



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Documento de consenso

Documento de consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (enero 2013)[☆]

Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS)[◇]

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de febrero de 2013

Aceptado el 1 de marzo de 2013

On-line el 30 de abril de 2013

Palabras clave:

Virus de la inmunodeficiencia humana

Trastornos neurocognitivos

Tratamiento antirretroviral

R E S U M E N

Objetivo: Elaborar un documento de consenso sobre recomendaciones clínicas para los trastornos neurocognitivos (TNC) asociados al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Métodos: Se reunió a un panel de expertos designados por GeSIDA y la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) que incluyó médicos especialistas en medicina interna o enfermedades infecciosas, neuropsicólogos, psiquiatras, neurólogos y neurorradiólogos. Se revisó información científica hasta octubre de 2012 a partir de publicaciones y comunicaciones a congresos. Como apoyo a las recomendaciones se utilizaron 2 niveles de evidencia: la fuerza de la recomendación según opinión del experto (A, B, C) y el nivel de evidencia empírica (I, II, III), ambos niveles basados en los criterios de la *Infectious Disease Society of America*, ya utilizados en documentos previos de GeSIDA/SPNS.

Resultados: Se proporcionan múltiples recomendaciones para el manejo clínico de estos trastornos, incluyendo 2 algoritmos gráficos, considerando tanto el proceso diagnóstico como posibles estrategias terapéuticas.

Conclusiones: Los TNC asociados a la infección por el VIH son altamente prevalentes en la actualidad, y están asociados a empeoramiento de la calidad de vida y de la actividad diaria. Dada la posibilidad de que se produzca un aumento de los mismos en los próximos años, existe la necesidad de manejar adecuadamente estos trastornos tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico, y siempre desde una perspectiva multidisciplinar.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Consensus statement on the clinical management of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders

A B S T R A C T

Objective: To develop a consensus document containing clinical recommendations for the management of human immunodeficiency virus (HIV)-associated neurocognitive disorder (HAND).

Methods: We assembled a panel of experts appointed by GeSIDA and the Secretariat of the National AIDS Plan (PNS), including internal medicine physicians with expertise in the field of HIV, neuropsychologists, neurologists and neuroradiologists. Scientific information was reviewed to October 2012 in publications and conference papers. In support of the recommendations using two levels of evidence: the strength of the recommendation in the opinion of the experts (A, B, C) and the level of empirical evidence (I, II, III), two levels based on the criteria of the Infectious Disease Society of America, already used in previous documents GeSIDA/SPNS.

Keywords:

Human immunodeficiency virus

Neurocognitive disorders

Antiretroviral treatment

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

[◇] Todos los miembros del grupo de trabajo son autores de este documento. El comité de redacción se detalla en el anexo 1.

Corresponding e-mail: dpodzamczer@bellvitgehospital.cat (D. Podzamczer)

Results: Multiple recommendations for the clinical management of these disorders are provided, including two graphics algorithms, considering both the diagnostic and possible therapeutic strategies.

Conclusions: Neurocognitive disorders associated with HIV infection is currently highly prevalent, are associated with a decreased quality of life and daily activities, and given the possibility of occurrence of an increase in the coming years, there is a need to adequately manage these disorders, from a diagnostic as well as therapeutic point of view, and always from a multidisciplinary perspective.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Justificación, objetivos y alcance

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

No obstante, múltiples estudios han mostrado que en la actualidad continúa existiendo una alta frecuencia de alteraciones neurocognitivas en personas con el VIH. También es cierto que hay cierta controversia sobre los datos publicados, y especialmente sobre su significado clínico. La tasa de prevalencia para este tipo de complicaciones ha sido descrita entre el 20 y el 50% de las personas infectadas, independientemente del uso de TAR, y se han identificado diferentes factores demográficos y clínicos que pueden aumentar el riesgo de su presentación. Aunque el TAR se ha mostrado eficaz para prevenir y tratar formas graves de encefalopatía por VIH, en la actualidad son escasas las guías clínicas para el manejo de pacientes con formas leves/moderadas de trastornos neurocognitivos (TNC) asociados a la infección por el VIH. Por todo ello, es importante abordar la investigación, la prevención y el manejo de los TNC en pacientes infectados por el VIH con el objetivo de ofrecer recomendaciones prácticas, de utilidad clínica y basadas en la evidencia científica disponible.

Metodología

Para la elaboración de este documento en marzo de 2012 se constituyó un grupo de expertos designados por la Junta Directiva de GeSIDA y la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, siendo el rol de las 2 instituciones de coordinación.

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

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

La clasificación de la fuerza y la calidad de las recomendaciones se realiza aplicando una modificación del sistema utilizado

por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos.

Fuerza de la recomendación

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

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

Nivel C: Escasa evidencia para apoyar la recomendación.

Calidad de la recomendación

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

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

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

Para la realización de los capítulos se ha efectuado una búsqueda bibliográfica en español y en inglés, en diferentes bases de datos, y se han revisado las revistas científicas relacionadas con el tema, incluyendo artículos desde el año 2007 a 2012. También se ha revisado el apartado correspondiente de las Guías internacionales y congresos.

Introducción. Cambios neurocognitivos y virus de la inmunodeficiencia humana

En 1991 el grupo de trabajo de la Academia Americana de Neurología (AAN) publicó la nomenclatura y definición de caso para guiar el diagnóstico de las manifestaciones neurológicas de la infección por VIH¹. A partir de entonces, de la propia demencia asociada a VIH (*HIV associated dementia* [HAD]) se separó otra entidad, a la que se denominó alteración cognitiva motora menor (*minor cognitive motor disorder* [MCMD]), en la que no se cumplían los criterios de demencia pero sí se presentaban alteraciones leves que interferían con las actividades de la vida diaria.

Un grupo de expertos internacionales en esta área actualizó en 2007 la nomenclatura de las alteraciones cognitivas («criterios de Frascati»)², siendo englobadas en el término *HIV-associated neurocognitive disorder* (HAND) (tabla 1), y que incluía, además de la demencia (HAD), la separación del trastorno cognitivo menor en 2 trastornos de tipo más leve (*mild neurocognitive disorder* [MND] y *asymptomatic neurocognitive impairment* [ANI]), basándose ambos en la existencia de alteración neuropsicológica y diferenciados en función de la afectación de la vida diaria.

