

UNIVERSIDAD DE DEUSTO
FACULTAD DE FILOSOFÍA Y CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN

TESIS DOCTORAL

**Deterioro Neuropsicológico en Sujetos Seropositivos al
Virus de la Inmunodeficiencia Humana en
Fases Tempranas de la Enfermedad**

Autor

Amada Pereda Muñoz

Director

José Luis Ayuso Mateos

1998

A mis padres

Agradecimientos

A José Luis Ayuso Mateos por su valiosa labor de dirección, enseñanzas y por la confianza depositada en mí en la realización de esta tesis.

A Alberto Lasa por su apoyo y estímulo en la realización de este trabajo.

A Imanol Amayra por sus valiosas sugerencias en el análisis estadístico de los datos.

Al personal de la Unidad de Investigación en Psiquiatría Clínica y Social, y al del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla", donde se ha realizado este trabajo. En especial, a Ana García por sus valiosas enseñanzas en los aspectos informáticos y a Cristina Ruiz, Duly Martínez, Ana Sánchez y Luz Artabe por su constante apoyo y ayuda en los aspectos "prácticos" de la recogida de datos.

Al Servicio de Infecciosas de este hospital y en especial, al servicio de enfermería por las facilidades y colaboración prestada a este proyecto.

Al Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS) que subvencionó el trabajo (Expediente 96/1123).

A mis compañeros residentes y becarios por su estímulo y amistad.

A todas las personas que han constituido la muestra de este estudio, mi más sincero agradecimiento por su colaboración, sin la cual este trabajo no hubiera sido posible.

Indice de Capítulos

I. Introducción.....	1
II. Revisión de la bibliografía.....	5
1. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.....	6
1.1. Introducción.....	6
1.2. Curso de la infección.....	7
2. Epidemiología.....	10
2.1. El VIH en el mundo.....	10
2.2. El VIH en España.....	14
2.3. El VIH en la Comunidad de Cantabria.....	16
3. Afectación del Sistema Nervioso Central.....	17
3.1. Aspectos generales.....	17
3.2. Mecanismos patogénicos.....	18
3.3. Síndromes clínicos neuropsiquiátricos asociados a la infección por el VIH.....	21
4. Afectación cognitiva relacionada con el VIH.....	23
4.1. Demencia asociada a la infección por VIH.....	23
4.1.1. Aproximación al concepto.....	23
4.1.2. Presentación clínica del cuadro.....	26
4.1.3. Prevalencia.....	31
4.1.4. Respuesta al tratamiento.....	35
4.2. Trastorno menor cognitivo motor.....	37

4.2.1. Presentación clínica.....	37
4.2.2. Prevalencia.....	40
4.2.3. Respuesta al tratamiento.....	40
4.3. Afectación neuropsicológica en fases tempranas de la enfermedad.....	41
4.3.1. Trabajos transversales y longitudinales.....	43
4.3.2. Aspectos metodológicos.....	46
4.3.2.1. Modo de infección.....	46
4.3.2.2. La batería de pruebas neuropsicológicas.....	47
4.3.2.3. Aspectos relacionados con la muestra.....	48
4.3.2.4. Método utilizado en el análisis estadístico de los datos.....	49
5. Métodos de exploración de la afectación neurológica en la infección por VIH.....	52
5.1. Técnicas de neuroimagen.....	52
5.2. Exploración neuropsicológica de la afectación cognitiva asociada al VIH.....	54
5.2.1 Áreas cognitivas evaluadas.....	55
5.2.2. Baterías extensas.....	58
5.2.3. Baterías de cribado.....	62
6. Cofactores de afectación cognitiva.....	70
6.1. Grupo de riesgo.....	70
6.2. Edad.....	71
6.3. Nivel educativo.....	73

6.4. Sexo.....	74
6.5. Patología psiquiátrica.....	74
6.6. Modelo explicativo: capacidad de reserva cerebral.....	76
6.7. Marcadores inmunológicos.....	80
7. Investigación en nuestro medio de los trastornos cognitivos asociados al VIH.....	83
III. Objetivos e hipótesis.....	90
1. Objetivos.....	91
2. Hipótesis.....	93
3. Importancia y justificación del estudio.....	95
IV. Material y método.....	97
1. Poblacion a estudio.....	98
2. Descripción metodológica del presente estudio.....	100
2.1. Diseño.....	100
2.1.1. Exploración médica.....	101
2.1.2. Entrevista psiquiátrica.....	101
2.1.3. Evaluación neuropsicológica.....	102
2.2. Descripción de las variables.....	111
2.2.1. Variables predictoras.....	111
2.2.2. Variables criterio.....	114
2.3. Análisis estadístico.....	117

V. Resultados.....	120
1. Descripción de la muestra: aspectos sociodemográficos y clínicos.....	121
2. Comparación entre el grupo seropositivo y el seronegativo en las puntuaciones a las pruebas neuropsicológicas.....	125
3. Diferencias en los rendimientos de los sujetos VIH+ según el grupo de riesgo.....	131
4. Hipótesis de la reserva cerebral.....	134
5. Factores asociados a la puntuación neuropsicológica global.....	139
VI. Discusión.....	142
1. Consideraciones metodológicas.....	143
2. Hallazgos del estudio.....	148
VII. Conclusiones.....	161
VIII. Bibliografía.....	164
IX. Apéndice.....	179

Indice de siglas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ANA	Academia de Neurología Americana
ARN	Ácido ribonucleico
CALCAP	<i>California Computerized Assessment Package</i>
CDC	Centros para el control de las enfermedades (EEUU)
CMV	Citomegalovirus
CRC	Capacidad de reserva cerebral
FCR	Figura Compleja de Rey
GP	<i>Grooved Pegboard</i>
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LMP	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
MACS	<i>Multicenter AIDS Cohort Study</i>
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MT	Memoria de textos
MT A+B	Memoria de textos inmediata
MT PA+PB	Memoria de textos inmediata con preguntas
MT DA+DB	Memoria de textos diferida
MT DPA+DPB	Memoria de textos diferida con preguntas
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAVR	Prueba Auditorio-Verbal de Rey
PET	Tomografía por emisión de positrones

SPECT	Tomografía computadorizada por emisión de fotón único
TAC	Tomografía axial computadorizada
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TRS	Tiempo de Reacción Simple
TRE	Tiempo de Reacción de Elección
TRS1	Tiempo de Reacción Secuencial 1
TRS2	Tiempo de Reacción Secuencial 2
RMN	Resonancia magnética nuclear
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirido
SNC	Sistema Nervioso Central
UDVP	Usuarios de drogas por vía parenteral
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VIH+	Seropositivo al virus de la inmunodeficiencia humana
VIH-	Seronegativo al virus de la inmunodeficiencia humana

I. Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA), es hoy en día una de las causas más comunes de defunción tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. La infección por el VIH ha ofrecido un modelo del acercamiento multidisciplinar al cuidado y prevención de una enfermedad médica. Ninguna enfermedad como el SIDA ha sido estudiada desde tantos campos de investigación diferentes; la Sociología, la Psicología, la investigación Epidemiológica y la Medicina, siguen profundizando en esta patología y en los factores que con ella se asocian. Existen miles de trabajos publicados cada año sobre aspectos diversos relacionados con la enfermedad, aspectos de prevención y cambio de conductas, investigación sobre tratamientos y adherencia a los mismos, impacto social de la enfermedad, aspectos puramente biomédicos, infecciones oportunistas y su tratamiento etc.

Un amplio campo de investigación dentro de la literatura sobre el VIH/SIDA es el de los aspectos neuropsiquiátricos asociados a la infección, y dentro de este ámbito, el estudio neuropsicológico de esta enfermedad. La infección por el VIH es una enfermedad que directa o indirectamente puede afectar al sistema nervioso central (SNC), deteriorando en algunos casos determinadas funciones cognitivas, sociales y de personalidad. No es por ello extraño que la neuropsicología, como disciplina que estudia el impacto cognitivo y psicosocial de determinadas lesiones cerebrales, haya puesto su interés en esta patología. Por otro lado, los déficits cognitivos que puede sufrir

un paciente seropositivo pueden reducir su calidad de vida, en varios sentidos: dificultades en la realización del trabajo, deterioro de las relaciones interpersonales, sentimientos de minusvalía, dificultades en el cumplimiento terapéutico etc. El propósito de la evaluación neuropsicológica es la detección de los sujetos que muestran deterioro cognitivo y el conocimiento de los factores de riesgo que se asocian a él. En el momento actual se sabe que en los estadios avanzados de la infección un porcentaje importante de pacientes mostrará afectación neuropsicológica. Sin embargo, la existencia de afectación cognitiva en estadios tempranos de la enfermedad es una cuestión que genera controversia. Existen algunos datos que apoyan la hipótesis de que algunos sujetos pueden mostrar una afectación cognitiva en las fases iniciales de la enfermedad. Esta afectación es subclínica, no existiendo pruebas de que las personas que la muestran evolucionen a cuadros clínicos de afectación neuropsicológica. A pesar de esto, la detección de afectación cognitiva tempranamente en el curso de la infección es importante, ya que permitiría seguir a los sujetos afectados e introducir estrategias terapéuticas que han mostrado ser eficaces en el tratamiento y/o prevención del deterioro cognitivo en la infección por VIH. Otro aspecto clave es contar con instrumentos de evaluación neuropsicológica sensibles a la afectación cognitiva leve que puede ocurrir en estas fases iniciales de enfermedad.

La mayoría de los trabajos dentro de este ámbito de investigación, se han llevado a cabo con muestras de sujetos homosexuales/bisexuales de los

Estados Unidos, muestras con un nivel educativo alto, cuyos rendimientos neuropsicológicos pueden no ser comparables a los de los sujetos infectados en nuestro medio. En la presente tesis se pretende cubrir un hueco dentro de la investigación. Se estudia una muestra de sujetos representativa de la población seropositiva en nuestro entorno, utilizándose un amplio abanico de pruebas, que se suponen sensibles a la afectación neuropsicológica en la infección por VIH. Se estudian sujetos en estadios iniciales de la enfermedad, sin enfermedades indicativas de SIDA y se trata de determinar qué factores socioculturales y clínicos se asocian a los rendimientos neuropsicológicos.

II. Revisión de la bibliografía

1. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

1.1. Introducción

Los primeros casos de SIDA se diagnosticaron entre varones homosexuales de los Estados Unidos en 1981, aunque se han podido determinar de manera retrospectiva casos de SIDA que se remontaban al año 1978. La infección por VIH probablemente estuvo presente en los años sesenta y setenta, pero no fue reconocida. En 1982 se designó con el término SIDA al síndrome caracterizado por un defecto en la inmunidad celular. Para el año 1983 se había informado de la existencia de 3000 casos de SIDA a los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC), cuya presentación principal era Neumonía por *Pneumocistis Carinii* y Sarcoma de Kaposi. En este mismo año, dos grupos independientes aislaron el virus causante de la enfermedad, un retrovirus de la subfamilia *Lentiviridae*. Los retrovirus contienen un enzima, la transcriptasa inversa que permite la conversión del ácido ribonucleico (ARN) en ácido desoxirribonucleico (ADN), el cual es incorporado en el genoma de la célula. Poco tiempo después, este retrovirus fue denominado por una comisión internacional "Virus de la Inmunodeficiencia Humana". De éste se han aislado al menos dos formas: VIH-1 y VIH-2. Ambos virus siguen un patrón de transmisión sexual y hemático, pero mientras el primero se detecta en algunos países occidentales y afecta sobre todo a varones homosexuales y usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), el

segundo es más frecuente en Africa y sigue un patrón de contagio predominantemente heterosexual. En los últimos años se ha podido detectar la presencia de casos de infección por VIH-2 en países europeos con lazos históricos y coloniales con las regiones africanas en las que este virus constituye una infección prevalente. Mientras que las rutas de transmisión de ambos virus son similares, la progresión de la enfermedad debida al VIH-2 parece ser más lenta que la debida al VIH-1. Desde el punto de vista clínico no existen diferencias atribuibles a uno u otro agente etiológico. En el presente trabajo estudiamos personas con infección por VIH- 1, por ello a partir de ahora, cuando hablemos de VIH, nos estaremos refiriendo al VIH-1.

1.2. Curso de la Infección

Durante el periodo de seroconversión, aproximadamente un 30% de los sujetos puede presentar un cuadro sintomático caracterizado por fiebre moderada, mialgias, cefaleas, fatiga, trastornos gastrointestinales y "rash" cutáneo. Muy rara vez puede aparecer un cuadro de encefalopatía. En la mayoría de los casos, los sujetos permanecen en un estadio asintomático que se puede prolongar por un periodo de varios años hasta que se desarrollan las complicaciones médicas del SIDA. Durante el periodo asintomático, que a partir de los trabajos de seguimiento llevados a cabo en población seropositiva de EEUU, se estima en unos 10 años¹, existe de forma característica una reducción progresiva del nivel de linfocitos CD4. Los estudios de cohortes han revelado

que el 60 % de los seropositivos desarrollan síntomas de la enfermedad por VIH en los siguientes 12 años. Una vez que se establece el diagnóstico de SIDA la esperanza de vida es de 1 a 2 años.

Antes del desarrollo de infecciones por gérmenes oportunistas, muchos sujetos con infección por VIH pueden presentar una linfadenopatía generalizada persistente. En nuestro medio, las enfermedades indicativas de SIDA más frecuentes son la tuberculosis (40%) y la neumonía causada por el *Pneumocistis Carini* (20%). Esta última se caracteriza por la aparición de un cuadro consistente en tos no productiva y disnea, pudiéndose desarrollar hipoxia. Otros síntomas comunes que suelen ser el heraldo de la instauración de la enfermedad en sus estadios sintomáticos incluyen las infecciones por cándida y el herpes zoster. Entre las complicaciones no infecciosas destaca el Sarcoma de Kaposi y la leucoplasia oral. En los estadios más avanzados de la enfermedad se desarrolla una inmunodeficiencia más pronunciada en la que es posible la infección por el citomegalovirus (CMV) y otros agentes, así como la aparición de linfomas, de un síndrome constitucional severo y de cuadros neurológicos, entre los que se incluye la demencia asociada a la infección por VIH.

Existen varios sistemas de clasificación de acuerdo al momento evolutivo de la enfermedad, sistemas que han ido cambiando progresivamente de acuerdo a un mayor conocimiento de esta enfermedad. En la actualidad el sistema de clasificación más utilizado es el desarrollado por el Centro para el Control de

Enfermedades de Estados Unidos de 1993², que combina el recuento de CD4 con la sintomatología clínica (Tabla 1).

Tabla 1: Sistema de clasificación para la infección por VIH (CDC 1993)

Recuento CD4	Categorías clínicas		
	A Asintomática linfadenopatía	B Sintomática pero no A ni C	C Presencia de enfermedades indicativas de SIDA*
>500/mm ³	A-1	B-1	C-1
200-499/mm ³	A-2	B-2	C-2
<200/mm ³	A-3	B-3	C-3

*Las enfermedades indicativas de SIDA son:

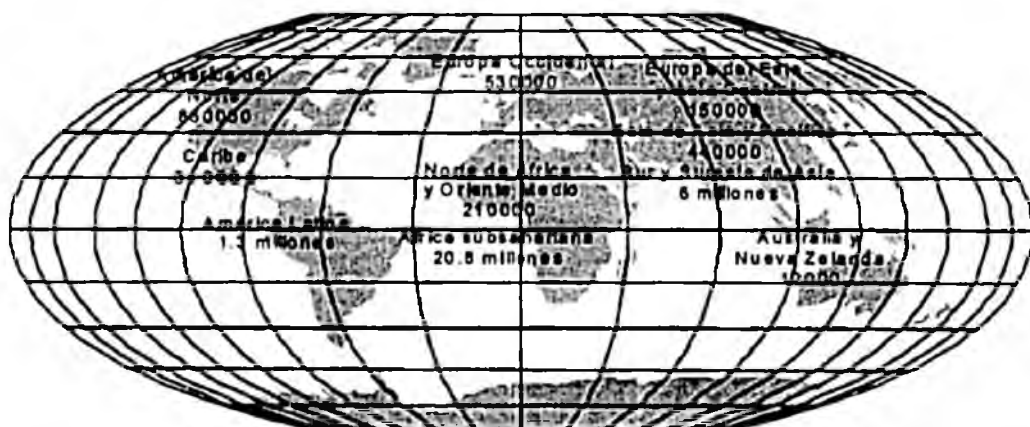
- Candidiasis esofágica, traqueal o pulmonar
- Coccidiomicosis extrapulmonar
- Criptococosis extrapulmonar
- Cáncer invasivo de cuello uterino
- Criptosporidiasis
- Retinitis por citomegalovirus.
- Citomegalovirus de órganos salvo en hígado, bazo o ganglios linfáticos
- Encefalopatía por VIH
- Herpes Simple mucocutáneo crónico. Bronquial, pulmonar o esofágico
- Histoplasmosis diseminada
- Isosporiasis crónica
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma no-Hodking
- Micobacterium Avium o M. Kansasii extrapulmonar
- Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar
- Neumonía por neumocistis carinii
- Neumonías bacterianas recurrentes
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Toxoplasmosis
- Síndrome caquético por VIH
- Septicemia recurrente por Salmonella

2. Epidemiología

2.1. El VIH en el mundo

En la actualidad, las nuevas técnicas de vigilancia epidemiológica indican que cada día ocurren 16000 nuevas infecciones en el mundo, existiendo más de 30 millones de personas viviendo con el VIH/SIDA. Uno de cada 100 adultos de edades comprendidas entre los 15 y los 49 años está infectado por el VIH; pero solamente 1 de cada 10 personas infectadas sabe que lo está. Se prevé que si persisten las tasas de transmisión actuales, para el año 2000 el número de personas viviendo con el VIH/ SIDA se elevará a 40 millones. En la Figura 1 se indican el número de personas infectadas según diversas áreas del mundo.

Figura 1: Número de casos de VIH/ SIDA a finales de 1997



De las 16000 nuevas infecciones que se estima han ocurrido a diario durante 1997, más del 90% han ocurrido en países en vías de desarrollo, y 1600 de estos nuevos casos eran niños menores de 15 años. De los 14000 adultos un 40% fueron mujeres y un 50% tenían entre 15 y 24 años de edad. En total, en 1997 ha habido 5.8 millones de nuevas infecciones, y 2.3 millones de muertes debidas al VIH/SIDA. Esta cifra representa la quinta parte de los 11.7 millones de defunciones por SIDA registradas en total desde el comienzo de la epidemia, a finales de los años setenta. De las personas que han fallecido de SIDA durante 1997, el 46% eran mujeres y 460000 niños.

En la Tabla 2, se indican las características de la infección en las diferentes áreas a nivel mundial, según el informe de ONUSIDA y la OMS de Diciembre de 1997³.

