clifford DB, Yang Y, et al. ES. Impact of EFV on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med*. 2005;143:714–721. \r.
277. Underwood J, Winston A. Guidelines for Evaluation and Management of Cognitive Disorders in HIV-Positive Individuals. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016;13(5):235–40.
278. Locht P, Peyrière H, Lotthé A, Mauboussin JM, Delmas B, Reynes J. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med*. 2003;4(1):62–6.
279. Ma Q, Vaida F, Wong J, Sanders CA, Kao Y, Clifford DB, et al. Long-term efavirenz use is associated with worse neurocognitive functioning in HIV-infected patients. *J Neurovirol*. 2017;22(2):170–8.
280. Letendre SL, Mills AM, Tashima KT, Thomas DA, Min SS, Chen S, et al. ING116070: A study of the pharmacokinetics and antiviral activity of dolutegravir in cerebrospinal fluid in HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naive subjects. *Clin Infect Dis*. 2014;59(7):1032–7.
281. Hsue PY, Scherzer R, Hunt PW, Schnell A, Bolger AF, Kalapus SC, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression in HIV-Infected Adults Occurs Preferentially at the Carotid Bifurcation and Is Predicted by Inflammation. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(2):jah3-e000422.
282. Wendell CR, Zonderman AB, Metter EJ, Najjar SS, Waldstein SR. Carotid

- Intimal Medial Thickness Predicts Cognitive Decline among Adults without Clinical Vascular Disease. *Stroke*. 2009;40(10):3180–5.
283. Gorman AA, Foley JM, Ettenhofer ML, Hinkin CH, Van Gorp WG. Functional Consequences of HIV-Associated Neuropsychological Impairment. *Neuropsychol Rev*. 2009;19(2):186–203.
284. Mark L. Ettenhofer, Charles H. Hinkin, Steven A. Castellon, Ramani Durvasula, Jodi Ullman, Mona Lam, Hector Myers, Matthew J. Wright and JF. Aging, Neurocognition, and Medication Adherence in HIV Infection. 2010;17(4):281–90.
285. Hoogendam YY, van der Lijn F, Vernooij MW, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. Older age relates to worsening of fine motor skills: a population-based study of middle-aged and elderly persons. *Front Aging Neurosci*. 2014;6(September):259.