Las formas leves del HAND, es decir, los trastornos ANI y MND, se suelen caracterizar por cambios sutiles en la memoria de trabajo, la velocidad del procesamiento de la información, la dificultad en la fluencia verbal, la mayor lentitud en el aprendizaje, o incluso implicar la memoria verbal. Los síntomas motores son

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

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

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

^b Puntuaciones estandarizadas y ajustadas por edad, sexo y nivel de educación, de acuerdo con la existencia de datos normativos.

menos comunes, aunque pueden implicar igualmente la velocidad psicomotora o la motricidad fina. La HAD, en cambio, se suele caracterizar por ser una demencia clásicamente subcortical, implicando pérdida severa de memoria, alteración motriz más evidente y funcionamiento ejecutivo alterado, si bien las fases más avanzadas presentan también afasias, agnosias y apraxias más típicas de demencias corticales, como la enfermedad de Alzheimer. En estas fases más avanzadas la HAD puede ser adicionalmente identificada por señales clínicas, hallando en la exploración neurológica pérdida de los movimientos sacádicos de los ojos, adiadococinesia, hiperreflexia y signos de liberación frontal, tales como hociqueo, *grasping* o reflejo glabellar. En ocasiones pueden aparecer síntomas psicóticos, frecuentemente enmascarados por síntomas depresivos o alteración del estado de ánimo.

Se desconoce por ahora la evolución que tendrán los pacientes con alteraciones cognitivas leves. La mayoría permanecen estables, algunos mejoran y otros pueden evolucionar a demencia. En cualquier caso, diversos trabajos han observado que el deterioro cognitivo leve en la infección por VIH está asociado a un mayor riesgo de mortalidad³, peor adherencia al tratamiento⁴, mayores tasas de fracaso virológico⁵, mayores dificultades en el desarrollo de las actividades de la vida diaria⁶, pérdida del empleo⁷, peor calidad de vida⁸ y peor pronóstico de progresión a demencia⁹.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial de los TNC asociados a la infección por el VIH, en cualquiera de sus categorías, presenta 2 dificultades: a) descartar todas aquellas patologías, asociadas o no a la infección por el VIH, que pueden producir deterioro cognitivo en la población general; b) conocer el grado de contribución de determinadas comorbilidades asociadas a la infección por el VIH al TNC, antes de atribuir el daño neurológico al propio VIH. Este grupo de comorbilidades pueden actuar como verdaderos factores de confusión cuando se pretende diagnosticar a un paciente de TNC asociado a la infección por el VIH. En la *tabla 2* se describen las principales causas de TNC diferentes al VIH y su diagnóstico.

Se han descrito distintos factores de riesgo para el desarrollo de HAND, los cuales se recogen en la *tabla 3*, agrupados en 2 tipos: los que dependen del paciente y los que dependen del VIH o de las consecuencias de la infección por el VIH.

Evaluación neuropsicológica

Si bien es cierto que el diagnóstico neuropsicológico cuenta con limitaciones derivadas de su coste a la hora de incorporarlo a la atención clínica diaria, la necesidad de realizar un estudio cognitivo de los individuos infectados con el VIH parece cada vez más evidente. En esta línea, el uso de baterías neuropsicológicas es complejo, tanto en la aplicación como en la interpretación, de modo que se hace imprescindible que el diagnóstico cognitivo sea realizado por profesionales especializados en neuropsicología clínica¹⁰.

Actualmente no existe una batería neuropsicológica única y universal específica para la evaluación de personas con VIH. Sin embargo, ha existido en varias ocasiones la intención de realizarla por importantes grupos de investigación como el *National Institute of Mental Health* (NIMH)¹¹, el *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS)¹² y la *Organización Mundial de la Salud* (OMS)^{13,14}. Cabe resaltar la aportación reciente del *HIV Neurobehavioral Research Center* (HNRC)¹⁵, que además de aconsejar la evaluación de los dominios cognitivos anteriormente mencionados recogen, por un lado, la importancia de incluir tests normalizados en la población y, por el otro, la recomendación de la utilización de al menos 2 test por área o dominio cognitivo. Según estos autores, hay que considerar que una persona presenta alteración cognitiva cuando existe afectación en al menos un dominio. Además, se deben controlar otras posibles causas del HAND o la afectación en las actividades de la vida diaria.

En la *tabla 4* se resumen los tests neuropsicológicos más utilizados en la valoración cognitiva de personas con VIH.

Tal como se especifica en la *figura 1*, en centros donde no se disponga de neuropsicólogos se pueden realizar tests de cribado (ver anexo <http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2013-ManejoClinicodelasalteracionesNC.pdf>), y en caso de confirmarse la sospecha de TNC se recomienda pasar entonces al segundo algoritmo (*fig. 2*), en el cual se indica cómo continuar con la evaluación del paciente mediante técnicas de imagen y estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Evaluación del líquido cefalorraquídeo

No es infrecuente que a lo largo del curso de la infección por VIH aparezcan alteraciones en el estudio básico de LCR, como