Tabla 2: Características de la infección por VIH en distintas regiones del mundo

Región	Inicio de la epidemia	Número de personas infectadas por el VIH/ SIDA	Prevalencia entre adultos	Porcentaje de los adultos VIH-positivos que son mujeres	Principales modalidades de transmisión entre los adultos que viven con el VIH/ SIDA
<i>África Subsahariana</i>	Finales de los 70-comienzos de los 80	20.8 millones	7.4%	50%	Heterosexual
<i>África del Norte y Oriente Medio</i>	Finales de los 80	210000	0.13%	20%	UDVP Heterosexual
<i>Asia del Sur y Sudoriental</i>	Finales de los 80	6 millones	0.6%	25%	Heterosexual
<i>Asia Oriental y Pacífico</i>	Finales de los 80	440000	0.05%	11%	UDVP Heterosexual Homosexual
<i>América Latina</i>	Finales de los 70-comienzos de los 80	1.3 millones	0.5%	19%	Homosexual UDVP Heterosexual
<i>Caribe</i>	Finales de los 70-comienzos de los 80	310000	1.9%	33%	Heterosexual Homosexual
<i>Europa Oriental y Asia Central</i>	Comienzos de los 90	150000	0.07%	25%	UDVP Homosexual
<i>Europa Occidental</i>	Finales de los 70-comienzos de los 80	530000	0.3%	20%	UDVP Homosexual
<i>América del Norte</i>	Finales de los 70 comienzos de los 80	860000	0.6%	20%	Homosexual UDVP Heterosexual
<i>Australia y Nueva Zelanda</i>	Finales de los 70-comienzos de los 80	12000	0.1%	5%	Homosexual UDVP
Total		30.6 millones	1%	41%	

Fuente: Informe de ONUSIDA y la OMS a finales de 1997.

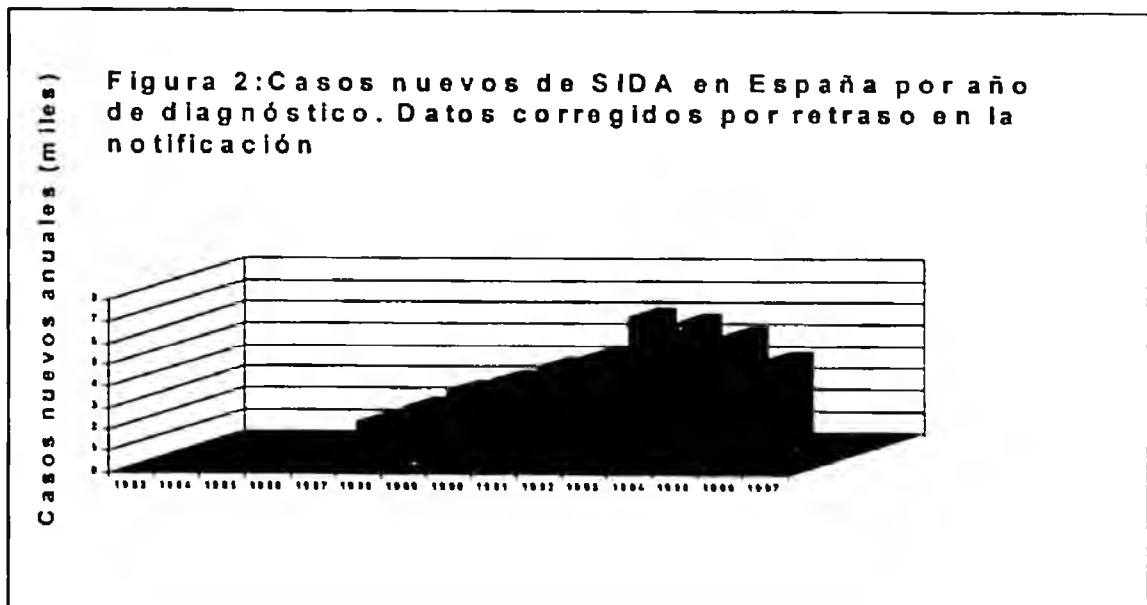
Como se puede ver en la tabla, el África Subsahariana es la región donde más rápidamente está avanzando la epidemia. Las relaciones heterosexuales sin protección son la vía de transmisión de la infección más común en este área, y explican la mayoría de los 3.4 millones de nuevas infecciones que ha habido durante 1997. El desfase entre el mundo desarrollado y el mundo en desarrollo se refleja no sólo en la magnitud de la propagación del VIH, sino también en la mortalidad por SIDA. En América del Norte, Europa Occidental, Australia y Nueva Zelanda, los nuevos medicamentos antiretrovirales están retrasando la aparición del SIDA en las personas infectadas por VIH. En los países en vías de desarrollo la mayoría de las personas infectadas no tienen acceso ni siquiera a una red médica, mucho menos a los tratamientos adecuados para la enfermedad. La epidemia es más reciente en Asia que en África. Actualmente en Asia y el Pacífico existen aproximadamente 6.4 millones de personas que viven con el VIH, aproximadamente 1 de cada 5 respecto al total mundial. En América Latina, el VIH afecta fundamentalmente a las poblaciones subatendidas que viven en la periferia social y económica de la sociedad. Predomina la transmisión por vía homosexual entre hombres y por el uso de drogas intravenosas. El aumento de la incidencia en mujeres muestra que la transmisión heterosexual está adquiriendo más importancia. En Estados Unidos ha habido una caída del número de casos nuevos, y la caída ha sido más fuerte entre los hombres homosexuales, a pesar de que el SIDA sigue aumentando, sobre todo, entre los sectores desfavorecidos de la sociedad. En Europa Occidental, se estima

que en 1997 han resultado infectados por el VIH unos 30000 habitantes. En los países del Norte de Europa predomina la transmisión por contacto homosexual/ bisexual, mientras que en los del Sur, la incidencia es particularmente elevada entre los UDVP.

2.2. El VIH en España

La epidemia tuvo un inicio más tardío en los países del sur de Europa, como España, Italia y Portugal. Sin embargo, en pocos años estos países han alcanzado las tasas de incidencia más altas de la Unión Europea comenzando por España, que es el país de Europa con una incidencia más elevada, siendo la transmisión por vía parenteral la principal vía de contagio en nuestro medio, como consecuencia del intercambio de jeringuillas entre los UDVP. España ocupa, además, el primer lugar de SIDA pediátrico por transmisión vertical (de madre a hijo) de los países de la Unión Europea, produciéndose cada año 600 nuevos casos de VIH pediátrico. En los últimos años ha aumentado la transmisión heterosexual de la enfermedad, se ha reducido la homosexual y se ha mantenido la relacionada con el consumo de drogas. En el año 1997 se constata un descenso en el número de casos nuevos de SIDA (Figura 2) en todas las categorías de transmisión. Durante este pasado año, ha habido un descenso de la incidencia de SIDA en todas las comunidades autónomas, si bien persisten las grandes diferencias geográficas con las tasas más elevadas en Madrid, Baleares, País Vasco y Cataluña. Este descenso tiene que ver, en

parte, con el impacto de los tratamientos antiretrovirales que mejoran el estado de salud de las personas infectadas y retrasan las manifestaciones clínicas del SIDA. Desde 1981, año en el que comenzó la epidemia, el total de casos de SIDA notificados asciende a 48989 y en el 54% se ha notificado de su fallecimiento. Los casos notificados durante 1997 ascienden a 3268, (aunque cuando se tomaron estos datos todavía no se había completado la recepción de informes). El 80% de estos casos son hombres con una edad media de 35 años. La vía de transmisión más común es el uso de drogas inyectadas tanto en mujeres como en hombres (62%). La transmisión heterosexual asciende al 18%, pero adquiere especial relevancia en mujeres donde representa el 35% de los casos. La tercera vía de transmisión más frecuente son las relaciones homosexuales entre hombres (10% de los casos).



Fuente: Instituto de Salud Carlos III.

2.3. El VIH en la comunidad de Cantabria

De los 48989 casos de SIDA notificados en España, 456 pertenecen a la comunidad de Cantabria. Como en el resto de España, los UDVP son el grupo que suma más casos de SIDA (67%), seguidos de la categoría de transmisión de contacto sexual, con un número de casos similar en sujetos heterosexuales (10%) y homosexuales (13%). Además, se ha incrementado el número de casos de mujeres, sumando a finales de 1997 el 19% de los casos de SIDA notificados en Cantabria.

3. Afectación del Sistema Nervioso Central

3.1. Aspectos generales

El VIH es un virus neurotrópico y en las fases avanzadas de la enfermedad, sobre todo, puede afectar el SNC de los sujetos infectados tanto a través de mecanismos directos, (infección directa del cerebro por el VIH), como indirectos, (infecciones oportunistas, neoplasias, procesos metabólicos etc.). Estos mecanismos aparecen esquematizados en la Tabla 3. En la fase aguda, la infección cerebral por el VIH puede manifestarse como una meningitis aséptica con neuropatías craneales o puede pasar clínicamente desapercibida. A medida que la enfermedad sistémica progresa, hay un incremento en la inmunodepresión y puede haber una afectación neurológica por infección directa del virus (encefalopatía por VIH), por la infección por gérmenes oportunistas como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), la toxoplasmosis cerebral, la neuropatía por CMV, la meningitis (criptococos, toxoplasma, candidiasis, tuberculosis), o por el desarrollo de neoplasias en el SNC como linfomas primarios o tumores metastáticos. Pero además de aquellas lesiones en el SNC que producen síntomas clínicos diagnosticables, en un 90% de las autopsias de los sujetos fallecidos por SIDA se encuentran alteraciones en el estudio neuropatológico.

Tabla 3: Mecanismos etiológicos de la afectación del Sistema Nervioso Central en la infección por VIH

- Efecto directo del VIH
 - Infecciones por gérmenes oportunistas: Toxoplasma, criptococo, leucoencefalopatía multifocal progresiva.
 - Neoplasias con localización en el SNC: Linfomas, Sarcoma de Kaposi.
 - Enfermedades cerebrovasculares.
 - Iatrogenia.
 - Trastornos metabólicos o nutricionales .
-

3.2. Mecanismos patogénicos

El VIH penetra de forma muy precoz en el SNC, siendo detectable en los tejidos cerebrales y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los sujetos seropositivos desde estadios muy tempranos de la infección. Además, en fases avanzadas de la enfermedad es causa directa de graves complicaciones neurológicas⁴. Sin embargo, no existe ningún dato que indique una infección directa de la neurona por el VIH. Hasta el momento, la neuropatogénesis del VIH no ha sido del todo esclarecida, pero en los últimos años la investigación en este ámbito ha alcanzado grandes progresos en áreas relativas al paso del virus al SNC y en el papel de las proteínas virales o de los productos celulares en el daño del tejido neuronal.

Son varios los estudios anatomopatológicos que han destacado la existencia de una gran discrepancia entre el número de células cerebrales infectadas por el VIH y la presencia de demencia en el examen postmortem⁵.

Otros investigadores han proporcionado datos que señalan que la localización del virus se relaciona en alguna medida con alteraciones en el árbol dendrítico y con la presencia de demencia antes del fallecimiento. En el momento actual, se piensa que el VIH es un elemento necesario pero probablemente no suficiente para explicar la lesión neuronal que en último término es la responsable del cuadro de demencia asociada al VIH⁶. Los macrófagos perivasculares son las células que contienen un mayor número de virus de este tipo. No está claramente establecido si se trata de macrófagos derivados de la circulación general sanguínea que se introducen en el SNC y que, por tanto, constituirían un mecanismo de acceso del virus al cerebro o si, por el contrario, se trata de macrófagos residentes en la microglía cerebral que son secundariamente infectados tras el paso del virus al cerebro⁷. También se ha postulado más recientemente que la infección de los astrocitos por parte del VIH pudiera ser responsable del daño neuronal y de la alteración en la barrera hematoencefálica⁸.

En los estadios avanzados de la enfermedad, se ha observado una inflamación crónica y una activación del sistema inmune en los tejidos cerebrales analizados post-mortem, que pudiera estar en relación con una alteración en la integridad de la barrera hematoencefálica. Esta circunstancia permitiría la entrada en el SNC de células infectadas y de productos tóxicos.

En la actualidad se piensa que el daño celular se produce principalmente por mecanismos indirectos, a través de la producción de sustancias tóxicas por parte de los macrófagos y de la microglía en relación con la infección por el VIH^{9,10}. Entre los productos con actividad citotóxica encontrados en el LCR o en los tejidos cerebrales de pacientes con SIDA destacan:

- Factor de necrosis tumoral
- Acido araquidónico
- Interferón gamma
- Eicosanoides y radicales libres
- Cisteína
- Proteínas taf y nef

Se considera que en la vía final común que explicaría el daño neuronal intervienen los canales de calcio. Una activación exagerada de estos canales produciría una entrada masiva de calcio dentro de las neuronas, que por sí misma, o por liberación de compuestos nitrogenados o de radicales libres, produce una lesión neuronal.

100

3.3. Síndromes clínicos neuropsiquiátricos asociados a la infección por VIH- 1

Los síndromes neuropsiquiátricos son comunes en el curso de la infección por VIH. Ya hemos visto, como la depresión inmunológica puede llevar a una variedad de complicaciones secundarias que afectan al cerebro, incluyendo entre ellas la toxoplasmosis cerebral, la LMP y tumores, entre otras. También pueden aparecer síndromes agudos como el delirium, como resultado de enfermedades sistémicas y de infecciones oportunistas. Sin embargo, incluso en ausencia de complicaciones secundarias, la infección por VIH se asocia con efectos adversos en el funcionamiento cerebral. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha promovido el desarrollo de un sistema de clasificación de los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la infección por VIH-1 (Tabla 4). En ella se establecen criterios diagnósticos operativos para un amplio abanico de trastornos neurológicos y psiquiátricos que pueden aparecer en sujetos con esta infección. En el siguiente capítulo entraré a describir el punto 1 de esta lista. El lector interesado en la descripción del resto de los trastornos aquí enumerados puede acudir al documento original publicado por la OMS en 1990¹¹.

Tabla 4: Categorías incluidas en los criterios operativos de la OMS para los Trastornos Neuropsiquiátricos asociados a la infección por VIH-1.

1. COMPLEJO COGNITIVO/MOTOR ASOCIADO AL VIH-1
 - Demencia asociada al VIH-1
 - Complejo cognitivo/motor menor asociado al VIH-1
 - Mielopatía asociada al VIH-1
 2. DELIRIUM ASOCIADO AL VIH-1
 - No sobreañadido a demencia
 - Sobreañadido a demencia
 3. TRASTORNO PSICÓTICO AGUDO ESQUIZOFRENIFORME ASOCIADO AL VIH-1
 4. OTRO TRASTORNO PSIQUIÁTRICO ASOCIADO AL VIH-1
 5. EPISODIO DEPRESIVO ASOCIADO AL VIH-1
 - Severidad leve
 - Severidad moderada
 - Sin síntomas psicóticos
 - Con síntomas psicóticos
 6. TRASTORNO ADAPTATIVO ASOCIADO AL VIH-1
 7. REACCIÓN DE ESTRÉS AGUDO ASOCIADO AL VIH
 8. ENCEFALOPATÍA PROGRESIVA INFANTIL ASOCIADA AL VIH-1
 9. POLINEUROPATÍA INFLAMATORIA ASOCIADA AL VIH-1
 10. NEUROPATÍA PREDOMINANTEMENTE SENSITIVA ASOCIADA AL VIH-1
 11. MIOPATÍA ASOCIADA AL VIH-1
-

4. Afectación cognitiva asociada a la infección por VIH- 1

En este apartado se describen los cuadros clínicos de afectación neuropsicológica asociados a la infección directa por el VIH del SNC, para posteriormente revisar la afectación cognitiva subclínica que puede comenzar en fases más tempranas de la enfermedad

4.1. Demencia asociada a la infección por VIH- 1

La demencia es un cuadro clínico grave de afectación neurológica, cuya etiología es la afectación directa del SNC por el VIH. Este cuadro ha sido incluido en las clasificaciones como condición definitoria de SIDA desde 1987¹². Una vez que se instaura una demencia, la calidad de vida del paciente queda afectada y su esperanza de vida se reduce considerablemente.

4.1.1. Aproximación al concepto

La literatura sobre este cuadro clínico es muy amplia, aunque existe cierta confusión terminológica. En las primeras descripciones este cuadro ha sido denominado de diferentes maneras. En la actualidad, sin embargo, se han aunado esfuerzos para llegar a una denominación común y lo que es más importante, a unos mismos criterios para su diagnóstico.

En 1983 aparecieron los primeros informes en los que se describía un grupo de pacientes con SIDA que mostraban cambios importantes del estado mental, ignorándose si esos cambios se relacionaban con el VIH o con infecciones secundarias. Se comenzó, así, a hablar de una encefalitis subaguda ¹³, síndrome que fue caracterizado como una demencia progresiva ¹⁴. Inicialmente aparecía un estado confusional acompañado de fiebre o alteración metabólica. Ocasionalmente podían encontrarse déficits motores focales, signos de liberación frontal o dolor de cabeza. También se observaron algunos casos que mostraban hemianopsia y mioclonus. El estudio radiológico de estos pacientes revelaba atrofia cortical generalizada, mientras que en la punción lumbar era evidente una elevación proteínica. En la autopsia se apreciaban lesiones de la sustancia gris, consistentes principalmente en nódulos microgliales que contenían células características de la infección por CMV y lesiones de la sustancia blanca, en la que se detectaba una palidez de la mielina, astrocitosis reactiva, focos de desmielinización etc. No se encontraron células inflamatorias excepto por macrófagos perivasculares.

Fueron Navia y su equipo del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* de Nueva York ¹⁵ quienes, a partir del estudio clínico y neuropatológico de una serie de pacientes que fallecieron de SIDA en los primeros años de la epidemia en Nueva York, acuñaron el término Complejo Demencia-SIDA. Según estos autores, los términos de encefalitis o encefalopatía subaguda eran términos inespecíficos que incluían además otras complicaciones neurológicas

asociadas al SIDA como la toxoplasmosis cerebral, la LMP, la meningitis por criptococos etc. Para estos autores el término complejo demencia-SIDA resultaba más adecuado para describir el deterioro cognitivo progresivo que aparecía en algunos pacientes en ausencia de alteraciones de la conciencia, que se desarrollaba de semanas a meses y que se acompañaba de ciertas alteraciones motoras y conductuales. Además, estos autores consideraron que ésta era una demencia de tipo subcortical, término que anteriormente se había aplicado a otras enfermedades como la enfermedad de Parkinson, o la Parálisis Supranuclear Progresiva, debido a una afectación con predilección por la sustancia blanca y gris subcortical, así como al patrón de deterioro cognitivo objetivado en esta serie de pacientes.

En la actualidad, la descripción realizada por estos autores de la afectación cognitiva y conductual vinculada con la demencia por VIH se mantiene vigente, si bien el término complejo demencia-SIDA es muy cuestionado. Se ha señalado cómo el término *complejo* sugiere que la triada de síntomas tienen que ir necesariamente juntos. Sin embargo, una lectura detallada de la serie de casos del trabajo original muestra que había algunos pacientes que mostraban afectación motora o cognitiva exclusivamente sin que estuvieran presentes los otros síntomas de la triada. También se ha cuestionado el uso del término *demencia* para calificar el cuadro clínico de pacientes que tienen una severa afectación motora, pero con síntomas cognitivos leves, que en el marco de las clasificaciones clínicas más actuales

(CIE 10, DSM III-R, y DSM IV) no reunirían criterios clínicos de demencia. Con posterioridad, los esfuerzos han ido dirigidos a fundamentar la terminología en los hallazgos neuropatológicos^{16, 17}, o sobre criterios clínicos operativos. En esta última dirección hay que situar la propuesta de la OMS¹¹, que recomienda la adopción del término demencia asociada a infección por VIH-1 y de la American Academy of Neurology (ANA)¹⁸ que acuña el término complejo cognitivo motor asociado al VIH-1, distinguiendo si la demencia tiene un componente primariamente cognitivo (demencia asociada al VIH-1) o motor (mielopatía asociada al VIH-1).

4.1.2. Presentación clínica del cuadro

En los primeros trabajos el complejo demencia-SIDA se describía como una constelación variable pero característica de alteraciones a nivel cognitivo, motor y comportamental¹⁹. Los rasgos más acentuados eran la lentitud y la falta de precisión mental y motora. De manera temprana en el curso de la enfermedad, los pacientes se quejaban de que debían mantener listas de tareas para llevar a cabo sus actividades normales y muchas de las actividades complejas, aunque rutinarias, habían de dividir las en pasos. Estos pacientes perdían interés por el trabajo y las actividades sociales y recreativas, apatía creciente que solía confundirse con depresión, a pesar de que la disforia estaba a menudo ausente. Los síntomas motores incluían temblor y alteraciones de la marcha. A medida que progresaba la enfermedad, el

deterioro intelectual se generalizaba a todos los aspectos de la cognición. La apatía, el discurso lento y la pobreza intelectual podían progresar hacia un mutismo parcial o absoluto y a una demencia severa. Paralelamente, las anormalidades de la marcha progresaban hacia mayor debilidad, hipoquinesia e incontinencia. Existían, sin embargo, algunas variantes dentro de este síndrome. En algunos pacientes podía aparecer un estado de agitación con manía u otra forma de psicosis orgánica. En otros pacientes podía aparecer debilidad con paraparesis progresiva e inestabilidad postural, que podía asemejarse al Parkinson, aunque no aparecía el temblor en reposo.

Los estudios neuropsicológicos mostraban dificultades en la secuenciación compleja, movimientos finos y rápidos motores deteriorados y fluidez verbal reducida, mientras que otras habilidades verbales, incluyendo el vocabulario y la denominación de objetos se mantenían, incluso aunque la enfermedad estuviese relativamente avanzada. Era notable en muchos pacientes la discrepancia que había entre las quejas constantes de mala memoria y su ejecución relativamente normal en la evaluación de la memoria con pruebas psicométricas. En general, el deterioro neuropsicológico era más evidente si ocurría alguna de las siguientes situaciones: cronometración del tiempo, resolución de problemas, seguimiento visual, integración visuomotora y alternancia entre dos o más grupos de estímulos.

En la Tabla 5 se muestran algunas de las manifestaciones clínicas del complejo demencia- SIDA ²⁰.

Tabla 5: Manifestaciones clínicas del complejo demencia- SIDA

Manifestaciones comunes

Dificultades de memoria
Falta de concentración
Apatía
Aislamiento social
Lentitud psicomotora
Abulia
Dolor de cabeza leve

Manifestaciones en ocasiones comunes

Déficits motores
Convulsiones
Problemas psiquiátricos

Manifestaciones no comunes

Disminución del nivel de conciencia
Afasia
Apraxia

Hasta 1987 no se propusieron criterios diagnósticos ni una definición formal del complejo demencia-SIDA. En este año, los CDC propusieron la siguiente definición:

"Signos clínicos de disfunción cognoscitiva y/o motora incapacitante que interfieren con el trabajo o las actividades cotidianas o afectan al desarrollo en un niño, que progresan durante semanas a meses, en ausencia de enfermedad concurrente u otra afección que los explique aparte de la infección por VIH. Los métodos para descartar esas enfermedades deben incluir examen del líquido cefalorraquídeo y

diagnóstico por imágenes cerebrales (tomografía computerizada o resonancia magnética) o autopsia.”

Esta propuesta, a pesar de suponer un avance importante, fue criticada por vaga e imprecisa, ya que los términos clave, (“hallazgos clínicos”, “disfunción cognoscitiva y/o motora incapacitante”), no se definieron con precisión.

Las clasificaciones actuales para el diagnóstico de esta entidad manejan criterios operativos, con lo que intentan proporcionar una definición mejor y más objetiva de los criterios diagnósticos de la demencia asociada al VIH. A continuación en las Tablas 6 y 7 se describen los criterios manejados por la OMS y por la ANA. Ambas reconocen que los sujetos seropositivos con deterioro cognitivo pueden presentar un síndrome demencial florido o ciertas dificultades cognitivas más leves y menos incapacitantes. Por ello, distinguen entre la demencia asociada a VIH o complejo de demencia asociado al VIH y el trastorno menor cognitivo motor. Este último será revisado en el siguiente apartado.

Tabla 6: Criterios de la Academia de Neurología Americana para el diagnóstico clínico del complejo demencia- SIDA

Complejo demencia- SIDA *

Probable:

1. Debe cumplir los siguientes criterios:

- A. Afectación adquirida de por lo menos dos de las siguientes habilidades cognitivas (presente durante por lo menos 1 mes): atención/ concentración, velocidad de procesamiento de la información, abstracción/ razonamiento, aptitudes visuo- espaciales, memoria/ aprendizaje y habla/ lenguaje. El deterioro debería probarse en la anamnesis y en el examen del estado mental. En todos los casos, y siempre que sea posible, la historia ha obtenerse a partir de un informante, y el examen debe completarse con una evaluación neuropsicológica.
- B. La alteración cognitiva causa deterioro en el trabajo y actividades de la vida diaria + (esto es objetivamente verificable, o es constatado por un informante clave).
- C. El deterioro no debería ser atribuido tan sólo a una enfermedad sistémica grave.

2. Al menos uno de los siguientes :

- A. Afectación adquirida del funcionamiento o ejecución motora probada por medio de un examen clínico (por ejemplo, retardo de los movimientos rápidos, marcha anormal, incoordinación de los miembros, hiperreflexia, hipertoniá, o debilidad), pruebas neuropsicológicas (por ejemplo, velocidad motora fina, destreza manual, habilidades perceptivo- motoras), o por ambos.
- B. Deterioro en la motivación; o el control emocional o cambio en el comportamiento social. Esto puede caracterizarse por alguno de los siguientes cambios en la personalidad, tales como apatía, inercia, irritabilidad, labilidad emocional, o deterioro reciente del juicio, caracterizado por un comportamiento socialmente inapropiado o por desinhibición.

3. Ausencia de reducción del nivel de conciencia durante un periodo de tiempo suficiente para establecer la presencia del criterio número 1.

4. Ha de buscarse en la historia, en el examen físico y psiquiátrico, y en un examen de laboratorio y radiológico apropiado, (por ejemplo, punción lumbar, neuroimagen), pruebas de otra causa, incluyendo una infección oportunista del SNC, o un tumor activos, trastornos psiquiátricos (por ejemplo, un trastorno depresivo), uso activo de alcohol o drogas, o síndrome de abstinencia a sustancias agudo o crónico. Si otra causa potencial estuviera presente, (por ejemplo, trastorno depresivo mayor), (el complejo demencia- SIDA) no sería la causa de los signos y síntomas cognitivos, motores y comportamentales.

Posible (debe cumplir uno de los siguientes criterios) :

1. Está presente otra causa potencial (debe cumplir cada uno de los siguientes criterios) :

- A. Los mismos que la categoría anterior (ver Probable) nº 1, 2, y 3.
- B. Está presente otra causa potencial, pero la causa del criterio nº 1 es dudosa.

2. Evaluación clínica incompleta (debe cumplir lo siguiente) :

- A. Como arriba (ver Probable) nº 1, 2, y 3.
- B. La causa no puede ser determinada (No se han llevado a cabo las investigaciones pertinentes de laboratorio o radiológicas).

* En base a criterios de investigación, el complejo demencia- SIDA puede codificarse para describir los rasgos más importantes. El complejo demencia- SIDA requiere los criterios 1, 2a, 2b, 3, y 4. El complejo demencia- SIDA (motor) requiere los criterios 1, 2a, 3 y 4. El complejo demencia- SIDA (comportamiento) requiere los criterios 1, 2b, 3 y 4.

+ El grado de deterioro debido a la disfunción cognitiva debería ser evaluado de la siguiente manera:

Leve: Deterioro en la ejecución en el trabajo, incluyendo el trabajo en casa, el cual es llamativo de cara a los demás. Incapaz de trabajar en el empleo habitual, aunque es capaz de trabajar en otros empleos menos exigentes. Las actividades de la vida diaria más complicadas no pueden llevarse a cabo. Es capaz de realizar los autocuidados básicos, tales como alimentarse, vestirse y mantener la higiene personal pero están afectadas actividades como el manejo del dinero, ir de compras, emplear el transporte público, conducir un coche o llevar al día otras o la medicación.

Moderado: Incapaz de trabajar, incluyendo el trabajo en casa. Incapaz de funcionar en la vida diaria sin algún tipo de asistencia, incluyendo el vestirse, mantener la higiene personal, ir de compras, manejar dinero y andar, aunque sí es capaz de comunicar sus necesidades básicas.

Severo: Incapaz de llevar a cabo actividad de la vida diaria sin asistencia. Requiere supervisión continua. Incapaz de mantener la higiene personal, ni mismo parcial o absoluto.

Tabla 7: Criterios operativos de la OMS para la demencia asociada al VIH¹¹

- A.** Debe cumplir los criterios generales de demencia de la 10ª revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades y Problemas Sanitarios Relacionados (CIE- 10) con las siguientes modificaciones:
- 1) La pérdida de memoria puede no ser lo suficientemente severa como para impedir las actividades de la vida cotidiana.
 - 2) Puede haber una afectación en el funcionamiento motor verificable en la exploración clínica (marcha anormal, enlentecimiento de los movimientos, incoordinación en los miembros, hiperreflexia, hipertonia, o debilidad) y en la evaluación neuropsicológica. Esta afectación del funcionamiento motor no debe ser causado en su totalidad por mielopatía, neuropatía periférica u otra enfermedad física.
 - 3) La duración mínima de los síntomas requerida es de un mes.
 - 4) La afasia, la agnosia y la apraxia no son frecuentes.
- B.** Debe haber evidencia de laboratorio de infección por VIH-1 sistémica (Test de ELISA con una especificidad del 95% o Western Blot o PCR o cultivo).
- C.** No hay evidencia de la presencia de otra etiología por la historia, el examen físico o las pruebas de laboratorio. Específicamente se debe realizar punción lumbar, TAC y RMN para excluir la presencia de un proceso activo oportunista en el SNC. Es probablemente adecuado la realización de antígeno sérico para criptococo para excluir meningitis criptocócica. Si no se puede disponer de estudios de neuroimagen (TAC, RMN) se debe añadir "posible" al diagnóstico para identificar el nivel de certeza.
-

4.1.3. Prevalencia

Las diferencias en los criterios utilizados para establecer el diagnóstico de esta entidad deben ser tenidas muy en cuenta a la hora de comparar los estudios de prevalencia aparecidos en la literatura. La prevalencia estimada varía enormemente de unos estudios a otros. El trabajo de Navia y cols ¹⁵, basado en un estudio retrospectivo de las historias clínicas a partir de la autopsia de 70 enfermos fallecidos con SIDA referidos a consultas de

neurología, encontró que un tercio de los pacientes padecían demencia en el momento del diagnóstico de SIDA y dos tercios en las fases avanzadas de la enfermedad. Estudios posteriores basados en la utilización de criterios operativos y apoyados en baterías neuropsicológicas^{21, 22}, han estimado una prevalencia bastante menor. Como se ha considerado anteriormente, los primeros trabajos incluían dentro de la etiqueta de demencia otros cuadros neurológicos, mielopatías, alteraciones de la motricidad e incluso alteraciones psiquiátricas²³, por lo que se sobrediagnosticaba de demencia. Entre los trabajos de prevalencia más importantes citaremos el estudio llevado a cabo por la OMS²⁴ en cinco puntos geográficos distintos, (Sao Paulo, Bangkok, Kinshasa, Nairobi y Munich), con pacientes en distintos estadios de la enfermedad encontrando una prevalencia en fases avanzadas en torno al 6% (4.4-6.5), siendo similar en todos los centros salvo en Bangkok donde no se encontró ningún caso (Tabla 8). La baja prevalencia de trastornos cognitivos severos en este último país puede ser debida a que en el sudeste asiático la extensión de la epidemia es un fenómeno muy reciente, por lo que la mayoría de los casos de infección por VIH tienen poco tiempo de evolución. En el estudio del *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS)²⁵ realizado en varones homo y bisexuales con SIDA, la mayoría de raza blanca y con niveles de educación por encima de la media, se concluyó que la cifra de incidencia anual era del 7%.

Tabla 8: Prevalencia de demencia asociada a VIH (Criterios O.M.S.)³⁵

Centro	VIH-	A/VIH+	S/VIH+
Munich - Alemania	0	0	5,4
São Paulo - Brasil	0	0	6,5
Kinshasa - Zaire	0	0	5,9
Nairobi - Kenya	0	0	6,9
Bangkok - Tailandia	0	0	0

VIH- Seropositivos · A/VIH+ Seropositivos asintomáticos · S/VIH+ Seropositivos sintomáticos

En Europa también se han llevado a cabo otros trabajos que aportan información respecto a la epidemiología de los trastornos cognitivos severos en muestras representativas de sujetos con infección por VIH (Tabla 9)^{26, 27, 28, 29}. En un estudio multicéntrico realizado en 17 países la prevalencia global fue del 7.8%, bastante similar a la antes señalada en EEUU. Los factores de riesgo entre la población VIH europea que se relacionaban positivamente con el desarrollo de demencia eran la edad, el sexo femenino y la pertenencia al grupo de riesgo de UDVP²⁷. De mayor significación son los resultados obtenidos a partir del análisis anatomopatológico de una cohorte de pacientes VIH seguidos longitudinalmente con pruebas neuropsicológicas en Edinburgo hasta su fallecimiento²⁸. Mientras que un 15% de los varones homosexuales presentaban encefalitis en la autopsia, la cifra era de un 59% entre aquellos pacientes VIH que habían sido usuarios de drogas por vía intravenosa. Estos datos permiten suponer que la prevalencia de demencia asociada a la infección por VIH pudiera ser mayor en poblaciones como la de nuestro país, en las que los sujetos contrajeron el virus a través del uso de drogas

intravenoso. Además, la incidencia de demencia se incrementa a medida que aumenta la edad de los sujetos. Este es un factor que hay que considerar en las predicciones futuras. La esperanza de vida de los sujetos con el VIH se está incrementando de forma que es posible que también aumente el porcentaje de ellos que desarrollará demencia en un futuro.

Tabla 9: Epidemiología de la demencia de aparición en pacientes infectados por VIH en Europa

Autores	País	Metodología	Prevalencia
<i>Abós y cols.</i> ²⁶	España	Batería neuropsicológica administrada a pacientes con SIDA valorados en un Servicio de Neurología en Barcelona. Pacientes en distintos estadios de la enfermedad.	Demencia presente en el 9% de los pacientes en estadios avanzados.
<i>Chiesi y cols.</i> ²⁷	Europa	Cohorte de 6548 sujetos con SIDA diagnosticados consecutivamente en 17 países europeos en los que se estudió la proporción de casos con complejo demencia SIDA.	Complejo demencia SIDA en el 4.5% de los sujetos en el momento del diagnóstico de SIDA y el 7.8% en el seguimiento
<i>Bell y cols.</i> ²⁸	Inglaterra	Estudio de la prevalencia de encefalitis en autopsias realizadas de manera consecutiva en pacientes fallecidos con SIDA que pertenecían a una cohorte que había sido evaluada prospectivamente con batería neuropsicológica	Encefalitis en el 59% de los UDVP y en el 15% de los varones homosexuales
<i>Castilla y cols.</i> ²⁹	España	Estudio del patrón de enfermedades que han dado lugar al diagnóstico de SIDA a través del Registro Nacional de SIDA	Encefalopatía por VIH en el 4.8% de los casos registrados en 1993

4.1.4. Respuesta al Tratamiento

Poco después de la introducción de la zidovudina en el tratamiento de personas con SIDA, se comenzó a pensar que podía tener un efecto neuroprotector y retrasar, si no prevenir, la aparición de demencia en pacientes en riesgo de desarrollar afectación cognitiva. Este es un fármaco que atraviesa la barrera hematoencefálica y de ahí la sospecha de que pudiese proteger al SNC de la acción del virus. Schmitt y cols³⁰ estudiaron la eficacia y seguridad del AZT en un ensayo doble ciego de 281 pacientes en fase avanzada de la enfermedad, encontrando que los pacientes tratados con AZT en comparación con los tratados con placebo manifestaban una mejora de los rendimientos en pruebas neuropsicológicas a lo largo de un periodo de 16 semanas. A pesar de que este y otros trabajos anteriores³¹ habían demostrado la eficacia del AZT en la atenuación a corto plazo de los síntomas clínicos de la demencia, poco se sabía sobre los efectos a largo plazo del AZT en pacientes con complejo demencia-SIDA moderado o severo. Comenzaron, así, a aparecer grupos de trabajo que trataban de responder a esta cuestión. Tozzi y cols³² encontraron que la zidovudina era efectiva en la mayoría de los pacientes con demencia moderada o severa, sin embargo, el efecto era en algunos casos solo transitorio, encontrándose recaídas y muertes pasados 6 meses de tratamiento. Un estudio realizado en Francia³³ examinó las autopsias de pacientes que morían de SIDA durante un periodo de 10 años. Estos autores concluyeron que el tratamiento con AZT reducía de manera significativa la

infección productiva del cerebro en los pacientes con SIDA, encontrándose también un efecto neuroprotector de la terapia sustitutiva con didanosina (DDI). En este trabajo se sugiere que la incidencia anual de encefalitis asociada al VIH o de leucoencefalopatía asociada al VIH incrementó entre 1982 y 1987, disminuyendo entre 1987 y 1990, años en los que se incrementó el número de pacientes tratados con AZT. Se ha argumentado que la menor incidencia que se ve en los estudios más recientes del complejo demencia SIDA muestra un paralelismo con la introducción del AZT. Sin embargo, como algunos trabajos se han encargado de señalar ²³, el hecho de que un suceso siga a otro no significa que el primero sea la causa del segundo, es decir, el cambio en la incidencia de la demencia puede ser debido, asimismo, al cambio en los criterios para su diagnóstico e incluso a un cambio del virus y de sus manifestaciones .

Nuestro conocimiento de los mecanismos patofisiológicos ha avanzado más allá de caracterizar la demencia simplemente como una encefalitis crónica. Existe en individuos con SIDA y en particular en individuos con demencia, un estado de hiperactivación de los macrófagos en el SNC. El nivel de reproducción del VIH puede ser bajo y a menudo no concuerda con la disfunción neurológica, sugiriéndose que los mecanismos indirectos de afectación o pérdida neuronal son más importantes que la carga viral. Algunos grupos de trabajo han demostrado de un 30% a un 50% de reducción de la densidad neuronal en el SIDA, acompañada de una simplificación sináptica y

una "poda" dendrítica. Las hipótesis actuales de afectación neuronal proponen mecanismos de muerte neuronal a través una cantidad excesiva de calcio intracelular disparada por la activación del glutamato o a través de otros mecanismos, que implican la acción de citoquinas pro-inflamatorias o proteínas virales. Los avances en el conocimiento de estos mecanismos han conducido a ciertos intentos de bloquear estas alteraciones patofisiológicas terapéuticamente mediante bloqueantes de las citoquinas, antagonistas de la cadena de calcio y antioxidantes. Los resultados de estos ensayos están todavía en un estadio preliminar, sugiriéndose que la terapia de combinación con antiretrovirales y terapias neuroprotectoras puede ser la dirección futura del tratamiento de la demencia VIH ³⁴.