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

Causas frecuentes de deterioro neurocognitivo	Diagnóstico
<i>Enfermedades psiquiátricas y patología adictiva</i>	
Depresión y ansiedad	• Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS)
Otras enfermedades psiquiátricas como el trastorno esquizofrénico o el trastorno bipolar	• Criterios diagnósticos del DSM o de la CIE para las enfermedades mentales
Abuso de alcohol	• Alcoholemia o alcoholuria
Consumo de sustancias de abuso (ilegales)	• Cribado de tóxicos en orina
<i>Consumo de fármacos</i>	
• Antihistamínicos	• Niveles plasmáticos de fármacos
• Fármacos anticolinérgicos	
• Medicación psicotrópica e hipnóticos	
<i>Enfermedad hepática grave</i>	
• VHC o VHB	• ARN VHC
• Alcohol	• ADN VHB
• Otras causas	• Child-Pugh clase B/C
	• MELD score
<i>Patología estructural del SNC</i>	
• Hematoma subdural (TCE)	• TC de SNC
• Hidrocefalia normotensiva	• RM de SNC, test de drenaje LCR (5-10 ml/h), monitorización de la presión intracraneal, etc.
	• TC o RM
• Linfoma de SNC	• Biopsia cerebral
• Neoplasias primarias	• RM por espectroscopia
• Metástasis SNC	• PET corporal
<i>Demencias y otras enfermedades degenerativas de SNC</i>	
• Enfermedad de Alzheimer	• Historia clínica
• Demencia por cuerpos de Lewy	• TC/RM SNC
• Demencia frontotemporal	• PET corporal
• Enfermedad de Parkinson con demencia	• Tau total (LCR)
<i>Enfermedad cardiovascular</i>	
• Demencia vascular	• Factores de riesgo cardiovascular
	• Ecocardiografía
	• Ultrasonografía carotídea
	• TC/RM SNC
<i>Infecciones del SNC (excluido VIH)</i>	
• Neurosífilis	Estudio LCR:
	• Celularidad y bioquímica (glucosa y proteínas)
	• Serología luética (sangre y LCR)
	• Recuento de linfocitos CD4+ < 200/μl
	• TC/RM SNC
	• Estudios microbiológicos: cultivos (bacterias, micobacterias, hongos), tinciones específicas para hongos, antígeno criptocócico
	• Estudios serológicos: <i>B. burgdorferi</i>
	• Estudios moleculares: PCR HSV, <i>M. tuberculosis</i> , virus JC, etc.
	• Biopsia cerebral
<i>Otras patologías</i>	
• Hipotiroidismo	• Determinación de TSH
• Déficit de vitamina B ₁₂	• Determinación de vitamina B ₁₂

leve hiperproteorraquia y discreta pleocitosis a expensas de un aumento de células mononucleares (habitualmente menos de 50 células/mm³)^{16,17}. Este aumento de celularidad se ha correlacionado positivamente con la carga viral del VIH en LCR y puede revertirse con un adecuado TAR¹⁷.

El virus puede estar presente en el LCR de sujetos cognitivamente asintomáticos, por lo que su detección, incluso en altas

concentraciones, no es diagnóstica de HAND¹⁷. Sin embargo, una carga viral detectable en el LCR en un paciente con TNC y carga viral indetectable en plasma, o más de 1 log mayor en el LCR que en plasma, apoya el diagnóstico de TNC asociado al VIH, mientras que una carga viral indetectable en el LCR no iría a favor de que el VIH sea el causante del TNC. También es cierto que, en un estudio de la cohorte CHARTER, el 40% de los pacientes con cargas virales

Tabla 3
Factores de riesgo para desarrollo de HAND

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

Tabla 4

Funciones recomendadas en la evaluación cognitiva en la infección por VIH y ejemplos de pruebas neuropsicológicas más utilizadas

Función cognitiva	Prueba	Referencias recientes sobre normas de administración y baremos
Atención/memoria de trabajo	Dígitos (WAIS-III)	<ul style="list-style-type: none"> Wechsler D. WAIS-III. Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos-III. Manual de aplicación y corrección. Madrid: TEA Ediciones; 1999
Velocidad de procesamiento de la información	Letras y Números (WAIS-III)	<ul style="list-style-type: none"> Wechsler D. Escala de Memoria de Wechsler-III. Manual de aplicación y puntuación. Madrid: TEA Ediciones; 2004
	Trail Making Tests (TMT) Parte A	<ul style="list-style-type: none"> Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol. 2004;19:203-14. Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Quintana-Aparicio M, et al. NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. Arch Clin Neuropsychol. 2009;24:321-41^a Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Quintana M, Sánchez-Benavides G, Rognoni T, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra. Neurología. 2012;27:513-23
Memoria/aprendizaje	Clave numérica (WAIS-III)	<ul style="list-style-type: none"> Wechsler D. WAIS-III. Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos-III. Manual de aplicación y corrección. Madrid: TEA Ediciones; 1999
	Stroop (Lectura)	<ul style="list-style-type: none"> Golden CJ. Stroop. Test de colores y palabras. Manual. Madrid: TEA Ediciones; 1994 Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, et al. NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. Arch Clin Neuropsychol. 2009;24:413-29^a Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Quintana M, Sánchez-Benavides G, Rognoni T, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra. Neurología. 2012;27:513-23
Funciones ejecutivas	California Verbal Learning Test (CVLT-II)/Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)	<ul style="list-style-type: none"> Delis DC, Kaplan E, Kramer JH, Ober BA. California Verbal Learning Test. Second edition (CVLT-II). San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 2000 Benedet MJ, Alejandro MA. TAVEC Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense. Madrid: TEA Ediciones; 1998 Brandt J, Benedict R. Hopkins Verbal Learning Test-revised. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.; 2001
	Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R)	<ul style="list-style-type: none"> Wechsler D. Escala de Memoria de Wechsler-III. Manual de aplicación y puntuación. Madrid: TEA Ediciones; 2004
Funciones ejecutivas	Historietas y reproducción visual (WMS-III)	<ul style="list-style-type: none"> Wechsler D. Escala de Memoria de Wechsler-III. Manual de aplicación y puntuación. Madrid: TEA Ediciones; 2004
	Figura Compleja de Rey	<ul style="list-style-type: none"> Rey A. Test de copia de una figura compleja. Manual. Adaptación española. Madrid: TEA Ediciones; 1997 Peña-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Quiñones-Ubeda S, et al. NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Rey-Osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued selective reminding test. Arch Clin Neuropsychol. 2009;24:371-93^a Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Quintana M, Sánchez-Benavides G, Rognoni T, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra. Neurología. 2012;27:513-23
Funciones ejecutivas	Stroop Color and Word Test	<ul style="list-style-type: none"> Golden CJ. Stroop. Test de colores y palabras. Manual. Madrid: TEA Ediciones; 1994 Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, et al. NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. Arch Clin Neuropsychol. 2009;24:413-29^a Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Quintana M, Sánchez-Benavides G, Rognoni T, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra. Neurología. 2012;27:513-23
	Trail Making Tests (TMT) Parte B	<ul style="list-style-type: none"> Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol. 2004;19:203-14 Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Quintana-Aparicio M, et al. NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. Arch Clin Neuropsychol. 2009;24:321-41^a Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Quintana M, Sánchez-Benavides G, Rognoni T, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra. Neurología. 2012;27:513-23
Funciones ejecutivas	Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	<ul style="list-style-type: none"> Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. WCST. Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. Adaptación española de María Victoria de la Cruz López. Madrid: TEA Ediciones; 2001 Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, et al. NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. Arch Clin Neuropsychol. 2009;24:395-411^a
	Fluencia Verbal (fonémica, y semántica)	<ul style="list-style-type: none"> Rami L, Serradell M, Bosch B, Villar A, Molinuevo JL. Valores normativos de tests de función cognitiva frontal para la población mayor de 60 años. Rev Neurol. 2007;45:268-71. Buriel Y, Gramunt N, Bohm P, Rodes E, Peña-Casanova J. Fluencia verbal. Estudio normativo piloto en una muestra española de adultos jóvenes (20 a 49 años). Neurología. 2004;19:153-9 Benito-Cuadrado MM, Esteba-Castillo S, Böhm P, Cejudo-Bolívar J, Peña-Casanova J. Semantic verbal fluency of animals: A normative and predictive study in a Spanish population. J Clin Exp Neuropsychol. 2002;24:1117-22 Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Quintana M, Sánchez-Benavides G, Rognoni T, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra. Neurología. 2012;27:513-23

Tabla 4 (continuación)

Función cognitiva	Prueba	Referencias recientes sobre normas de administración y baremos
Habilidades motoras	Grooved Pegboard Test	<ul style="list-style-type: none"> • Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001 • Kent PS, Luszcz MA. A review of the Boston Naming Test and multiple-occasion normative data for older adults on 15 item versions. <i>Clin Neuropsychol.</i> 2002;16:555-74 • García JE, Sánchez ML. La evaluación de la afasia y de trastornos relacionados. 2.^a ed. Madrid: Panamericana; 1996 • Grooved Pegboard Test. User instructions. Lafayette: Lafayette Instrument Company; 2002 • Bornstein, RA. Normative data on intermanual differences on three tests of motor performance. <i>J Clin Exp Neuropsychol.</i> 1986;8:12-20
	Test de Denominación de Boston	<p>Fuentes: Woods SP, Moore DJ, Weber E y Grant I. Cognitive Neuropsychology of HIV-Associated Neurocognitive Disorders. <i>Neuropsychol Rev.</i> 2009;19:152-68./Dawes S, Grant I. Neurocognitive assessment of persons with HIV disease. <i>Handb Clin Neurol.</i> 2007;95:93-121./Grant I. Neurocognitive disturbances in HIV. <i>International Review of Psychiatry.</i> 2008;20:37-47./Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Prats A, Negredo E, Garolera M, et al. Nadir CD4 Cell Count Predicts Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients. <i>AIDS AIDS Res Hum Retroviruses.</i> 2008;24:1301-7./Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Prats A, Ferrer MJ, Negredo E, Pérez-Álvarez N, et al. Interruptions of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infection: Are they detrimental to neurocognitive functioning? <i>J Neurovirol.</i> 2010;16:208-18./Muñoz-Moreno J, Prats M, Fumaz CR, Ferrer MJ, Negredo E, González-García, et al. Prevalence of HIV-Related Neurocognitive Complications in Catalonia: Results from Cross-Sectional Multicenter Study. 10th International Symposium on Neurology, Milan, 2010.</p> <p>^a Neuronorma: baremos disponibles a partir de 50 años y pendiente de publicación para población más joven.</p>

en LCR < 40 copias/ml tenían cargas virales entre 2,5 y 40 copias, lo que parece asociarse a cierta inflamación e inmunoadactivación y se acompañaba en dicho estudio de un mayor grado de TNC comparado con los pacientes con cargas virales < 2,5 copias/ml¹⁸.

Técnicas de neuroimagen utilizadas en la práctica diaria: tomografía computarizada y resonancia magnética

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son técnicas fácilmente accesibles habitualmente utilizadas para evaluar diferentes patologías causantes de TNC en pacientes infectados por el VIH (infecciones o tumores oportunistas, enfermedad cardiovascular y otras lesiones inflamatorias o estructurales). Aunque no existen hallazgos radiológicos patognómicos de HAND, la RM es más sensible para observar lesiones sugestivas de esta patología, mostrando anormalidades (atrofia, alteraciones de señal) en áreas específicas del SNC como ganglios basales, sustancia blanca periventricular y del centro semioval, con preservación de regiones subcorticales.

Recomendaciones

1. Cuando el paciente presenta historia previa o actual de comorbilidades asociadas a TNC, se recomienda utilizar los criterios de Antinori para clasificar el impacto de las comorbilidades. El tratamiento de estas co-morbilidades puede mejorar el TNC en estos pacientes. (C-III)
2. El diagnóstico diferencial de un paciente VIH con TNC debe incluir como mínimo la determinación de concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂, tiamina, ácido fólico, TSH, calcio sérico, glucosa, hemograma completo y pruebas de función hepática. Serología de lúes y, en casos seleccionados, de *Borrelia burgdorferi* en sangre, y un estudio del LCR que incluya recuento de células, proteínas, glucosa y serología de lúes. Las exploraciones complementarias básicas consistirían en RM del SNC. Interrogar sobre el consumo actual o pasado de sustancias de abuso y de fármacos con efectos sobre el SNC. (C-III)
3. Ante la sospecha de síntomas relacionados con TNC debería realizarse un cribado neurocognitivo validado en población con VIH (se recomienda el instrumento BNCS, ver anexos <http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcycrc2013-ManejoclinicodelasalteracionesNC.pdf>). En caso de un resultado positivo, y descartadas otras comorbilidades, se aconseja realizar una exploración neuropsicológica completa (fig. 1). En caso de que no sea posible realizar esa exploración se recomienda continuar con la evaluación/manejo del paciente (pasar a la fig. 2). (B-II)
4. La exploración neuropsicológica completa debe ser realizada por un profesional especializado, el cual principalmente llevará a cabo una batería de pruebas neuropsicológicas validadas y estandarizadas con las que podrá determinar la existencia de alteración neurocognitiva. (A-II)
5. Los dominios cognitivos recomendados para ser evaluados en las personas con VIH son los siguientes: atención/memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de la información, memoria (aprendizaje/evocación), abstracción/función ejecutiva, lenguaje/verbal y habilidades motoras. Los resultados en estos dominios deben ofrecer siempre puntuaciones estandarizadas, según la disponibilidad de datos normativos, y principalmente de acuerdo con la edad, el sexo y el nivel educativo. (B-II)
6. Se considerará existencia de alteración cognitiva cuando: a) exista una puntuación en un test estandarizado de al menos -1 desviación estándar por debajo de la media en al menos 2 dominios cognitivos; b) se descarte la ausencia de delirios o de causas previas a la infección del VIH que puedan