4.2. Trastorno menor cognitivo motor

4.2.1. Presentación clínica

Esta entidad incluye aquellos cuadros en los que el paciente presenta una afectación cognitiva que no tiene los niveles de severidad que se alcanza en los pacientes con demencia. Los síntomas y signos, así como las anomalías detectadas en las pruebas neuropsicológicas, son cualitativamente similares a las anteriormente descritas para la demencia asociada a la infección por VIH, si bien son cuantitativamente menos severas. La diferencia fundamental entre ambas entidades estriba en el grado en que

las alteraciones cognitivas determinan un impacto en las actividades en la vida cotidiana del sujeto. Los pacientes pueden presentar tendencia al olvido, enlentecimiento en el pensamiento, dificultades para concentrarse, torpeza en la marcha y en los movimientos y disminución de sus intereses. Su diagnóstico en pacientes con abuso de sustancias requiere tener en cuenta que las quejas subjetivas respecto al funcionamiento cognitivo y las alteraciones en las pruebas neuropsicológicas pueden estar vinculadas al uso de tóxicos.

A continuación, se presentan en la Tabla 10 los criterios diagnósticos propuestos por la ANA. Los criterios de la OMS no se exponen puesto que son los mismos que los de la ANA.

Tabla 10: Criterios de la ANA para el diagnóstico del trastorno menor cognitivo-motor

Probable (debe cumplir lo siguiente):

1. Al menos uno de los siguientes síntomas adquiridos cognitivos, motores o comportamentales (presente al menos durante 1 mes), probado a partir de una historia fiable (cuando sea posible de un informante):
 - A. Dificultades de atención o concentración.
 - B. Lentitud mental
 - C. Memoria deteriorada
 - D. Movimientos lentos
 - E. Dificultades de coordinación.
 - F. Cambio en la personalidad, o irritabilidad, o labilidad emocional.
2. El trastorno cognitivo/ motor es probado mediante un examen clínico neurológico, o pruebas neuropsicológicas (por ejemplo, velocidad motora fina, destreza manual, habilidades perceptivo-motoras, atención/ concentración, velocidad de procesamiento de la información, abstracción/ razonamiento, habilidades visuo-espaciales, memoria/aprendizaje, o habla/ lenguaje).
3. Los problemas derivados de los trastornos cognitivo/motor/comportamentales (ver nº 1) causan un deterioro leve laboral y de las actividades de la vida diaria *(comprobable empíricamente o por información de un informante clave).
4. No se reúnen criterios suficientes para el diagnóstico del complejo demencia- SIDA o mielopatía asociada al VIH- 1.
5. No existe evidencia de otra causa, incluyendo una infección oportunista activa de SNC o tumor, o una enfermedad sistémica severa determinada por una historia apropiada, un examen físico o un examen de laboratorio y radiológico, (por ejemplo, punción lumbar, neuroimagen). Los rasgos anteriores no deberían ser atribuidos únicamente a los efectos del uso de alcohol o sustancias, síndrome de abstinencia a sustancias agudo o crónico, trastorno adaptativo u otro trastorno psiquiátrico.

Posible (debe cumplir lo siguiente):

1. Está presente otra causa potencial (debe cumplir lo siguiente):
 - A. Como arriba (ver Probable) nº 1, 2, y 3
 - B. Está presente otra causa potencial, por lo que la causa de los trastornos cognitivos, motores o comportamentales no es segura.
2. Evaluación clínica incompleta (debe cumplir lo siguiente):
 - A. Como arriba (ver Probable) nº 1, 2, y 3.
 - B. La causa no puede determinarse (no se han llevado a cabo los exámenes de laboratorio o radiológicos pertinentes).

* Capaz de llevar a cabo todas excepto los aspectos más exigentes de las actividades de la vida diaria. La ejecución en el trabajo está levemente deteriorada, pero es capaz de mantener el empleo habitual; las actividades sociales pueden estar levemente deterioradas pero la persona no es dependiente de los demás. Puede alimentarse, vestirse y mantener la higiene personal, manejar dinero, ir de compras, utilizar el transporte público, o conducir un coche, pero las tareas diarias más complejas, tales como llevar al día las citas o la medicación pueden estar ocasionalmente deterioradas.

4.2.2. Prevalencia

La prevalencia de este cuadro clínico ha sido poco estudiada de forma que solo se dispone de cifras obtenidas en una cohorte de varones homosexuales y bisexuales estudiada en San Diego (EEUU)³⁵. Utilizando los criterios de la ANA para esta entidad¹⁸, entre aquellos sujetos que estaban en el estadio A la prevalencia era de un 5%, mientras que en los estadios B y C estaba cercana al 30%. No se disponen de cifras de prevalencia respecto a sujetos con VIH con otras conductas de riesgo ni en otras áreas geográficas.

4.2.3. Respuesta al tratamiento

El tratamiento efectivo de las alteraciones cognitivas asociadas al VIH se ha convertido actualmente en un campo prioritario de investigación, si bien difícil, puesto que no se sabe si estas alteraciones progresan de manera invariable hacia cuadros más severos de afectación como puede ser la demencia. Así, cuando se prueba el efecto de un fármaco en la función cognitiva de sujetos con alteración cognitiva no se sabe si la mejoría se debe al efecto del fármaco o a otra condición. Recientemente se ha estudiado el efecto terapéutico del Péptido T administrado por vía nasal en los sujetos con disfunción cognitiva³⁶. Este trabajo no pudo demostrar que el Péptido T fuese eficaz en la mejoría del estado cognitivo de la muestra tomada globalmente. Sin embargo, el análisis por subgrupos mostró que este agente era más eficaz

en aquellos pacientes con progresión de la enfermedad menos avanzada y deterioro cognitivo.

4.3. Afectación neuropsicológica en fases tempranas de la enfermedad

Poco después del reconocimiento de los cuadros clínicos de afectación cognitiva, se planteó la posibilidad de que en los estadios asintomáticos de la enfermedad hubiese deterioro neuropsicológico, que fuera predictor de una progresión posterior a otros cuadros clínicos de afectación cognitiva. Son muchos los trabajos que han abordado esta cuestión, sin embargo, los resultados de las distintas investigaciones han resultado contradictorios. Mientras algunos trabajos han encontrado diferencias en el funcionamiento neuropsicológico de sujetos seropositivos asintomáticos en comparación con sujetos controles, otros empleando una metodología similar no han podido demostrar deterioro en sujetos asintomáticos en ausencia de inmunodepresión. En el documento de consenso llevado a cabo por la OMS en 1990¹¹ se concluye que la mayoría de los sujetos en estadios II y III de la infección no tienen peores rendimientos neuropsicológicos que los sujetos controles. Así mismo, dicen que existe una minoría con afectación cognitiva, pero que ésta es subclínica y no conlleva necesariamente afectación de las actividades de la vida diaria. Finalmente, llaman la atención sobre la no existencia de pruebas de que esos déficits cognitivos evolucionen hacia un cuadro más grave de

demencia. Además, sugieren otros cofactores que pueden ser responsables de esa afectación cognitiva como son el uso de tóxicos, los antecedentes de TCE, la sintomatología psiquiátrica o la medicación prescrita.

El propósito de este capítulo es realizar una revisión de los trabajos que han abordado esta cuestión desde los comienzos hasta la actualidad, así como analizar cuales son los problemas metodológicos que ocasionan la falta de consenso en este ámbito.

4.3.1. Trabajos transversales y longitudinales

En las tablas 11y 12 se presentan los principales trabajos que han evaluado desde el punto de vista neuropsicológico pacientes seropositivos en estadios tempranos de la infección por VIH. La lectura inicial de estas tablas resulta desalentadora por la existencia de resultados dispares entre los diferentes trabajos. Un segundo acercamiento y una lectura detallada de estos trabajos, hace que nos formemos otra opinión: los resultados son diferentes, pero la metodología empleada también lo es. Existen diferencias importantes entre los trabajos en aspectos tales como el número de sujetos evaluados, número de pruebas utilizadas y sujetos que pertenecen a diferentes grupos de riesgo. Estas son solo algunas de las muchas variables que pueden estar influyendo en los resultados. Otros aspectos importantes son: criterios de deterioro empleados, pruebas estadísticas utilizadas, vía de selección de los

sujetos que componen la muestra, características de los sujetos etc. Con toda esta variabilidad no es rara la disparidad de resultados, lo contrario resultaría sorprendente. En el siguiente apartado entraremos a detallar cuales son estos problemas metodológicos anteriormente esbozados. Algunos de los problemas serán tan solo comentados de manera muy breve, ya que serán descritos con mayor detalle en el apartado 6 de esta tesis, en el capítulo de cofactores de afectación cognitiva.

Tabla 11: Estudios transversales que evalúan deterioro cognitivo en sujetos VIH+ asintomáticos.

Primer Autor	Año	Grupo de riesgo	N		Nº de pruebas	Deterioro	Porcentaje de deterioro VIH+/ control
			VIH+	VIH-			
Grant ³⁷	1987	Homo/ bisexual	16	11	9	Si	44/ 9
Silberstein ³⁸	1987	UDVP	211	---	6	Si	33/ ---
Poutlainen ³⁹	1988	Homo/ bisexual	7	10	8	Si	NA
Saykin ⁴⁰	1988	Homo/ bisexual	18	26	19	Si	50/ 8
Tross ⁴¹	1988	Homo/ bisexual	16	20	12	Si	12/ 0
Goethe ⁴²	1989	Desconocido	83	18	6	No	9/ ?
Came ⁴³	1989	Homo/ bisexual	20	13	9	Si	10/ 0
Perry ⁴⁴	1988	Homo/ bisexual	20	20	14	Si	50/ 15
Janssen ⁴⁵	1989	Homo/ bisexual	74	157	6	No	12/ 12
McArthur ⁴⁶	1989	Homo/ bisexual	270	193	6 12+	No	14/ 15
			68	39			
Perdices ⁴⁷	1989	Homo/ bisexual	20	23	3	No	NA
Naber ⁴⁸	1989	Mixto	100	100	8	Si	29/ ---
Clifford ⁴⁹	1990	Desconocido	33	50	12	No	40/ 42
Wilkie ⁵⁰	1990	Homo/ bisexual	45	13	6	Si	43/ 8
Miller ⁵¹	1990	Homo/ bisexual	727	769	7	No	6/ 4
McKegney ⁵²	1990	UDVP	83	137	6	Si	NA
Levin ⁵³	1990	Mixto	20	7	7	No	NA
Gibbs ⁵⁴	1990	Homo/ bisexual	20	20	6	No	NA
Wilkins ⁵⁵	1990	Mixto	28	---	20	No	22/ ---
Franzblau ⁵⁶	1991	Homo/ bisexual	30	13	8	No	NA
Krikorian ⁵⁷	1991	Homo/ bisexual	16	14	7	No	NA
Miller ⁵⁸	1991	Homo/ bisexual	439	507	7	No	16/ 14
Sinforiani ⁵⁹	1991	Homo/ bisexual	41	41	9	No	NA
Royal ⁶⁰	1991	UDVP	109	51	6	No	45/ 38
Kokkevi ⁶¹	1991	Hemofilia	46	29	6	No	NA
Lunn ⁶²	1991	Homo/ bisexual	20	20	9	Si	35/ 20
Reinvang ⁶³	1991	Mixto	17	*	10	No	0/ NA
Stern ⁶⁴	1991	Homo/ bisexual	49	84	18	Si	NA
McAllister ⁶⁵	1992	Homo/ bisexual	80	32	16	No	29/ 22
Martin ⁶⁶	1992	Homo/ bisexual	10	13	2	Si	NA
Stern ⁶⁷	1992	Homo/ bisexual	34	43	15	Si**	NA
Brown ⁶⁸	1992	Desconocido	42	20	?	Si	36/ 0
Perdices ⁶⁹	1992	Desconocido	78	34	?	No	NA
Nance ⁷⁰	1992	Homo/ bisexual	14	16	?	No	NA
Handelsman ⁷¹	1992	UDVP	13	23	12	Si	NA
Collier ⁷²	1992	Homo/ bisexual	77	44	13	Si	NA
Karlson ⁷³	1992	Mixto	24	27	11	Si	NA
Bornstein ⁷⁴	1992	Homo/ bisexual	131	74	22	Si	9/ 5
Egan ⁷⁵	1992	UDVP	125	27	12	No	NA
Marder ⁷⁶	1992	UDVP	122	99	14	Si	NA
Wilkie ⁷⁷	1992	Homo/ bisexual	56	37	17	Si	NA
Abos ⁷⁸	1992	Mixto	19	18	14	No	9/ ?
Dunlop ⁷⁹	1992	Desconocido	15	15	5	Si	47/ NA
Grassi ⁸⁰	1993	UDVP	12	19	WAIS	No	NA
Villa ⁸¹	1993	Mixto	33	26	17	Si	30/ 8
Poutlainen ⁸²	1993	Contacto sexual	52	34	18	Si	NA
Satz ⁸³	1993	Homo/bisexual	888	885	5	Si	---
Maj ⁸⁴	1994	Mixto	304	353	9	Si	7/ 2
Sahakian ⁸⁵	1995	Contacto sexual	22	18	10	Si	NA
Stout ⁸⁶	1995	Contacto sexual	70	38	3	Si	NA
Stern ⁸⁷	1996	Homo/ bisexual	75	50	10	Si	27/ 14
Rodríguez ⁸⁸	1997	UDVP	10	10	17	Si	NA
Starace ⁸⁹	1998	UDVP	75	97	5	Si	23/ 8
Carson ⁹⁰	1998	Contacto sexual	77	138	3	No	NA

NA No Aplicable (estos trabajos en su mayoría realizan solo análisis de las diferencias entre los grupos)

* Se comparan las puntuaciones individuales con los datos normativos de la población general

** Encuentran afectación sólo en la habilidad motora

*** 38% de los sujetos VIH+ con menos de 12 años de educación mostraban deterioro cognitivo

Tabla 12: Estudios de tipo longitudinal que evalúan deterioro cognitivo en sujetos asintomáticos

Primer autor	Año	Grupo de Riesgo	VIH+	N VIH-	Número de pruebas	Deterioro	Seguimiento
<i>Selnes</i> ²³	1990	Homo/ bisexual	238	170	5	No	4 visitas en intervalos de 6 meses
<i>McKegney</i> ²¹	1990	UDVP	46	45	6	Si	2 visitas con un intervalo medio entre ellas de 7 4 meses
<i>Franzblau</i> ²⁴	1991	Homo/ bisexual	7	7	7	No	2 visitas con un intervalo medio entre ellas de 4 5 meses
<i>Sinforiani</i> ²⁴	1991	Homo/ bisexual	41	41	9	No	2 visitas con un intervalo medio entre ellas de 16 2 meses
<i>Saykin</i> ²⁶	1992	Homo/ bisexual	35	35	18	No	Seguimiento a los 12 meses
<i>Martin</i> ²¹	1992	Mixto	37	33	12	No, excepto en una prueba de tiempo de reacción	4 visitas, cada 6 meses
<i>Selnes</i> ²²	1992	UDVP	69	37	6	No	3 visitas seguimiento a los 6 y 12 meses
<i>Karlsen</i> ²¹	1990	Mixto	36 en V1 y V2, 19 en V3 y 13 en V4	—	17	No	4 visitas (V) tiempo medio desde V1: V2, 9 9 meses, V3, 15 6 meses, V4, 26 1 meses
<i>Bornstein</i> ²⁴	1993	Homo/ bisexual	69	52	17	Si	2 visitas seguimiento a los 12 meses
<i>Silberstein</i> ²⁴	1993	UDVP	19	81	6	Si	2 visitas, con una media entre ellas de 45 meses
<i>Burgess</i> ²⁴	1994	Homo/ bisexual	14	41	14	No	2 visitas seguimiento a los 12 meses
<i>Villa</i> ²⁷	1996	Contacto sexual	35	32	18	Si	2 visitas seguimiento de 12 a 18 meses después de la evaluación transversal
<i>Poutialnen</i> ²⁸	1995	Contacto sexual	24	35	17	No	2 visitas seguimiento a los 12 meses
<i>Selnes</i> ²⁸	1997	UDVP	7	49	6	No	Visitas regulares cada 6 meses por un periodo aproximado de 32 meses

4.3.2. Aspectos metodológicos

4.3.2.1. Modo de infección

Los primeros trabajos aparecidos en la literatura anglosajona, que abordaban el problema de la posible afectación neuropsicológica en pacientes seropositivos en estadios tempranos de la infección, evaluaban sujetos que habían contraído la infección a través de las relaciones sexuales de tipo homosexual. Parece claro que los resultados obtenidos en este tipo de muestras, aunque valiosos, no podían generalizarse a otro tipo de poblaciones, como es la población de UDVP, población que en general, tiene un nivel educativo mucho menor y que además, puede tener otras características que le predisponen a desarrollar afectación cognitiva. Muchos autores comenzaron también a evaluar sujetos que habían contraído la infección por prácticas de riesgo asociadas con el consumo de drogas por vía endovenosa. Esta población no había sido estudiada o lo había sido en menor grado, debido a sus características peculiares y a que el seguimiento de estos sujetos resultaba más difícil. A pesar del interés que se mostró por evaluar otras poblaciones de riesgo, existen todavía grupos poco estudiados desde un criterio neuropsicológico, como es el grupo de mujeres heterosexuales o mujeres UDVP.

4.3.2.2. La batería de pruebas neuropsicológicas utilizada

Otro aspecto que puede provocar confusión es el de las pruebas utilizadas. Se han utilizado infinidad de pruebas, muchas provenientes de la neuropsicología clásica y desarrolladas en otros marcos de afectación cerebral con diferentes etiologías y otras recogidas de los paradigmas de la psicología experimental, como son las pruebas computadorizadas de tiempos de reacción. Los primeros trabajos utilizaron una amplia gama de pruebas neuropsicológicas. La experimentación de estas pruebas, junto con la concepción de la afectación cognitiva asociada al VIH-1 como afectación de tipo subcortical, introdujo la adopción de pruebas más específicas. Se descartaron las pruebas clásicas de evaluación de afectación de tipo cortical y se adoptaron pruebas que valoraban atención sostenida, atención dividida, velocidad de procesamiento de la información, habilidad motora y psicomotora, y fluidez verbal. Poco después el *National Institute of Mental Health (NIMH)*¹⁰⁰, después de una reunión de expertos en Rockville (Maryland), elaboró lo que ellos consideraron una batería sensible para la detección de afectación neuropsicológica asociada a la infección, con dos versiones, una larga de una duración de administración aproximada de 7 horas y una más corta de hora y media. En el número de pruebas administradas se encuentra una de las claves para comprender las diferencias entre las investigaciones. En una revisión realizada por White y su equipo¹⁰¹, el grupo de trabajo del *San Diego HIV*

Neurobehavioral Reserch Center (HNRC), hallaron que la mayoría de los trabajos que utilizaban baterías largas obtenían resultados positivos, (encontraban diferencias entre sujetos seropositivos y seronegativos controles), los que utilizaban baterías cortas negativos, y los que utilizaban baterías neuropsicológicas de tamaño medio, resultados no concluyentes.