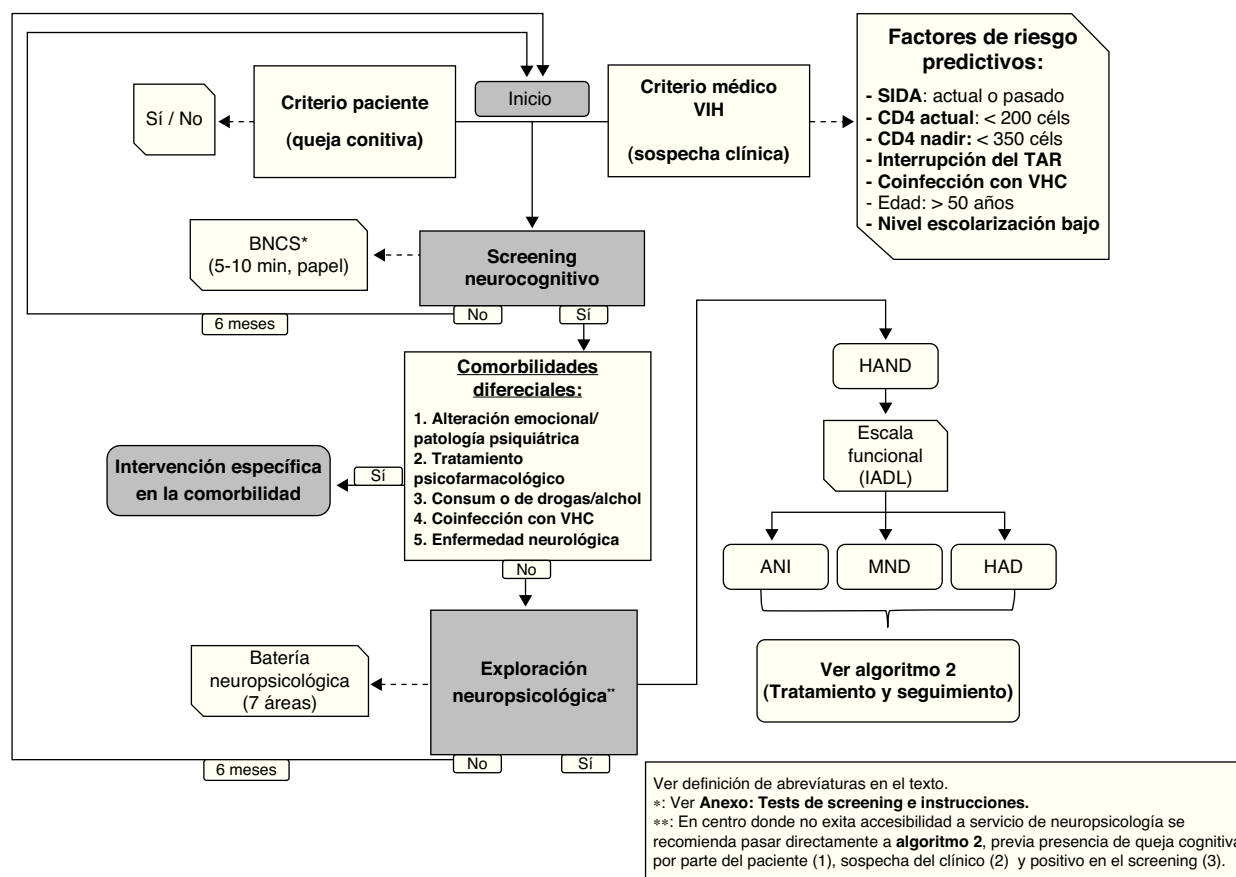


Figura 1. Algoritmo de detección y evaluación de trastornos neurocognitivos en pacientes con el VIH.

- haber producido la alteración cognitiva, y c) se evalúe la interferencia en el funcionamiento de la vida diaria, lo cual sirve para diferenciar entre alteración neurocognitiva subclínica o ANI de los otros 2 TNC asociados al VIH, MND y HAD. (B-II)
- Es necesario diferenciar entre la existencia de alteración cognitiva por la propia acción del virus o, en cambio, por la acción de otras condiciones de riesgo (o de ambas situaciones). (B-II)
 - La punción lumbar (PL) se debería hacer ante un paciente con sospecha de TNC, primero para descartar otras patologías asociadas (infecciones oportunistas, etc.) y segundo para apoyar el diagnóstico de TNC asociados al VIH mediante las características celulares/bioquímicas y carga viral en LCR. (B-I)
 - A pesar del potencial de los biomarcadores en sangre y LCR y la utilidad demostrada en otras entidades que cursan con deterioro cognitivo, en este momento no puede establecerse una recomendación de uso de biomarcadores en plasma ni en el LCR para el diagnóstico de los TNC asociados a la infección por VIH. (C-II)
 - Ante un paciente con sospecha de TNC asociados al VIH, la práctica de RM cerebral forma parte del protocolo diagnóstico y es preferible, por su mayor sensibilidad, a la TC. (A-II)

Intervenciones

Tratamiento antirretroviral: penetrabilidad, prevención y tratamiento de los trastornos neurocognitivos

El TAR combinado se ha asociado con una notable reducción en la incidencia de demencia establecida en pacientes infectados por el VIH, sugiriendo un papel directo o indirecto en la prevención de esta grave complicación de la enfermedad^{19,20}. Sin embargo, a pesar

de ello, diversos estudios han mostrado en los últimos años la persistencia de formas asintomáticas o leves/moderadas de TNC²¹⁻²³, dando a entender que diferencias de penetración —y por lo tanto de actividad antiviral a nivel de SNC— podrían jugar un papel en la evolución de los TNC^{24,25}.