4.3.2.3. Aspectos relacionados con la muestra

En la tabla 11 puede verse que el "n" de la muestra varía entre los diferentes estudios, con un rango que va desde 7 sujetos en el grupo de VIH+ asintomáticos hasta 888, y lo mismo ocurre en el grupo control. La utilización de muchas pruebas en un grupo pequeño de sujetos puede hacer que se encuentren diferencias entre los grupos en alguna de las pruebas, y que esas diferencias sean obtenidas por azar. Newman y su equipo¹⁰² realizaron un metaanálisis sobre afectación cognitiva en estadios asintomáticos de la enfermedad por VIH, siendo uno de sus hallazgos más importantes la relación encontrada entre la Odds Ratio (OR) y el tamaño del grupo experimental. Los trabajos con menos de 80 sujetos mostraban OR con un rango muy variable que ascendía hasta 12.8. En los trabajos con más de 80 sujetos, que además ofrecían una definición general de deterioro, la OR estaba cerca de la unidad, por lo que los autores concluyeron la necesidad de utilizar muestras grandes de no menos de 100 sujetos.

Tan importante como contar con una muestra lo suficientemente amplia, es la selección de los sujetos que la componen. Los sujetos seropositivos han sido "captados" a través de múltiples vías, desde los referidos a consulta neurológica por su médico de atención primaria, hasta el "word of mouth", anuncios en la prensa etc., siendo pocos los trabajos que han evaluado "non selected" pacientes referidos de manera consecutiva a evaluación neuropsicológica. Otro problema tiene su origen en la selección del grupo control, que ha de ser lo más parecido posible al grupo de pacientes seropositivos, sobre todo, en aquellas variables que parece pueden afectar los resultados, como son la edad, nivel educativo, consumo de tóxicos, etc.

4.3.2.4. Método utilizado en el análisis estadístico de los datos

Un aspecto que limita en gran medida la comparabilidad de los resultados obtenidos por los diferentes trabajos es la definición de deterioro que proponen los distintos investigadores. Muchos trabajos utilizan el criterio de 2 desviaciones estándar (DS) por debajo de la puntuación media del grupo control en dos o más pruebas, pero no hay que obviar que otros tantos trabajos utilizan un criterio de 1.5 DS e incluso 1DS. Además, el número de áreas del funcionamiento cognitivo, así como el número de pruebas dentro de un área que se requiere estén afectadas para hablar de deterioro cognitivo, varía de unos trabajos a otros. Solo se necesita probar la gran cantidad de posibilidades que se siguen de la combinación de estos criterios, para darse cuenta de la

dificultad que se añade al estudio de esta cuestión. Se ha cuestionado, asimismo, el rigor estadístico de los trabajos, encontrándose fallos en la utilización de las pruebas estadísticas adecuadas. Egan¹⁰³ sugirió ciertas vías para un correcto análisis de los datos: especificar a priori las hipótesis de trabajo, corregir por el número de comparaciones y utilizar pruebas a posteriori para clarificar los resultados.

Por otro lado, se ha argumentado que la búsqueda de un patrón unitario de déficits neuropsicológicos puede no ser correcto, ya que no reconocería la potencial existencia de subtipos de deterioro cognitivo relacionado con el VIH. Es decir, puede que existan subgrupos significativos con diferentes patrones de ejecución neuropsicológica, pero que estos patrones se vean oscurecidos y no se detecten al considerar la puntuación media del grupo como un todo. Van Gorp y su equipo¹⁰⁴ realizaron un análisis de "clusters" de los rendimientos de sujetos seropositivos, (tanto en fases asintomáticas como sintomáticas de la infección), con el propósito de determinar si se podían identificar a partir de un acercamiento de clasificación multivariable y un muestra amplia de sujetos seropositivos, subtipos de deterioro cognitivo. En este trabajo se identificaron tres subgrupos de acuerdo a sus rendimientos en las pruebas neuropsicológicas:

- Sujetos con rendimientos normales en las pruebas neuropsicológicas.
- Sujetos deprimidos con enlentecimiento psicomotor y empobrecimiento de la memoria verbal. Este patrón de deterioro es similar a las descripciones clínicas de las alteraciones del estado mental que se observan en la demencia subcortical¹⁰⁵.
- Sujetos con deterioro cognitivo y motor, y afecto normal. Los sujetos que componen este grupo tienen los peores rendimientos en habilidades visuoespaciales y verbales, con una posición intermedia respecto a los otros dos grupos en pruebas de velocidad psicomotora y memoria verbal. Los autores especularon que este patrón de deterioro podría corresponder a los cambios difusos (no focales) del SNC secundarios a la infección por VIH.

5. Métodos de exploración de la afectación neurológica en la infección por VIH

La detección temprana de la afectación cognitiva y de la implicación neurológica en los pacientes seropositivos ha surgido como un punto importante dentro de la investigación sobre el VIH/SIDA. La presencia de deterioro cognitivo en estos pacientes, incluso en estadios tempranos de la enfermedad, se ha asociado a un riesgo de muerte incrementada¹⁰⁶, así como a incapacitación en el trabajo¹⁰⁷. Además, dado que existen pruebas del efecto neuroprotector de algunos agentes terapéuticos, resulta importante detectar signos tempranos de deterioro en un paciente seropositivo con el propósito de prevenir mayor afectación.

5.1. Técnicas de Neuroimagen

Las técnicas de neuroimagen se han utilizado solas o en combinación con la exploración neuropsicológica para detectar signos tempranos de afectación, así como para definir las áreas cerebrales que resultan afectadas. Los resultados de la investigación indican que la tomografía axial computadorizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) pueden utilizarse con pacientes que muestran signos y síntomas neurológicos con el propósito de excluir infecciones oportunistas y tumores cerebrales, cuya presentación clínica puede asemejarse al complejo demencia asociado al VIH, así como para

revelar patrones de implicación neurológica típicamente asociados con este cuadro. Si los resultados son negativos o no diagnósticos, se han de utilizar técnicas como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computadorizada por emisión de fotón único (SPECT), las cuales son más sensibles para revelar los signos tempranos del complejo demencia-SIDA en la fase de alteraciones funcionales a nivel cerebral¹⁰⁸. En la Tabla 13, se muestran algunas técnicas de neuroimagen junto con el tipo de alteraciones cerebrales que permiten detectar.

Tabla 13: Técnicas de Neuroimagen empleadas en pacientes con infección por VIH

Técnica	Alteraciones cerebrales detectadas
TAC	Atrofia cerebral
RM	Atrofia cerebral Lesiones de la sustancia blanca
PET	En fases tempranas, hipermetabolismo en los ganglios basales y tálamo A medida que progresa la enfermedad, hipometabolismo cortical y subcortical
SPECT	Defectos de perfusión cortical, con implicación de los lóbulos frontales

5.2. Exploración neuropsicológica de la afectación cognitiva asociada al VIH

Las pruebas neuropsicológicas han demostrado ser sensibles en la detección del deterioro neurocognitivo leve que puede aparecer de manera temprana en el curso de la infección por VIH. Se ha de tener en mente, sin embargo, que los déficits subclínicos de carácter leve pueden ser poco específicos, es decir, podrían deberse a un TCE anterior, a trastornos del aprendizaje, a la medicación actual o al uso de sustancias tóxicas. Estos déficits cognitivos de carácter leve pueden tener menor significación clínica en dos sentidos:

- Pueden o no predecir una evolución posterior a déficits más severos.
- Aunque estos déficits neuropsicológicos pueden interferir con las actividades de la vida diaria, por ejemplo con el trabajo, el impacto en el funcionamiento social de estos déficits es menos claro.

A pesar de esto, la evaluación neuropsicológica es un instrumento valioso para detectar afectación cognitiva, mas, cuando se ha demostrado que las quejas subjetivas de los pacientes en cuanto a su funcionamiento cognitivo, no correlacionan bien con la afectación cognitiva objetiva que muestra el paciente.

5.2.1. Áreas cognitivas evaluadas

a) Atención y Concentración

La atención se ha definido como la direccionalidad y selectividad de los procesos mentales, la base sobre la cual se organizan. Es un proceso que mantiene estrecha vigilancia sobre el curso preciso y organizado de la actividad mental. La atención puede dividirse en atención simple o básica, concentración centrada o sostenida y atención dividida. Solo los pacientes dementes, con delirium, o enfermedad física grave tienen un deterioro marcado de la atención básica. Los pacientes VIH+ pueden mostrar afectación en pruebas que requieren de atención sostenida (pruebas de cancelación de letras) o de atención dividida (prueba del Trazo B). Krikorian y su equipo ⁵⁶ encontraron que lo fundamental en pacientes con SIDA que muestran deterioro es el déficit atencional. Sugieren que esta afectación es similar a aquella que ocurre en otros síndromes cognitivos como los trastornos idiopáticos de la atención o la lesión cerebral leve, implicando estructuras cerebrales prefrontales y subcorticales. De esta manera, proponen la medicación psicoestimulante en el tratamiento de esta afectación cognitiva.

b) Aprendizaje verbal y memoria

Los sujetos seropositivos, incluso en estadios asintomáticos, suelen tener quejas de problemas de memoria. Se ha comprobado que estas quejas correlacionan más con el estado afectivo del paciente que con una afectación mnésica objetiva¹⁰⁹. Los pacientes VIH+ pueden mostrar dificultades en el recuerdo libre de una lista de palabras, sin embargo, la memoria de reconocimiento está preservada. Son muchos los trabajos que han encontrado dificultades en tareas de memoria verbal tanto en estadios sintomáticos^{45, 61, 80}, como asintomáticos de la enfermedad^{61, 87, 97}. Algunos trabajos han hallado también afectación en pruebas de memoria visual^{71, 76}.

c) Lenguaje

Los pacientes VIH+ no suelen presentar alteraciones afásicas del habla y si las presentan debe sospecharse infección oportunista o neoplasia del SNC. Pese a la ausencia de afasia, algunas pruebas relacionadas con el habla pueden estar alteradas como es la prueba de fluidez verbal⁸⁷. No se ha establecido todavía si un menor rendimiento en esta prueba refleja alteración del habla, deterioro de la recuperación semántica o retardo cognoscitivo (bradifrenia).

d) Aptitudes visuoespaciales y visuoconstructivas

Las pruebas visuoespaciales no suelen estar afectadas en los sujetos VIH+; sin embargo, como suelen ser cronometradas, los pacientes pueden tener puntajes inferiores a los esperados debido a retardo psicomotor. Ha habido trabajos que han encontrado afectación en pruebas visuoconstructivas, en las que además del componente espacial entra en juego un componente motor para su realización ^{39, 64}.

e) Velocidad psicomotora y del procesamiento de la información

El retardo psicomotor es la característica cardinal de la demencia debida a VIH. La utilización del término psicomotor implica que el retardo afecta a la velocidad motora y cognoscitiva, y se manifiesta en las pruebas que vinculan pensamiento y acción. Una de las pruebas de "lápiz y papel" más utilizadas por su rapidez de administración y su sensibilidad al enlentecimiento psicomotor es la prueba de Clave Numérica del WAIS. Se ha descrito afectación en esta prueba tanto en sujetos seropositivos sintomáticos ^{39, 43, 45, 61, 64} como asintomáticos ^{87, 97}. Otros han medido la velocidad psicomotora mediante el uso de pruebas computadorizadas de tiempo de reacción, sugiriéndose que estas pruebas pueden ser más sensibles que las tradicionales en la detección de afectación temprana ^{50, 65, 72, 77}.

f) Función motora

Tanto la prueba de Golpeteo, como el Grooved Pegboard han sido utilizadas en la evaluación del funcionamiento motor de sujetos VIH+ en diferentes estadios de enfermedad. Stern y su equipo ⁶⁸ encontraron afectación en estas dos pruebas en sujetos seropositivos en fases tempranas de la enfermedad.

5.2.2. Baterías extensas

En Abril de 1989, el Instituto de Salud Mental de EEUU ¹⁰⁰ organizó una reunión de expertos, cuyo propósito más importante era el diseño de una batería de pruebas neuropsicológicas adecuada para la temprana detección del Complejo Demencia-SIDA y otras complicaciones neurológicas que pueden ocurrir en pacientes seropositivos asintomáticos. Los participantes en esta reunión llegaron a una serie de conclusiones:

1. Para asegurar la sensibilidad de la batería se han de utilizar un amplio abanico de pruebas, con una duración de administración de 7-9 horas.
2. Si no es posible la administración de una batería tan larga, los participantes recomiendan la adopción de una batería breve, con una duración media de administración de una a dos horas.

3. Se han de utilizar pruebas estandarizadas bien conocidas, así como pruebas provenientes de la Psicología Cognitiva de tipo más experimental.
4. Se ha de poner especial énfasis en evaluar aquellas funciones en las que hay mayor probabilidad de implicación. La literatura neuropatológica y radiológica ha sugerido que el VIH afecta a la sustancia blanca y núcleos subcorticales. Por ello, en la evaluación neuropsicológica deberían tener importancia las pruebas que valoran déficits atencionales y del procesamiento de la información, ya que se ha visto que estos déficits se asocian con las demencias de tipo subcortical como la enfermedad de Huntington o la parálisis supranuclear progresiva.
5. Los participantes de este grupo están de acuerdo en que los déficits cognitivos en pacientes en estadios II y III de la enfermedad son muy variables, por lo que recomiendan evaluar el grado de deterioro de cada perfil cognitivo individual. De lo contrario, esta variabilidad se vería oscurecida. En efecto, si solo un 25-40% muestran deterioro en áreas específicas del funcionamiento cognitivo, la media del grupo y la comparación con la media del grupo control podría enmascarar la presencia de afectación cognitiva en un individuo en concreto.
6. Se debe incorporar una evaluación de la sintomatología ansiosa y depresiva.

La batería que estos autores recomiendan, con una duración de administración aproximada de 7-9 horas se presenta en la Tabla 14. Las pruebas que están marcadas con un asterisco son las que este grupo de trabajo recomienda incluir en la batería breve. No nos detendremos en la descripción de estas pruebas, ya que en el capítulo dedicado a los instrumentos en esta tesis se presentan con detalle la mayor parte de ellas.

Tabla 14: Áreas del funcionamiento neuropsicológico y pruebas recomendadas por el NIMH para su evaluación

A. INTELIGENCIA PREMÓRBIDA

1. Vocabulario (WAIS- R) *
2. Test Nacional de Lectura para Adultos Revisado (NART)

B. ATENCIÓN

1. Dígitos (WMS- R)
2. Fijación Visual (WMS- R)
3. Test de seguir una pista (VST) *

C. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

1. Prueba de búsqueda de Sternberg
2. Tiempo de Reacción Simple y de Elección
3. Test de Adición Seriado Auditiva Secuenciada (PASAT) *

D. MEMORIA

1. Prueba de Aprendizaje Verbal de California (CVLT) *
2. Prueba de Memoria de Trabajo
3. Prueba de Reproducción Visual Modificada (WMS)

E. ABSTRACCIÓN

1. Prueba de Categorías
2. Prueba del Trazo A y B

F. LENGUAJE

1. Prueba de Denominación de Bostón
2. Prueba de Fluidez de Letras y Categorías

G. AREA VISUOESPACIAL

1. *Embedded Figures Test*
2. *Money's Standardized Road- Map Test of Direction Sense*
3. Sustitución Dígito- Símbolo

H. HABILIDADES CONSTRUCTIVAS

1. Cubos (WAIS- R)
2. Test de Ejecución Tactil

I. HABILIDADES MOTORAS

1. *Grooved Pegboard*
2. Prueba de Golpeteo
3. *Grip Strength*

J. EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA

1. *Diagnostic Interview Schedule (DIS)*
 2. Escala de Depresión de Hamilton *
 3. Escala de Ansiedad de Estado- Rasgo *
 4. Exámen del Estado Mental (Mini- Mental State Examination MMSE)
-

5.2. 3. Baterías de cribado

Muchas veces la administración de baterías extensas como la descrita en el apartado anterior, queda fuera de las posibilidades de la práctica clínica habitual. Es por ello, que en el ámbito de la práctica clínica se han desarrollado instrumentos de cribado (screening) para la valoración del funcionamiento cognitivo. Un ejemplo de ellos es el *Mini Mental State Examination (MMSE)* de Folstein ¹¹⁰, ampliamente difundido en la práctica clínica asistencial y en la epidemiología de campo. Su aplicación en un amplio rango de patologías permite valorar de forma sencilla, objetiva, rápida y fiable el funcionamiento cognitivo, constituyendo un instrumento útil en el diagnóstico y en el seguimiento evolutivo. Sin embargo, esta prueba tiene un valor limitado cuando se trata de valorar una afectación cognitiva incipiente y arroja un elevado número de falsos negativos en sujetos con déficits limitados, por lo que no constituye el instrumento adecuado para la evaluación de pacientes con infección por VIH.

El desarrollo de instrumentos que permitan la identificación rápida de la demencia asociada a la infección por VIH- 1, sobre todo en sus estadios iniciales, es una de las áreas preferentes de investigación dentro de las manifestaciones neuropsiquiátricas del VIH. Son varios los grupos de trabajo que se han planteado el desarrollo de instrumentos específicos de cribado para la detección del deterioro cognitivo relacionado con la infección por VIH. En el

diseño de estos instrumentos se deben incorporar pruebas que evalúen las dimensiones del funcionamiento neuropsicológico que están afectadas en los pacientes con demencia asociada al VIH en sus estadios iniciales: la capacidad de concentración, la memoria y la ejecución psicomotora. A continuación se describen algunos instrumentos que siguen estas directrices distinguiendo entre aquellos que se pueden administrar con lápiz y papel a la cabecera de la cama del paciente (Tabla 15) y aquellos instrumentos computadorizados (Tabla 16).

Pruebas de "lápiz y papel"

Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth : Su capacidad para el cribado de pacientes con deterioro cognitivo vinculado con el VIH se llevó a cabo sobre una muestra de 67 sujetos, que incluía pacientes seropositivos físicamente asintomáticos y un grupo control¹¹¹. En la sección de copia, los VIH positivos obtuvieron resultados significativamente peores. Su utilidad en este ámbito se ve condicionada por lo reducido de las diferencias observadas y porque en la reproducción de la imagen por el recuerdo no se apreciaron diferencias. Estos autores, sin embargo, administraron primero la parte de memoria y luego la de copia de la figura compleja y este cambio puede haber afectado a los resultados.