El paso de fármacos a través de la barrera hematoencefálica está ampliamente limitado, y depende de múltiples factores. En relación a los fármacos antirretrovirales (ARV), los niveles alcanzados en LCR dependen de varios factores, como el peso molecular, la liposolubilidad, la ionización y la unión a proteínas plasmáticas²⁶⁻²⁸.

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

La forma más habitual de evaluar la capacidad de penetración de un fármaco al sistema nervioso es comparar la relación entre la concentración obtenida en el LCR y la concentración plasmática del mismo. Sin embargo, ello no se hace en la práctica rutinaria, y teniendo en cuenta que el LCR normal tiene muy pocas proteínas, y que la fracción de fármaco que atraviesa la barrera es la fracción libre, se asume que una gran proporción de fármaco hallado es libre y, por lo tanto, activo.

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

Los investigadores de la cohorte CHARTER han propuesto una escala de penetrabilidad de los fármacos ARV en el LCR (tabla 5).

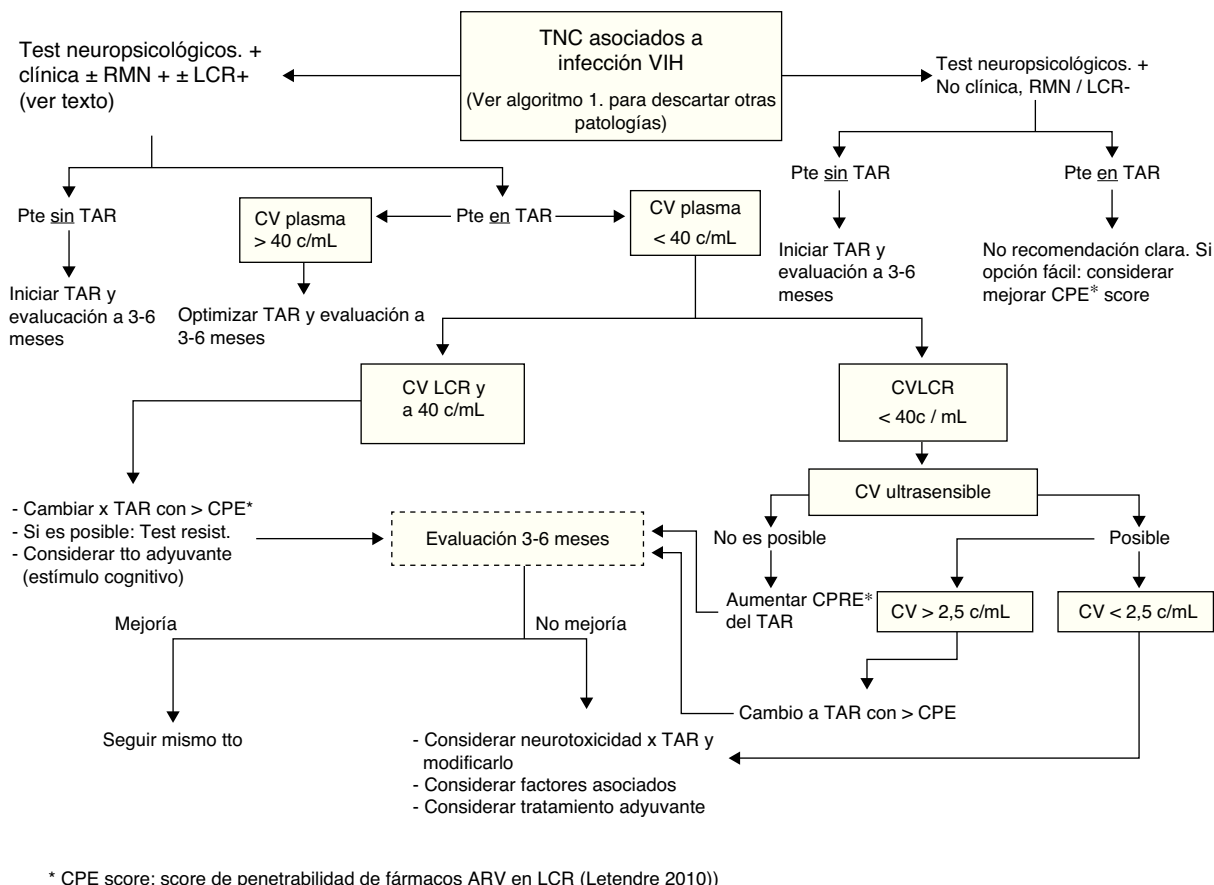


Figura 2. Algoritmo de tratamiento y seguimiento de los trastornos neurocognitivos en pacientes infectados por el VIH.

Aunque existen algunos datos contradictorios, varios estudios han demostrado una correlación entre el grado de penetrabilidad de una pauta triple o cuádruple de TAR con la evolución virológica y de los TNC.

Por otra parte, se ha sugerido que algunos fármacos ARV podrían causar cierta neurotoxicidad, lo que explicaría la no mejoría o incluso el empeoramiento de tests neurocognitivos en pacientes con pauta con mayor puntuación de penetración o que continúan TAR frente a los que lo suspenden²⁹.

Con respecto al momento del inicio del tratamiento, se ha observado una estrecha relación entre un recuento de CD4 nadir más bajo y mayores tasas de alteraciones cognitivas³⁰⁻³². En este sentido, a

pesar de que no existen ensayos clínicos aleatorizados que hayan valorado esta cuestión, sí existen recomendaciones que defienden el inicio más temprano de la terapia antirretroviral como medida de prevención para la aparición de problemas del SNC³³⁻³⁵. Otro escenario en el que han aparecido recomendaciones parecidas ha sido el manejo de las interrupciones del tratamiento. Es bien sabido en la actualidad que el uso de las interrupciones de la terapia antirretroviral está asociado con un peor estado clínico de los pacientes, y en el caso del SNC, a pesar que de nuevo no existen ensayos aleatorizados, resultados preliminares sugieren una posible relación entre la interrupción del TAR y un peor funcionamiento neurocognitivo³⁶.