HIV Dementia Scale: Se trata de una breve escala que valora la atención, la velocidad psicomotora, la memoria y la capacidad constructiva¹¹². El trabajo de validación de este instrumento se realizó sobre una muestra que se componía de sujetos con demencia asociada al VIH de grado severo y moderado, VIH positivos sin demencia y sujetos seronegativos. La sensibilidad encontrada del instrumento es de 80%, la especificidad del 91% y el valor predictivo positivo de 78%. Se trata de un instrumento fiable, de mayor sensibilidad para la detección de demencia asociada al VIH que el MMSE y cuyas puntuaciones no se ven influidas por la presencia de sintomatología depresiva, ni por el nivel educacional máximo alcanzado por el sujeto, ni por la edad. Además proporciona una cuantificación del grado de demencia que puede ser de interés para valorar la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Además de estos instrumentos, un grupo de investigación francés ha propuesto una escala de media hora de duración formada por cinco pruebas estandarizadas y siete pruebas elaboradas por los autores¹¹³. Las dimensiones del funcionamiento neuropsicológico valoradas son: atención, memoria, habilidades visuoespaciales, destreza motora y lenguaje. En el estudio de validación de esta batería, realizado sobre 102 pacientes, no se excluyeron previamente a los pacientes con patología psiquiátrica y se contrastó su capacidad de detección frente a una batería neuropsicológica más larga (2.5 horas). Los autores encontraron que el nuevo instrumento tenía una

fiabilidad del 92% para la detección del deterioro cognitivo si bien no era capaz de discriminar si la afectación en el funcionamiento neuropsicológico del sujeto era debida a una patología orgánica o a un trastorno psiquiátrico funcional. Veinticinco pacientes del total de 102 evaluados presentaban un cuadro de deterioro "límite". Con este instrumento de cribado la mitad de los individuos de la muestra puntuaban por encima y la mitad por debajo del punto de corte. La mayoría de este grupo límite (84%) tenía síntomas ansioso-depresivos. La utilidad de esta batería se ve muy limitada por esta circunstancia pues algunos de los síntomas clínicos de la demencia asociada al VIH se asemejan a los de la depresión, siendo particularmente deseable que cualquier test de screening en este ámbito sea capaz de discriminar entre ambos cuadros clínicos.

Pruebas computadorizadas

Se han utilizado 3 instrumentos computadorizados en este ámbito. Presentan la ventaja de no requerir personal especializado para su manejo, sin embargo, tienen inconvenientes derivados de su dificultad de administración a la cabecera del paciente y de la limitación de su uso en enfermos con problemas motores. El parámetro evaluado por todos ellos es el tiempo de reacción (TR) en diferentes modalidades, valorado como el tiempo transcurrido entre la aparición de un estímulo y la respuesta del paciente (presionando una tecla). Se trata de métodos sensibles que detectan un claro enlentecimiento en fases relativamente precoces de la enfermedad.

El primero de los instrumentos computadorizados desarrollado ⁷⁷ utilizaba una batería informatizada que incorporaba cinco subescalas de tiempos de reacción (visual simple, auditivo simple, movimiento, selección y complejo), sobre una muestra de la que se excluían específicamente sujetos con abuso de drogas y con cuadros psiquiátricos manifiestos. Tras la comparación con sujetos sanos, los autores concluyeron que de los cinco tiempos de reacción evaluados no hay uno claramente superior, pero aconsejaron que en un futuro se realizaran evaluaciones compuestas por al menos las siguientes pruebas:

- TR visual simple como prueba clásica de tiempo de reacción.
- TR de movimiento como prueba que discrimina el mayor número de "respondedores lentos".
- TR complejo, como instrumento que discrimina entre los pacientes asintomáticos y los controles seronegativos.

Esta batería requería un tiempo de administración de menos de 15 minutos, incluyendo el tiempo destinado a obtener una historia clínica estandarizada.

El programa CalCap (California Computerized Assessment Package) propuesto por Miller y cols.¹¹⁴ también se ha utilizado como instrumento de

cribado. De entre las cuatro estimaciones de tiempos de reacción que incorpora la versión breve, las dos de TR secuencial son las que mejor discriminan entre pacientes con complejo demencia- SIDA y controles con una potencia predictiva positiva calculada del 88%¹¹⁵.

Más recientemente se ha propuesto una prueba de 14 minutos de duración que incorpora tres subescalas: *Broadbent Focussed Attention*, *Cathegoric Search Tasks* y *St Mary's Dual Attention Task*. Dos de estas subescalas consiguen predecir en un 86% de los casos, aquellos pacientes seropositivos con rendimientos bajos en una batería neuropsicológica convencional¹¹⁶.

Tabla 15: Pruebas de "lápiz y papel" utilizadas como herramientas de cribaje en la evaluación de sujetos seropositivos al VIH.

Autores	Subescalas incluidas	Aspectos valorados	Duración	Resultados	Conclusiones
<i>Mc Manis y cols.</i> ¹¹²	Figura Compleja de Rey-Osterrieth (copia y memoria)	<ul style="list-style-type: none"> • Percepción y memoria visual • Habilidades visuo-motoras • Construcción espacial • Memoria, concentración • Habilidades abstractas 	< 10 min	La sección de copia peor en los VIH + asintomáticos	Precaución al interpretar los resultados. Puede no ser una herramienta útil para los clínicos
<i>Desl y cols.</i> ¹¹⁴	12 subtests (5 estandarizados y 7 elaborados nuevamente)	<ul style="list-style-type: none"> • Atención • Memoria • Función visuo-espacial • Rapidez psicomotora • Destreza motora • Lenguaje 	30 min.	Buena fiabilidad en comparación con una batería larga (de 2.5 hs.) Fiabilidad 92%	Útil para la detección del deterioro cognitivo, pero no determina el origen psiquiátrico u orgánico del deterioro
<i>Power y cols.</i> ¹¹³	"HIV dementia Scale" con 4 subescalas.	<ul style="list-style-type: none"> • Memoria • Atención • Velocidad psicomotora • Capacidad constructiva 	< 10 min	Sensibilidad 80% Especificidad 91% Valor predictivo positivo de 78%	Instrumento fiable. Escala cuantitativa superior a otras como el MMSE

Tabla 16: Pruebas computadorizadas utilizadas como herramienta de cribaje en la evaluación de sujeto seropositivos al VIH

Autores	Subescalas incluidas	Aspectos valorados	Duración	Resultados	Conclusiones
<i>Dunlop y cols.</i> ⁷⁷	5 subescalas de tiempos de reacción (TR)	<ul style="list-style-type: none"> • TR visual simple • TR auditivo simple • TR movimiento • TR selección • TR complejo 	15 min.	<p>En todos los subtest los pacientes más lentos que los controles. Los asintomáticos más lentos que controles en TR complejo. El TR de movimiento el que más "respondedores lentos" identifica</p>	<p>Recomiendan la combinación de tres subtest: TR visual, TR movimiento y TR complejo</p>
<i>Worth y cols.</i> ¹¹⁸	4 medidas de tiempo de reacción	<ul style="list-style-type: none"> • TR simple • TR selección • TR secuencial 1 • TR secuencial 2 	10 min	<p>Peor que el grupo control en los cuatro tiempos de reacción (los más sensibles son los dos últimos) La mejor "potencia predictiva positiva" con el TR secuencial 2 (88%)</p>	<p>Método sensible para detectar déficit cognitivo asociado a VIH</p>
<i>Kocsis y cols.</i> ¹¹⁷	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Broadbent Focussed Attention ♦ Cathegoric Search Tasks ♦ St Mary's Dual Attention Task 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de reacción motor y de procesamiento de la información 	14 min.	<p>Las dos últimas pruebas predicen el 86% de las puntuaciones bajas en una batería de pruebas convencional</p>	<p>Instrumento útil comparado a una batería neuropsicológica amplia</p>

6. Cofactores de afectación cognitiva

De la misma manera que en otras enfermedades que eventualmente progresan hacia una demencia, en el caso de la enfermedad por VIH se ha tratado de identificar los factores de riesgo que influyen en que una persona desarrolle afectación cognitiva y otra no. El identificar los factores que ocasionan riesgo de una determinada eventualidad permite cumplir con el criterio pragmático de toda ciencia, que es la posibilidad de prevenir o modificar determinado suceso, en este caso, el desarrollo de afectación neuropsicológica en una persona con VIH o SIDA.

6.1. Grupo de riesgo

Los primeros grupos de riesgo que se han estudiado para valorar las complicaciones neuropsicológicas iniciales del VIH han sido los varones bisexuales y homosexuales. Los resultados originados con este tipo de muestras pueden no ser aplicables a los UDVP, a los que se ha atribuido un riesgo mayor de afectación cognitiva¹⁰³. En el apartado sobre la prevalencia de demencia, veíamos un trabajo en el que se encontraba que la presencia de encefalitis en autopsia era más del triple en sujetos que pertenecían al grupo de UDVP, en comparación con aquellos que habían contraído la infección por contacto sexual²⁸. Por otro lado, la mayoría de los trabajos que realizan evaluaciones neuropsicológicas con usuarios de drogas tanto seropositivos a

la infección por el VIH- 1 como seronegativos, encuentran que ambos grupos puntúan por debajo de su grupo normativo con la misma edad y nivel educativo^{59, 74}, encontrándose incluso alteraciones neurológicas en pacientes UDVP con independencia de su estatus de seropositividad⁷⁵. Existen una serie de factores relacionados con el abuso de tóxicos que pueden afectar a los rendimientos neuropsicológicos en estos pacientes, por lo que podemos pensar que su funcionamiento a nivel cognitivo no es el mismo que el de la población general. En general, los usuarios de drogas son personas jóvenes con un nivel educativo bajo. Además, existen otros factores asociados al uso de tóxicos que pueden afectar a su funcionamiento cognitivo como es la mayor prevalencia en esta población de antecedentes de traumatismo craneoencefálico (TCE), el mismo uso de tóxicos y consumo asociado de alcohol, complicaciones vasculares debidas al abuso de sustancias tóxicas, deficiencias nutricionales etc.

6.2. Edad

Hay trabajos que han asociado una pérdida neuronal gradual relacionada con la edad con progresión de los síntomas en ciertas enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson o la demencia pugilística. Este hecho, que puede relacionarse con un factor explicativo que se ha denominado "capacidad de reserva cerebral" y que se expondrá con detalle más adelante, llevó a los investigadores a plantearse que quizá en el

caso de la enfermedad por el VIH podía ocurrir lo mismo que en otras enfermedades neurológicas, es decir, a mayor edad mayor riesgo de desarrollar una afectación cognitiva. Ya se había propuesto que los sujetos seropositivos de mayor edad tenían una progresión de la enfermedad por VIH más rápida¹¹⁷, existiendo trabajos que habían encontrado que la edad era factor de riesgo para la progresión de la enfermedad. Blaxhult y cols.¹¹⁸ trabajaron con sujetos que habían contraído la infección a través de transfusiones de sangre y hallaron que la pertenencia a un grupo de más edad en el momento de la transfusión, era un factor importante para una más rápida progresión al SIDA. Los CDC han encontrado, así mismo, hallazgos que sugieren que la edad representa un factor de riesgo para el desarrollo de la demencia asociada al VIH¹¹⁹. El equipo del MACS¹²⁰ se interesó también por la relación entre la edad y el deterioro cognitivo en la infección por VIH, estudiando esta relación en dos cohortes de sujetos, una amplia, pero de edad más joven y una cohorte más reducida, que incluía un número significativo de pacientes infectados por el VIH por encima de los 55 años. Su objetivo era evaluar los efectos principales del estatus de seropositividad, la edad y la interacción edad-estatus en la función neuropsicológica. Los resultados de este trabajo están en oposición con los mencionados anteriormente, si bien esta discrepancia puede tener fácil interpretación. Por una lado, los CDC utilizaron criterios clínicos para el diagnóstico de encefalopatía por VIH, sin tener en cuenta que en ocasiones las quejas subjetivas del paciente respecto a sus habilidades cognitivas se relacionan más con el estado afectivo del paciente

que con su estado cognitivo objetivo. Por otro lado, los sujetos del MACS no eran lo suficientemente mayores, es decir, podría ser que existiese un umbral de edad y que solo las personas más ancianas fueran sensibles a los efectos neurotrópicos del VIH.

6.3. Nivel Educativo

Dentro de la investigación en este campo, la mayoría de los trabajos habían controlado el efecto de la educación en los rendimientos neuropsicológicos, introduciéndola como covariable en los diversos estudios. Sin embargo, hay trabajos que sugieren que esta variable podría introducirse como variable independiente. Utilizando una batería corta según extensión los investigadores del MACS no encontraron deterioro cognitivo en sujetos seropositivos asintomáticos. Sin embargo, con la misma muestra, Satz y cols⁸¹ examinaron los efectos del nivel educativo y del estatus de seropositividad, encontrando una interacción interesante. En los sujetos con más de 12 años de educación, la prevalencia de deterioro cognitivo era similar entre los sujetos seropositivos y controles seronegativos (aproximadamente el 16%). En cambio, en los sujetos con menos de 12 años de educación la frecuencia de deterioro cognitivo era más del doble para los sujetos con infección por VIH (17% para los seronegativos versus 38% para los seropositivos).

6.4. Sexo

En el trabajo sobre prevalencia del complejo demencia asociado al VIH realizado en 17 países de Europa se encontró que uno de los factores asociados con la incidencia de demencia en el momento del diagnóstico de SIDA era el sexo (las mujeres tenían casi el doble de riesgo que los hombres)²⁷. Este hallazgo no ha sido corroborado por otros grupos de trabajo, lo que puede estar en relación con la escasez de trabajos que incluyan mujeres en las muestras. Un trabajo reciente, sin embargo, no encontró que las mujeres VIH+ en estadios tempranos de la infección tuviesen peores rendimientos que un grupo control compuesto por mujeres VIH-¹²¹.

6.5. Patología Psiquiátrica

Existe un solapamiento entre los síntomas depresivos y algunos síntomas físicos y cognitivos de la enfermedad por VIH. La fatiga, la disminución del apetito, el insomnio y la pérdida de peso pueden ser síntomas de la enfermedad, a la vez que síntomas de depresión. Por otro lado, el enlentecimiento psicomotor, los "olvidos" y las dificultades de concentración pueden ser síntomas tempranos de deterioro cognitivo relacionados con la infección del cerebro, además de síntomas de depresión¹²².

Un aspecto ampliamente debatido ha sido si el estado afectivo del sujeto puede explicar en ocasiones el deterioro cognitivo subclínico que muestran algunos sujetos seropositivos en un determinado momento de evaluación. Dado este hecho, toda evaluación neuropsicológica se acompaña de una evaluación del estado afectivo del paciente. Por otro lado, en muchos trabajos se ha encontrado que las quejas subjetivas de funcionamiento cognitivo ineficiente del paciente seropositivo, no correlacionan bien con el deterioro que se objetiva en la evaluación neuropsicológica¹²³ y en muchas ocasiones, esas quejas se asocian a un estado de depresión¹²⁴. Se ha dicho ya que las pruebas neuropsicológicas que muestran mayor afectación son las pruebas cronometradas, las de velocidad psicomotora y alternancia de estímulos. El rendimiento de un sujeto en este tipo de pruebas puede verse alterado por la existencia de un estado depresivo. Además, la discusión se ha centrado en otro aspecto del problema interesante y es que si hay una afectación a nivel cerebral, ésta puede abarcar las áreas consideradas "áreas emocionales del cerebro", por lo que determinadas depresiones tendrían que ver con una afectación anatómica cerebral, que se mostraría en la evaluación neuropsicológica con peores rendimientos. Es por esto, que determinados autores no consideran adecuado controlar la presencia de depresión en el análisis de los datos de la evaluación neuropsicológica.

6.6. Modelo Explicativo: Capacidad de Reserva Cerebral

Ha habido autores¹²⁵ que por medio del constructo explicativo *capacidad de reserva cerebral* han descrito cómo un nivel premórbido anterior a una determinada lesión o enfermedad más alto, tiene un efecto protector respecto al deterioro cognitivo que se da en ciertas enfermedades. El concepto capacidad de reserva cerebral es un constructo hipotético. A pesar de que puede definirse de manera operativa, (y medirse), en términos de tamaño cerebral o de relaciones anatómico-funcionales específicas, (por ejemplo, número de cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson), en general, se trata como un constructo hipotético que se relaciona con el comportamiento adaptativo. Se asume que ciertos factores psicosociales, como son la inteligencia general y el nivel educativo, representan medidas indirectas de este constructo.

Zhang y colaboradores¹²⁶ estudiaron la prevalencia de la demencia y la enfermedad de Alzheimer en una muestra de 5055 personas ancianas no institucionalizadas. Su investigación mostró que la edad, el sexo (ser mujer) y la falta de educación eran factores de riesgo que se relacionaban de manera independiente con la demencia. Estos autores incluyeron el constructo capacidad de reserva cerebral en la hipótesis que plantearon para explicar la alta prevalencia de la demencia en mujeres ancianas que no habían recibido educación formal. La falta de una educación temprana, (o educación como

relacionada con nutrición u otros factores socioeconómicos), lleva a una privación temprana, lo cual disminuye la "reserva cerebral", permitiendo que los síntomas clínicos de demencia aparezcan en una fecha más temprana durante la progresión de la enfermedad.

El constructo capacidad de reserva cerebral presupone ciertos postulados :

1. Una mayor capacidad de reserva cerebral actúa como factor de protección ante una determinada lesión cerebral.

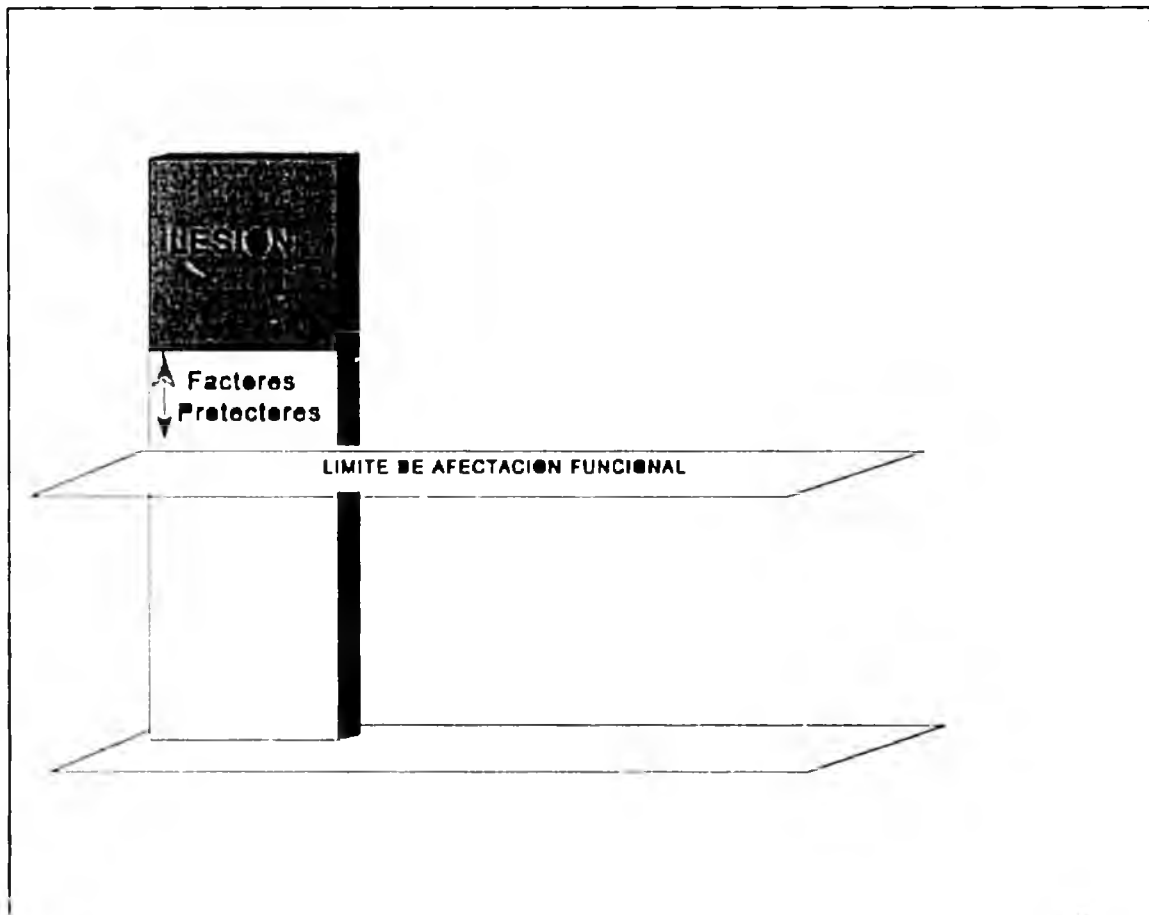
La presencia de una lesión cerebral permanece por debajo del umbral de detección debido a una mayor capacidad de reserva cerebral. Una mayor capacidad de reserva cerebral no proporciona tan sólo protección contra la afectación funcional, sino que también disminuye la sensibilidad del instrumento de detección o del observador clínico.

2. Una menor capacidad de reserva cerebral actúa como factor de riesgo o de vulnerabilidad ante la presencia de una determinada lesión.

Estos postulados suponen la formulación de las siguientes hipótesis :

- Una lesión que permanece por debajo del umbral de detección, (debido a su tamaño, localización o a la capacidad de reserva cerebral), puede sumarse a la presencia de una nueva lesión y producir una afectación funcional.
- Dada una misma lesión con una progresión similar, el comienzo de los síntomas será más temprano en un individuo con menor capacidad de reserva cerebral.
- Una lesión que permanece por debajo del umbral de detección puede mostrar afectación funcional bajo condiciones de evaluación óptimas.

Figura 3: Representación del constructo capacidad de reserva cerebral



El constructo capacidad de reserva cerebral ha sido estudiado en términos de medidas directas de anatomía y fisiología cerebral y en términos de medidas psicosociales indirectas. Y. Stern y su equipo¹²⁷ observaron cómo la enfermedad de Alzheimer estaba asociada a un patrón específico de reducción del riego sanguíneo y déficits metabólicos en la corteza parieto-temporal. Estos autores estudiaron tres grupos comparables en síntomas clínicos, con un nivel educativo diferente. Sus resultados demostraron que el déficit de riego sanguíneo en la corteza parieto-temporal era mayor en aquellos pacientes con un nivel educativo más alto. Concluyeron que el nivel educativo, o alguno de sus covariantes, proporciona una reserva que compensa, (no inmuniza contra), los cambios neuropatológicos que ocurren en la enfermedad de Alzheimer retrasando el comienzo de sus manifestaciones clínicas.

Satz⁸¹ se planteó que quizá el alto nivel educativo proporciona un factor de protección, es decir, refleja una mayor reserva cerebral, lo cual aumenta el umbral para la detección del deterioro cognitivo. Elaboró esta conclusión a través de la observación de que en los estudios que se centran en la afectación cognitiva en pacientes VIH+ homosexuales o bisexuales con alto nivel educativo, no suelen encontrarse pruebas de deterioro cognitivo asociado a la enfermedad. Satz y su equipo encontraron pruebas que sugieren que un nivel educativo bajo reflejaría de manera indirecta una capacidad de reserva cerebral más baja, (es decir, un factor de riesgo), que

disminuiría el umbral de aparición de ciertas dificultades cognitivas en casos de infección por VIH. Stern y colaboradores ⁸⁵ en un estudio reciente sobre el VIH-1 y la capacidad de reserva cerebral, operativizaron el constructo por medio de diferentes marcadores, como son el logro ocupacional, la estimación de la inteligencia premórbida y los años de escolarización. El uso de varios marcadores para la operativización del constructo capacidad de reserva cerebral, se apoyaba en un trabajo previo sobre enfermedad de Alzheimer y reserva cognitiva, en el cual el logro ocupacional y la educación mostraban contribuciones añadidas al riesgo de presentación clínica de demencia ¹²⁸.

6.7. Marcadores Inmunológicos

Price y su equipo ¹⁹ en la revisión que realizaron en 1988 sobre la demencia-SIDA, argumentaron que el desarrollo tardío de la demencia-SIDA, a pesar de la exposición temprana del Sistema Nervioso al VIH, indica que aunque el virus es neurotrópico, es relativamente no patogénico en ausencia de inmunodepresión. De acuerdo a estos autores el incremento de la carga viral, en el contexto de una depresión inmunológica, es el requisito para que aparezca la enfermedad del SNC. Grant y Heaton ¹²⁹ propusieron un modelo alternativo. Para ellos el hecho de que la progresión de la enfermedad neurológica correlacione con la progresión de la enfermedad del sistema inmunológico, no significa que la inmunodepresión sea condición necesaria para el desarrollo de complicaciones neurológicas. Estos autores

argumentaron que, en ocasiones, se encuentra enfermedad neurológica subclínica, demostrada por técnicas radiológicas, en sujetos que no tienen una inmunodepresión severa.

Esta relación entre afectación neurológica y compromiso del sistema inmunológico ha sido ampliamente estudiada a partir de la correlación entre rendimientos neuropsicológicos y número de células CD4, u otros marcadores. Existen muchos trabajos que no han encontrado asociación entre el funcionamiento neuropsicológico y la depresión inmunológica^{40, 46, 21, 71, 130}. Por otro lado, en otros trabajos se ha hallado una relación entre estos dos aspectos. Mitchell y cols.¹³¹ encontraron que los sujetos con menos de 200 CD4 mostraban afectación en pruebas de velocidad motora, seguimiento mental y memoria verbal, en comparación con los sujetos con más de 200 CD4. Bornstein y su equipo¹³² demostraron que un declive más rápido de CD4 se relacionaba con afectación de los rendimientos neuropsicológicos en pruebas de memoria y tiempo de reacción. En otro trabajo¹³³ se encontró que los niveles elevados de microglobulina β_2 (β_2M) eran un marcador importante de deterioro neuropsicológico. La β_2M es una proteína ligada a las moléculas de clase 1, que está en concentraciones más altas en los linfocitos T y macrófagos activados. Se ha demostrado que predice la progresión al SIDA independientemente del número de células CD4. La β_2M correlaciona con el número de células CD4 pero mide un aspecto patológico diferente. El incremento de β_2M se asocia con un proceso de activación inmunológica que

puede inducir la replicación del VIH y conducir a una destrucción de los CD4. El grupo de San Francisco demostró que la β_2M es un factor de riesgo en el desarrollo de afectación cognitiva, siendo un mejor marcador que los CD4. Además, corroboraron la hipótesis de Price y su equipo, es decir, se necesita cierto grado de disfunción inmunológica antes de que aparezca la disfunción neuropsiquiátrica.

7. Investigación en nuestro medio de los trastornos cognitivos asociados al VIH

En la Tabla 17 están resumidos los principales trabajos publicados en nuestro medio sobre los aspectos neuropsicológicos del VIH-1. Uno de los primeros trabajos es el de Abós y cols.²⁶ publicado en 1992. En este trabajo se evaluaron de manera consecutiva 56 pacientes, (tanto homosexuales como UDVP), 19 en estadio III de la infección y 37 con un diagnóstico reciente de estadio IV, comparándose con un grupo control de 18 sujetos ex-UDVP. Estos autores encontraron que el grupo de sujetos seropositivos en estadio IV tenía peores rendimientos que el grupo control en pruebas que exploraban atención y velocidad psicomotora, (prueba del Trazo B y clave de números), y memoria visual, (parte de reproducción de memoria de la Figura Compleja de Rey). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo en estadio III y el control en ninguna de las pruebas utilizadas. Este es uno de los primeros trabajos realizados en nuestro medio y como tal valioso, puesto que venía a confirmar lo que se había encontrado con otras muestras en trabajos de origen anglosajón, esto es, que los pacientes seropositivos en estadios asintomáticos de la infección no tienen peores rendimientos neuropsicológicos.

En este mismo año, se publicó otro trabajo realizado con 81 pacientes drogodependientes ingresados en la Unidad de Desintoxicación del Hospital Psiquiátrico de Madrid, en un periodo de 5 meses y que lograron terminar el

tratamiento¹³⁴. 48 resultaron ser seropositivos y 33 seronegativos. En este trabajo se encontraron diferencias sólo en la prueba visuoperceptiva de Bender, que no se justificaban por las divergencias halladas entre los grupos con respecto a la historia de la toxicomanía.

En 1993 se publicó una carta en Medicina Clínica por Arranz y cols.¹³⁵ cuyo propósito era mostrar la utilidad del estudio neuropsicológico de pacientes seropositivos en fases asintomáticas y más avanzadas de la infección, al considerar la evaluación neuropsicológica como una técnica barata y no invasiva, que podría utilizarse como filtro para seleccionar aquellos sujetos asintomáticos que necesitaran pruebas neurodiagnósticas más costosas. Estas conclusiones resultaron del seguimiento de 23 pacientes hemofílicos seropositivos durante 22 meses, encontrándose que a medida que se progresaba de la fase asintomática a la sintomática de la infección, aumentaba la frecuencia de alteraciones neuropsicológicas en las pruebas del trazo A y B, disminuyendo la capacidad de atención y concentración. Además, el número de respuestas en la prueba Auditorio-Verbal de Rey disminuía a medida que progresaba la enfermedad.

Otro trabajo publicado en nuestro ámbito también en UDVP asintomáticos es el de Gómez- Beldarrain y cols.¹³⁶, que evaluaba por medio de una exploración neuropsicológica y SPECT pacientes seropositivos asintomáticos, en comparación con un grupo control semejante. En este

trabajo se encontraron diferencias entre ambos grupos en una prueba de memoria verbal. El SPECT mostró signos patológicos en ambos grupos, por lo que se sugirió que estas alteraciones se relacionaban con los antecedentes de consumo de tóxicos.

Existe un trabajo reciente ⁸⁷ que pretende salvar una laguna importante de la investigación en este ámbito: hasta el momento no había ninguna investigación que utilizase muestras con sujetos en tratamiento con metadona y sujetos en abstinencia. En este trabajo se utiliza un diseño factorial 2*2, asignando 5 sujetos a cada una de las 4 condiciones resultantes de la combinación de los niveles de las 2 variables independientes: estatus de seropositividad y estatus de drogodependencia (en abstinencia o en programa de mantenimiento con metadona). El objetivo era clarificar cuál era el papel que sobre el funcionamiento neuropsicológico tenían el consumo de metadona, el VIH-1 y la interacción entre estas dos variables. Los resultados de este trabajo hicieron concluir a las autoras que el consumo de opiáceos podía potenciar las consecuencias neuropsicológicas del VIH e incluso explicar por sí mismo diversas deficiencias. Un hallazgo interesante, que confirma los resultados de otros trabajos que han evaluado sujetos UDVP, es que las puntuaciones obtenidas por todos los grupos estaban por debajo de las esperadas para su edad y nivel educativo según los datos normativos de las pruebas.

Tabla 17: Principales trabajos publicados en nuestro medio sobre neuropsicología del VIH

Primer autor	Año	Grupo de riesgo	N VIH+	N VIH-	Pruebas utilizadas	Conclusión
Abós ²⁶	1992	Mixto	56	18	<ul style="list-style-type: none"> • Pares de palabras asociadas de Wechsler • FC Rey • Dígitos (WAIS) • Trazo B • Clave de Números (WAIS) • Prueba de Boston • Secuencias alternantes • Semejanzas (WAIS) • MMEE 	Diferencias del grupo en estadio IV respecto al grupo control en FC Rey, Trazo B, y Clave de Números. No se encontró deterioro en el grupo en estadio III.
Sopelana ¹³⁴	1992	UDVP	48	33	<ul style="list-style-type: none"> • Test de memoria auditiva inmediata (MAI) • Prueba perceptiva y de atención de Toulouse Pieron • Test gestáltico de Bender 	Diferencias entre grupo VIH+ asintomático y VIH- en la prueba de Bender
Arranz ¹³⁵	1993	Hemofilia	23	----	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba Auditorio- Verbal de Rey (PAVR) • Dígitos (WAIS) • Trazo A y B • Claves (WAIS) • Escritura espontánea y automática e inversión de los días de la semana y de los meses 	A medida que los sujetos avanzan hacia las fases sintomáticas de la enfermedad se ve un deterioro de los rendimientos neuropsicológicos
Gómez-Beldarrain ¹³⁶	1994	UDVP	9	9	<ul style="list-style-type: none"> • Dígitos (WAIS) • Prueba de cancelación de Mesulam • Escala de memoria Wechsler • Trazo B • Fluidez Verbal (COWA) • Prueba de Poppelreuter • SPECT 	El grupo seropositivo tiene peores rendimientos en una prueba de memoria verbal, la memoria lógica. En el SPECT no se encontraron diferencias entre ambos grupos
Rodríguez ⁸⁶	1997	UDVP	10	10	<ul style="list-style-type: none"> • WAIS • PAVR • Atención y rastreo visual • Trazo A y B • Fluidez Verbal • Retención visual de Benton • Vocabulario de Boston • Stroop • Tablero de Clavijas • FC Rey • Golpeteo • Tarjetas de Wisconsin 	El VIH se asocia a déficits neuropsicológicos que van a depender en parte del factor consumo de drogas, estando afectada la velocidad psicomotora.

Además, al menos tres trabajos en forma de tesis doctoral han abordado el estudio neuropsicológico de los pacientes con infección por VIH. LaCorte¹³⁷ realizó su tesis de acuerdo a los resultados obtenidos en una batería neuropsicológica, obtenida reduciendo el Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica (PIEN) propuesto por Peña-Casabona, por 44 pacientes en diferentes estadios de la enfermedad. Esta autora encontró trastornos de la cognición y la motricidad en todos los grupos, incluso en el grupo de sujetos asintomáticos y demostró la utilidad de las baterías neuropsicológicas como complemento al examen neurológico en el estudio de la infección por el VIH. Gimeno Escrig¹³⁸ estudió de manera prospectiva las alteraciones neuropsicológicas de pacientes seropositivos en fases asintomáticas de la infección, encontrando que la afectación neuropsicológica era precoz en el curso de la enfermedad y que su aparición comportaba un mayor riesgo de evolución a SIDA. Estas alteraciones neuropsicológicas, sin embargo, no parecían responder al tratamiento con zidovudina. Finalmente, Arranz en su tesis empleó un diseño longitudinal, administrando una batería de pruebas neuropsicológicas a un grupo de pacientes hemofílicos cada tres meses durante un periodo de 22 meses. En este trabajo se demostró que en algunos casos la evaluación neuropsicológica era un indicador precoz de progreso de la enfermedad, detectando alteraciones significativas con antelación a las pruebas biomédicas tradicionales. Sin embargo, los pacientes que permanecieron asintomáticos no presentaban cambios en el funcionamiento neuropsicológico.

Todos estos trabajos llegan a una misma conclusión que generaliza los resultados obtenidos en otros países a nuestro medio: el deterioro neuropsicológico es un hallazgo común en estadios sintomáticos de la enfermedad. Sin embargo, está presente el mismo problema que muestran los trabajos de la literatura anglosajona, es decir, existe una falta de acuerdo en lo que respecta a la existencia de afectación neuropsicológica en un subgrupo de sujetos en estadios más tempranos dentro del curso de la enfermedad. La lectura de esta controversia es similar a la que se hacía en el Capítulo 4 de la presente tesis.

1. En primer lugar, existen grandes diferencias en cuanto a las pruebas utilizadas en los trabajos a los que nos referimos y por tanto, no es raro que las conclusiones a las que lleguen sean diferentes. Algunos trabajos utilizan baterías neuropsicológicas breves, cuyas pruebas pueden no ser sensibles al deterioro incipiente que aparece en fases tempranas de la infección.
2. Otro aspecto importante tiene que ver con el tamaño de las muestras. La mayor parte de los trabajos utilizan muestras pequeñas y ya hemos visto cómo la combinación de una muestra pequeña y un amplio abanico de pruebas puede alterar los resultados, encontrándose por azar diferencias significativas entre los grupos.

3. Finalmente, decir que en algunos de estos trabajos falta la comparación de los resultados obtenidos en la exploración con los de un grupo control adecuado.

Estas consideraciones justifican seguir estudiando esta cuestión en muestras amplias representativas de la población afectada en nuestro medio. Parece igualmente importante, utilizar una batería de pruebas neuropsicológicas que comprenda algunas de las pruebas que han sido propuestas a nivel internacional, puesto que esto facilitaría la comparabilidad de nuestros resultados. Finalmente, es preciso contar con un grupo control adecuado, cuyas puntuaciones sirvan de referencia para comparar las puntuaciones del grupo de seropositivos.

III. Objetivos e hipótesis

1. Objetivos

Los objetivos generales de la presente tesis son los siguientes:

1. Estudiar los rendimientos neuropsicológicos de una muestra de sujetos seropositivos en estadios tempranos de la infección representativa de la población afectada por esta enfermedad en nuestro medio, en cuanto al sexo y grupo de riesgo, en comparación con los rendimientos de un grupo control, compuesto por sujetos seronegativos con conductas de riesgo para el VIH.
2. Detectar las diferencias que puede haber en los rendimientos neuropsicológicos según los diferentes grupos de riesgo.
3. Identificar los factores que se asocian a los rendimientos en la batería de pruebas neuropsicológicas.
4. Investigar la utilidad del constructo capacidad de reserva cerebral en la investigación en este ámbito.
5. Desarrollar una batería de exploración neuropsicológica para su utilización en el ámbito de investigación con personas infectadas por el VIH.

6. Definir marcadores neuropsicológicos que permitan un diagnóstico (neuropsicológico) de afectación temprano.

2. Hipótesis

Partiendo de los objetivos previamente expuestos el presente trabajo intentará comprobar las siguientes hipótesis:

1. Considerada la muestra globalmente, no se encontrarán diferencias entre los sujetos seropositivos en estadios iniciales de la infección y seronegativos en sus rendimientos en las pruebas neuropsicológicas clásicas de atención, memoria, fluidez verbal, aptitudes visuo-espaciales y visuo-constructivas.
2. Se encontrarán diferencias entre el grupo de sujetos seropositivos y el de sujetos seronegativos en pruebas que valoran habilidad motora y psicomotora, así como en las pruebas computadorizadas de tiempo de reacción.
4. El grupo de sujetos con antecedentes de consumo de tóxicos obtendrá globalmente peores rendimientos que los grupos pertenecientes a otros grupos de riesgo.
5. Los sujetos seropositivos con menor capacidad de reserva cerebral mostrarán peores rendimientos neuropsicológicos que los seropositivos con mayor capacidad de reserva cerebral.

6. Los sujetos seropositivos que están recibiendo tratamiento con zidovudina a dosis terapéuticas mostrarán mejores puntuaciones neuropsicológicas globales que los sujetos que no están en tratamiento.