Tabla 5
Clasificación de los antirretrovirales según su penetración en el SNC

Clase de fármaco	4	3	2	1
AN	AZT	ABC FTC	ddI 3TC d4T	TDF ddC
INNTI	NVP	DLV EFV	ETR	
IP	IDV/r	DRV/r FPV/r IDV LPV/r MRV	ATV ATV/r FPV	NFV RTV SQV/r TPV/r T20
Inhibidores entrada/ Inhibidores de Fusión				
Inhibidores de integrasa		RAL		

AN: Análogos de nucleósidos/nucleótidos; INNTI: Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa; IP: Inhibidores de la proteasa. Una mayor puntuación indicaría una mayor penetrabilidad del fármaco en SNC.
Modificado de Letendre et al.⁵

Tratamientos coadyuvantes

La ineficacia del TAR para prevenir el desarrollo o la evolución del deterioro cognitivo asociado al VIH en algunos individuos ha favorecido el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas adyuvantes al TAR. Son muchas y diversas las moléculas con propiedades neuroprotectoras *in vitro* que se han evaluado como posibles tratamientos adyuvantes, entre las que destacan la minociclina, la memantina, la selegilina, el litio, etc. A pesar de algunos resultados interesantes con alguna de ellas, como la memantina o el litio —consiguen mejorar los marcadores de daño neuronal e inflamación a nivel de SNC—, no existen datos suficientes que permitan su uso en la práctica diaria.

Intervenciones no farmacológicas

Los estudios indican que nuestro cerebro y nuestras funciones cognitivas pueden ser influidos por factores modificables a través de mecanismos de neuroplasticidad, y por tanto podemos intervenir sobre ellos aun ante la presencia de trastornos cognitivos³⁷. Por lo tanto, deberemos realizar actuaciones preventivas sobre comorbilidades, factores asociados al estilo de vida y rehabilitación cognitiva.

En la [figura 1](#) se resumen las enfermedades y los hábitos saludables que pueden tener un efecto sobre la cognición. Se ha añadido además la rehabilitación cognitiva como técnica de intervención no farmacológica útil en diferentes patologías que cursan con trastornos cognitivos.

Recomendaciones

1. No existen datos para priorizar el grado de penetrabilidad en el LCR a la hora de escoger una pauta de inicio de TAR, excepto en pacientes en los que se sospeche una encefalopatía por VIH o presenten síntomas o signos sugestivos de TNC y posiblemente también en presencia de tests neuropsicológicos alterados. (B-II)
2. En pacientes que toman TAR y que durante su evolución se diagnostique un cuadro de TNC asociado a la infección por el VIH (ver el apartado correspondiente), si existe replicación viral en plasma se debe adecuar el TAR para conseguir la supresión virológica. (B-II)
3. Si los TNC aparecen en pacientes en tratamiento y supresión virológica en plasma, en caso de carga viral detectable en LCR se debería intentar cambiar la pauta de TAR a una con un mayor grado de penetrabilidad. (B-II) ([fig. 2](#)).
4. El inicio temprano de la terapia antirretroviral (> 350 células) puede estar asociado a una mayor protección del SNC, aunque se desconoce cuál sería el intervalo inmunológico ideal para esta intervención). (A-II)
5. La interrupción del TAR está desaconsejada también a nivel de protección del SNC y, por tanto, se debería promover una correcta adherencia a la terapia antiviral, así como una óptima adaptación al tratamiento y sus posibles implicaciones. (B-III)
6. No existen datos que justifiquen el uso de ningún tratamiento adyuvante al TAR para el tratamiento de los TNC asociados con la infección por VIH en la práctica clínica habitual. (B-I)
7. Algunos fármacos que, como la memantina, han demostrado mejorar los marcadores de daño neuronal y de inflamación a nivel del SNC, podrían recomendarse de forma experimental (uso compasivo) a los pacientes con deterioro cognitivo asociado al VIH y marcadores de inflamación cerebral elevados en sangre y/o LCR que presenten progresión del deterioro cognitivo a pesar del uso de una pauta de TAR efectiva a nivel del SNC. (C-II)

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

Monitorización y seguimiento

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

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

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

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

¿Qué valorar y cómo valorar los cambios?

El seguimiento de los pacientes debería hacerse con los mismos métodos que se han utilizado para el diagnóstico, al menos, teniendo en cuenta el efecto de la práctica y la fiabilidad test-retest. Dado que el diagnóstico de TNC se realizó mediante una batería

completa de tests neuropsicológicos, idealmente se debería monitorizar la evolución del paciente con el mismo método. En caso de no ser posible, se recomienda utilizar los tests empleados en el cribado (fig. 1)

¿Cuándo repetir los tests? (fig. 2)

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

Recomendaciones

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

Financiación

La realización de este documento ha sido financiada con fondos propios de la SPNS.

Conflicto de intereses

Con el fin de evitar y/o minimizar los posibles conflictos de intereses, las personas que forman el panel de expertos han realizado una declaración formal de intereses. En esta declaración parte de los/as autores/as han recibido financiación para participar en congresos y para la realización de investigaciones, así como han recibido pagos como ponentes por parte de instituciones públicas y laboratorios farmacéuticos. Estas actividades no afectan a la claridad del presente documento, por no entrar en conflicto de intereses lo recomendado con los honorarios y/o ayudas recibidas. Cabe resaltar que, con respecto a los fármacos, en el documento solamente se habla de principio activo y no de marca comercial.

Agradecimientos

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

Anexo 1. Comité de redacción:

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

José A. Muñoz-Moreno. Doctor en Psicología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona.

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

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

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

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

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

M. José Galindo Puerto. Especialista en Medicina Interna. Hospital Clínico de Valencia. Valencia.

Maite Garolera i Freixa. Doctora en Psicología. Consorci Sanitari de Terrassa. Terrassa, Barcelona.

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

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

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

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

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

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

M. Jesús Téllez Molina. Especialista en Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

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

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

José Ramón Arribas López. Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

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

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

Esteban Martínez Chamorro. Especialista en Medicina Interna. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

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

José A. Muñoz-Moreno y Daniel Podzamczar han contribuido en la misma medida en la redacción de este documento.

Bibliografía

1. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology*. 1991;41:778-85.
2. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69:1789-99.
3. Lescuré FX, Omland LH, Engsig FN, Roed C, Gerstoft J, Pialoux G, et al. Incidence and impact on mortality of severe neurocognitive disorders in persons with and without HIV infection: A Danish nationwide cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;52:235-43.
4. Waldrop-Valverde D, Jones DL, Gould F, Kumar M, Ownby RL. Neurocognition, health-related reading literacy, and numeracy in medication management for HIV infection. *AIDS Patient Care STDS*. 2010;24:477-84.
5. Letendre S, Ellis R, Deutsch R, Clifford D, Marra C, McCutchan A, et al., and the CHARTER Group. Correlates of time-to-loss-of-viral-response in CSF and plasma in the CHARTER cohort. En: 17th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections. 16-19 February 2010. Abstract 430.
6. Scott JC, Woods SP, Vigil O, Heaton RK, Schwesburg BC, Ellis RJ, et al., Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. A neuropsychological investigation of multitasking in HIV infection: Implications for everyday functioning. *Neuropsychology*. 2011;25:511-9.
7. Rueda S, Raboud J, Mustard C, Bayoumi A, Lavis JN, Rourke SB. Employment status is associated with both physical and mental health quality of life in people living with HIV. *AIDS Care*. 2011;23:435-43.
8. Tozzi V, Balestra P, Murri R, Galgani S, Bellagamba R, Narciso P, et al. Neurocognitive impairment influences quality of life in HIV-infected patients receiving HAART. *Int J STD AIDS*. 2004;15:254-9.

9. Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew BJ. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13:1249–53.
10. Garolera M, Cerulla N, Chico G. Perfil neuropsicológico de la enfermedad de Alzheimer: utilidad de las pruebas neuropsicológicas en enfermedad de Alzheimer. En: Rey-Perez A, editor. *Neurología caso a caso*. Madrid: Médica Panamericana; 2010.
11. Butters N, Grant I, Haxby J, Judd LL, Martin A, McClelland J, et al. Assessment of AIDS-related cognitive changes: recommendations of the NIMH Workshop on Neuropsychological Assessment Approaches. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1990;12:963–78.
12. Selnes OA, Miller EN. Development of a screening battery for HIV-related cognitive impairment: The MACS experience. En: Grant I, Martin A, editores. *Neuropsychology of HIV Infection*. New York: Oxford University Press; 1994.
13. Maj M, Starace F, Sartorius N. Neuropsychiatric aspects of HIV-1 infection: Data collection instrument for a who cross-cultural study. *Bull World Health Organ*. 1991;69:243–5.
14. Maj M, d'Elia L, Satz P, Janssen R, Zaudig M, Uchiyama C, et al., World Health Organization, Division of Mental Health/Global Programme on AIDS. Evaluation of two new neuropsychological tests designed to minimize cultural bias in the assessment of HIV-1 seropositive persons: A WHO study. *Arch Clin Neuropsychol*. 1993;8:123–35.
15. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69:1789–99.
16. Price RW, Epstein LG, Becker JT, Cinque P, Gisslen M, Pulliam L, et al. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. *Neurology*. 2007;69:1781–8.
17. Spudich SS, Nilsson AC, Lollo ND, Liegler TJ, Petropoulos CJ, Deeks SG, et al. Cerebrospinal fluid HIV infection and pleocytosis: relation to systemic infection and antiretroviral treatment. *BMC infectious diseases*. 2005;5:98.
18. Letendre S, McClelland D, Benjamin R, Clifford D, Collier A, Gelman B, et al. Presence of HIV RNA in cerebrospinal fluid that is undetectable with the ultra-sensitive assay. *CROI*. 2007. Abstract 369.
19. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS*. 1997;11:1731–8.
20. Sacktor N, McDermott MP, Marder K, Schifitto G, Selnes OA, McArthur JC, et al. HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. *J Neurovirol*. 2002;8:136–42.
21. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS*. 2007;21:1915–21.
22. Clifford DB. HIV-associated neurocognitive disease continues in the antiretroviral era. *Top HIV Med*. 2008;16:94–8.
23. Heaton RK, Clifford DB, Franklin Jr 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;75:2087–96.
24. Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med*. 2011;19:137–42.
25. Review Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*. 2008;65:65–70.
26. Hammarlund-Udenaes M, Fridén M, Syvänen S, Gupta A. On the rate and extent of drug delivery to the brain. *Pharm Res*. 2008;25:1737–50.
27. Winston A, Garvey L. Clinical implications of antiretroviral pharmacokinetics and pharmacodynamics in the CNS HIV therapy. 2009;3:361–7.
28. Strazielle N, Gheri-Egea JF. Factors affecting delivery of antiviral drugs to the brain. *Rev Med Virol*. 2005;15:105–33.
29. Robertson KR, Su Z, Margolis DM, Krambrink A, Havlir DV, Evans S, et al. Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology*. 2010;74:1260–6.
30. Valcour V, Yee P, Williams AE, Shiramizu B, Watters M, Selnes O, et al. Lowest ever CD4 lymphocyte count (CD4 nadir) as a predictor of current cognitive and neurological status in human immunodeficiency virus type 1 infection—The Hawaii Aging with HIV Cohort. *J Neurovirol*. 2006;12:387–91.
31. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Prats A, Negro E, Garolera M, et al. Nadir CD4 cell count predicts neurocognitive impairment in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:1301–7.
32. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D, et al., CHARTER Group. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011;25:1747–51.
33. Marcotte TD, Deutsch R, McCutchan JA, Moore DJ, Letendre S, Ellis RJ, et al., Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. Prediction of incident neurocognitive impairment by plasma HIV RNA and CD4 levels early after HIV seroconversion. *Arch Neurol*. 2003;60:1406–12.
34. McCrossan M, Marsden M, Carnie FW, Minnis S, Hansoti B, Anthony IC, et al. An immune control model for viral replication in the CNS during presymptomatic HIV infection. *Brain*. 2006;129:503–16.
35. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents (DHHS), March 2012. [Consultado 23 Nov 2012]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
36. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Prats A, Ferrer MJ, Negro E, Pérez-Álvarez N, et al. Interruptions of antiretroviral therapy in HIV infection: Are they detrimental to neurocognitive functioning? *J Neurovirol*. 2010;16:208–18.
37. Klein JA, Jones TA. Principles of experience-dependent neural plasticity: Implications for rehabilitation after brain damage. *J Speech Lang Hear Res*. 2008;51:S225–39.