3. Importancia y justificación del estudio

La importancia de la actual investigación se justifica por las siguientes razones:

1. La existencia en nuestro medio de pocos trabajos que estudien la afectación neuropsicológica de sujetos seropositivos en fases tempranas de la infección en una muestra amplia y representativa de la población infectada.
2. La identificación de factores psicosociales y clínicos que se asocian con menores rendimientos neuropsicológicos es importante, puesto que el conocimiento es el paso necesario al que le siguen los esfuerzos de prevención y tratamiento.
3. Es importante, tanto desde el punto de vista clínico como de investigación, desarrollar y adaptar una batería de pruebas neuropsicológicas que incorpore las pruebas que en otros trabajos fuera de España han demostrado ser sensibles a la afectación neuropsicológica en sujetos seropositivos.
4. Finalmente, en este trabajo se propone una metodología nueva en nuestro medio para la operativización del constructo "capacidad de

reserva cerebral", que podría ser utilizada en la investigación neuropsicológica dentro de otros campos de trabajo.

IV. Material y método

La presente tesis doctoral forma parte de un proyecto de investigación más amplio con el título: "Trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con infección por VIH-1" (FIS 96/1123). El proyecto en su totalidad puede definirse como un estudio prospectivo de casos y controles de la morbilidad psiquiátrica y neuropsicológica con dos fases, una evaluación transversal y un seguimiento un año después de la primera evaluación. En esta tesis se presentan los resultados de la evaluación neuropsicológica transversal.

1. Población a estudio y selección de la muestra

La población de estudio de este trabajo son los sujetos de la Comunidad de Cantabria seropositivos a la infección por VIH.

Los pacientes con infección por VIH, (documentada con confirmación serológica), fueron derivados de manera consecutiva desde la consulta para pacientes VIH+ del Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en Santander para participar en este proyecto. Previamente se les había informado y se había obtenido el consentimiento de los sujetos a participar en este estudio. El grupo control estaba compuesto por sujetos con antecedentes de conductas de riesgo para el VIH que no habían contraído la infección, (información documentada con confirmación serológica), y que estaban en contacto con dispositivos asistenciales de los Servicios de Salud de Cantabria.

Los criterios de inclusión considerados como requisito a cumplir para la incorporación en la muestra fueron los siguientes:

- Residente en Cantabria en el momento de la evaluación transversal.
- Edad mayor de 18 años.
- En caso de diagnóstico de seropositividad estar en estadio A o B de la enfermedad según los criterios de clasificación de los CDC (1993).
- No estar bajo los efectos del alcohol u otra droga no pautada en el momento de la evaluación.
- Tener o haber tenido conductas de riesgo para la infección por el VIH.

Fueron excluidos del estudio aquellos sujetos con trastornos intelectuales de aparición en la época de desarrollo y los analfabetos.

2. Descripción metodológica del presente estudio

El trabajo ha sido realizado siguiendo el diseño metodológico que describiremos a continuación:

2.1. Diseño

La fase transversal inicial del proyecto incorporó tres estrategias de exploración diferenciadas, una exploración médica realizada por el médico que reclutaba los sujetos para el estudio, una entrevista psiquiátrica y una exploración neuropsicológica. Aunque la presente tesis se centra en los resultados de la exploración neuropsicológica, se presentan brevemente las otras dos exploraciones puesto que algunas de sus variables serán incorporadas en esta tesis. Los pacientes candidatos para el proyecto fueron valorados para ver si cumplían los criterios de inclusión requeridos y ser finalmente admitidos. Realizada la exploración médica, se concertó con ellos dos citas, una para la entrevista psiquiátrica y otra para la evaluación neuropsicológica. En el momento de la realización de esta última evaluación, el evaluador era ciego respecto al diagnóstico de seropositividad del paciente y al resultado de la entrevista diagnóstica psiquiátrica.

2.1.1. Exploración médica

De la exploración médica más amplia que se realizó a los sujetos seropositivos que accedieron a participar en este estudio, interesa mencionar tan sólo algunos de los aspectos estudiados, que se describen a continuación y que se incluirán posteriormente en el análisis de los datos:

- Determinación del estadio de la enfermedad en el que se encuentra el paciente (estadio A o B) de acuerdo a la clasificación de los CDC de 1993.
- Parámetros de la analítica: recuento de CD4, CD8, CD4/ CD8 y carga viral.
- Tratamiento con medicación antiretroviral.

2.1.2. Entrevista psiquiátrica

Como parte del proyecto de investigación en el que se encuadra la presente tesis, se realizó una exploración psiquiátrica amplia. La variable de la exploración psiquiátrica que interesa en esta tesis es la presencia o ausencia de depresión, puesto que es una variable incluida en todos los protocolos de investigación realizados en este ámbito y su no inclusión podría desvirtuar los resultados de este trabajo. El diagnóstico de presencia/ausencia de depresión fue realizado por un especialista en psiquiatría, de acuerdo a los datos de la entrevista SCAN (Cuestionarios para la Evaluación Clínica en

Neuropsiquiatría)¹³⁹, analizados por el sistema computadorizado CATEGO5, que proporciona diagnósticos en base al sistema de clasificación de la CIE- 10.

2.1.3. Evaluación neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica duraba aproximadamente hora y media. Las pruebas que la componen fueron siempre administradas en el mismo orden y las condiciones de administración fueron similares para todos los sujetos (mismo evaluador, lugar de administración etc.).

La exploración neuropsicológica consta de las pruebas que a continuación se describen y que pretenden medir diferentes áreas del funcionamiento cognitivo. Las medidas que se incluyen han sido seleccionadas de acuerdo a diversas consideraciones, entre las que se incluyen la demostración a partir de trabajos anteriores de su sensibilidad a los efectos neuropsicológicos de la infección por VIH ; la cobertura de un amplio rango de habilidades psicológicas ; y su relación a nivel teórico con la supuesta naturaleza subcortical de los déficits.

A. FUNCIONAMIENTO PREMÓRBIDO

1. Test de Vocabulario (WAIS)¹⁴⁰ : evalúa la habilidad de definir palabras específicas. Se considera que refleja el nivel educativo, así como los

antecedentes ambientales de la persona, su expresión verbal y su memoria. Refleja tanto la estimulación temprana como la amplitud de conceptos, ideas y experiencias ganadas durante la vida. Diversas investigaciones sugieren que es uno de los índices más estables, siendo relativamente invulnerable a los conflictos psíquicos. El subtest de Vocabulario correlaciona un 0.85 con el CI verbal de la persona y dado el criterio economía de tiempo ha sido tradicionalmente utilizado en la investigación sobre el VIH-1.

B. ATENCIÓN

Las pruebas que en esta batería se utilizaron que pretenden medir aspectos relacionados con la atención fueron las siguientes:

1. **Dígitos (WAIS) ¹⁴⁰**: El subtest de los Dígitos del WAIS es una medida de la atención inmediata y de la cantidad de información que una persona puede retener de una vez (memoria a corto plazo). Los dígitos en orden inverso, además, implican memoria operativa o de trabajo, es decir, reflejan la habilidad de almacenar y manipular mentalmente la información, por lo que suponen un nivel más complejo de procesamiento de la información. Se pide al paciente que repita una secuencia de dígitos después del examinador, secuencia que se va incrementando en número en cada uno de los ensayos. A continuación, se hace lo mismo, sólo que el paciente tiene que repetir la secuencia en orden inverso al que le ha sido presentada. Los

pacientes VIH+ no suelen tener problemas con la prueba de fijación de dígitos, aunque la prueba de dígitos en orden inverso puede estar alterada.

2. **Test del Trazo A y B¹⁴¹** (Figura 4 y 5): Es una tarea de tipo "conectar puntos", en la cual el paciente debe primero conectar los puntos en orden numérico ascendente y luego conectar los puntos en una secuencia alternativa de números y letras (por ejemplo, 1-A ; 2-B ; 3-C etc.). En cuanto a su codificación, se anota tanto el tiempo empleado en su ejecución como el número de errores. Esta prueba, como muchas otras que requieren velocidad motora y atención sostenida, es muy sensible a los efectos de una lesión cerebral. La parte B implica además flexibilidad de pensamiento, ya que la persona ha de alternar su atención entre dos grupos de estímulos diferentes. Una lenta ejecución en cualquiera de las dos partes A o B, es indicativa de daño cerebral, pero en sí misma no indica si el problema ha de relacionarse con lentitud motora, problemas de coordinación, dificultades en el seguimiento visual, poca motivación o confusión entre los diferentes conceptos.

Figura 4: Ejemplo de la prueba A del test del trazo

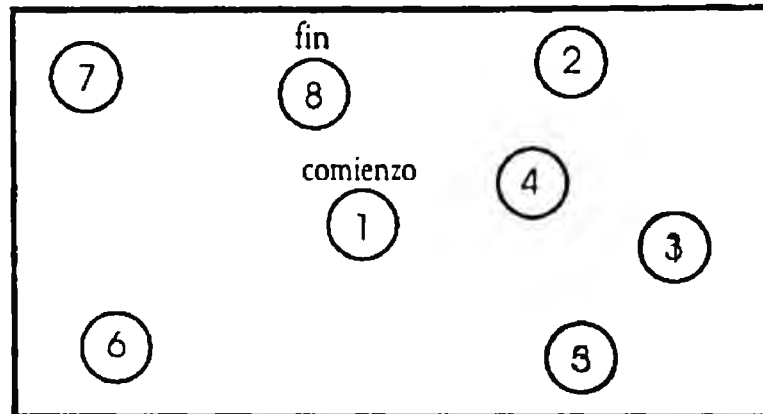
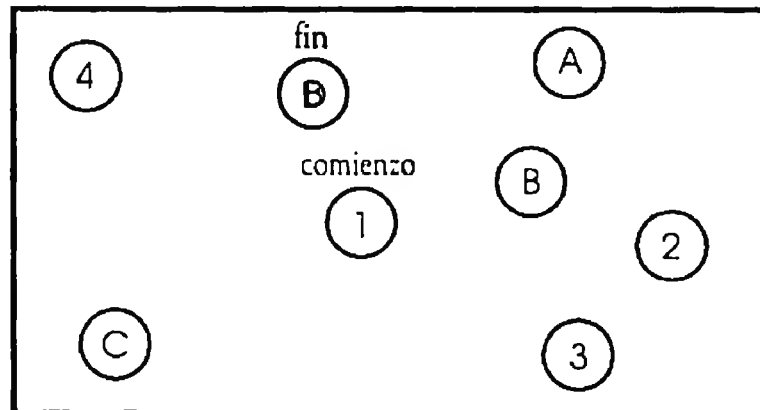


Figura 5: Ejemplo de la prueba B del test del trazo



C. VELOCIDAD PSICOMOTORA Y DEL PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

1. **Tiempo de Reacción** : medido con el California Computerized Assessment Package (CALCAP) ¹¹⁴. Diversos hallazgos sugieren que el CALCAP es una herramienta de cribado (screening) práctica y poco costosa para detectar una temprana afectación cognitiva. En este proyecto se utiliza la versión

abreviada de dicho programa, que consta de 4 subtests de tiempos de reacción (simple, de elección, y 2 de tiempos de reacción secuenciales). Las funciones cognitivas evaluadas por el CALCAP se describen como habilidades psicomotoras que requieren una atención centrada y sostenida. Un déficit en todas las medidas de la prueba es generalmente indicativo de lentitud motora. Déficits en medidas específicas, particularmente cuando van acompañados de puntuaciones fuera de los límites normales en el índice de respuesta a los positivos verdaderos, sugieren un déficit funcional específico, generalmente en el área de la atención fluctuante. Esta prueba ha sido desarrollada en EEUU, pero tiene entre sus opciones de administración una para sujetos de habla hispana.

- 2. Clave Numérica (WAIS) ¹⁴⁰** : Esta prueba requiere habilidad psicomotora, además de persistencia motriz, atención, velocidad de respuesta y coordinación visuomotora. Es muy sensible a los efectos de la edad y como cualquier medida de velocidad motora, atención y percepción, a cualquier tipo de daño cerebral. Dentro de los subtests del WAIS es el más sensible al daño cerebral, e incluso una lesión leve puede afectar a las puntuaciones. Consiste en presentar al paciente dígitos del 1 al 9 que van apareados con un dibujo geométrico sencillo. Después, se presentan cuatro filas de números y el paciente ha de escribir durante noventa segundos el signo que corresponde a cada número lo más rápidamente posible.

D. MEMORIA

Desde una perspectiva neuropsicológica, el examen de las habilidades de aprendizaje y memoria es vital, ya que los cambios en la memoria usualmente proporcionan evidencia temprana de una disfunción a nivel cerebral. Para evaluar la memoria se utilizan pruebas que consisten en la reproducción de párrafos breves, diseños geométricos o listas de palabras. Estas pruebas valoran la memoria lógica, visual o verbal respectivamente, es decir, valoran procesos mnésicos diferentes, por lo que una evaluación neuropsicológica completa debería explorar por lo menos estas tres formas de memoria.

- 1. Memoria Verbal (Prueba Auditorio Verbal de Rey)¹⁴²** : pretende medir los aspectos de memoria, curva y estrategias de aprendizaje, tendencia a la interferencia retroactiva y proactiva, tendencias a la confusión y confabulación en tareas de memoria y retención a corto y largo plazo. Consiste en la presentación de una lista de quince palabras que el paciente ha de repetir justo después de que el examinador las lea en voz alta. Esta lista se repite cinco veces, con lo cual se observa la curva de aprendizaje a lo largo de los cinco ensayos. A continuación, se presenta otra lista de 15 palabras que el paciente ha de repetir detrás del examinador, tras lo cual se vuelve de nuevo a pedir que el paciente repita la primera de las dos listas. Así, se estiman las tendencias a la interferencia de una información anterior

o nueva, en el aprendizaje de nueva información o en el recuerdo de información anterior respectivamente. Después de un intervalo de tiempo de treinta minutos, se vuelve a pedir al paciente que enumere las 15 palabras que se presentaron al comienzo y para terminar se le entrega una lista de palabras, en la cual tiene que marcar las palabras que pertenecían a la primera de las listas.

2. Memoria Visual (parte de reproducción de memoria de la Figura Compleja de Rey)¹⁴³. La reproducción efectuada después de retirado el modelo informa sobre el grado y la fidelidad de la memoria visual del sujeto.

3. Memoria Lógica (parte de Memoria de Textos de la exploración neuropsicológica Barcelona)¹⁴⁴. La repetición inmediata de textos implica procesos de repetición verbal, memorización y evocación. El estudio diferido consiste en la repetición de la prueba 5 minutos más tarde. Se da 1 punto por cada fragmento del texto recordado en su totalidad y ½ punto cuando solo se recuerda una parte del fragmento.

E. LENGUAJE

1. Fluidez de Letras y Categorías : Consiste en que el paciente diga todas las palabras que se le ocurran en un minuto que comiencen por una determinada letra (P, T, M) o categoría (animales). La prueba de Fluidez

Verbal ha probado ser un buen indicador de disfunción cerebral. Las lesiones frontales, no importa el lado del cerebro afectado, tienden a disminuir las puntuaciones en esta prueba.

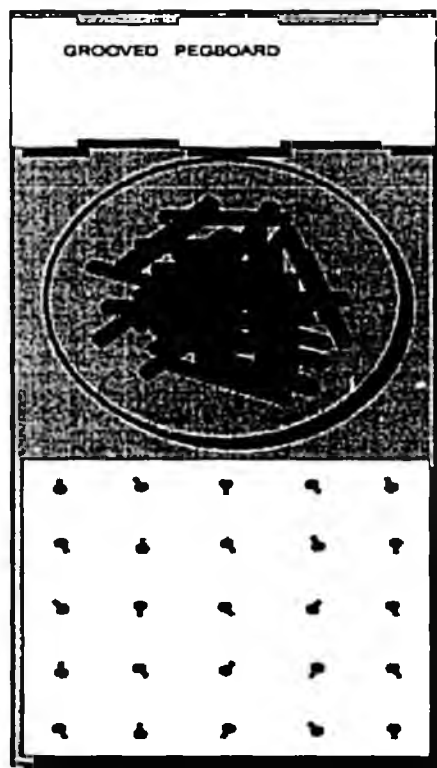
F. HABILIDADES CONSTRUCTIVAS Y VISUOESPACIALES

1. **Cubos (WAIS) ¹⁴⁰**: Refleja la habilidad de análisis, síntesis e integración visual. Así mismo, supone coordinación visuo-motora y la capacidad de mantener un nivel de esfuerzo.
2. **Copia de la Figura Compleja de Rey ¹⁴³**: Observando la forma en que el sujeto copia la figura se puede conocer hasta cierto punto su actividad perceptiva y organizadora. Refleja, así mismo, las habilidades constructivas y visuo-espaciales de la persona evaluada. Esta prueba nos puede dar hasta 3 puntuaciones: tiempo que la persona tarda en copiar la figura o reproducirla de memoria, puntuación en base a los detalles correctamente reproducidos de la figura y el tipo de copia. Este último aspecto es bastante importante, ya que refleja en cierta medida la forma en que la persona organiza los estímulos exteriores. ¿Se fija la persona más en los detalles o en la globalidad de la figura?; ¿Construye la persona la realidad a partir de un detalle?; y si esto es así, ¿En qué medida esta tendencia lleva a la persona a distorsionar su propia realidad?.

G. HABILIDAD MOTORA

1. Grooved Pegboard (Figura 6): En esta prueba, el paciente tiene que introducir 25 clavijas en un tablero de ranuras en el menor tiempo posible. Las ranuras de los agujeros están orientadas al azar en el tablero. Este ejercicio se realiza con ambas manos. Además del componente fino motor, esta prueba evalúa la coordinación visuo-manual y la velocidad motora.

Figura 6: Grooved Pegboard



2.2. Descripción de las variables

2.2.1. Variables Predictoras

Estatus de Seropositividad: los sujetos fueron clasificados inicialmente en seropositivos a la infección por el VIH y seronegativos. Además, dentro del grupo de los seropositivos, los sujetos se clasificaron en dos estadios de la enfermedad diferenciados, estadio A o B.

Edad: la edad de los sujetos se tomó como variable continua.

Nivel Educativo: se consideró el curso máximo que el sujeto había completado y aprobado. Por ejemplo, un sujeto que hubiese obtenido el título de Graduado Escolar tendría 8 años de nivel educativo y otro que hubiese completado hasta 2º de BUP o FP1, 10 años de nivel educativo.

Sexo: la variable sexo fue también introducida como factor que pudiera influir en los resultados.

Reserva cerebral: Con el fin de asignar a cada sujeto una puntuación en la variable capacidad de reserva cerebral se siguió el procedimiento de Stern y su equipo⁶⁵. Esta variable se obtuvo a partir de tres medidas: (1) el nivel educativo, (2) el logro ocupacional alcanzado y (3) el conocimiento de

vocabulario. (1) El nivel educativo se definió como el número máximo de años de educación formal que el sujeto había completado. (2) El logro ocupacional se determinó a partir de la Escala de Prestigio Profesional PRESCA2 de Julio Carabaña Morales y Carmuca Gómez Bueno¹⁴⁵. Stern y su equipo utilizaron una escala de logro ocupacional (el Índice socioeconómico de Stevens y Cho¹⁴⁶). La escala que en este trabajo se utiliza es una escala de prestigio profesional, que trata de cuantificar el valor social de las profesiones. Esta es la única escala existente en nuestro medio que permite comparar globalmente una profesión en relación a otras, estando íntimamente relacionada con el logro ocupacional, puesto que las profesiones que más prestigio tienen son también las que suponen una mayor nivel de preparación. (3) Finalmente, se utilizó la puntuación obtenida en la prueba de Vocabulario del WAIS. En cada una de estas variables, se realizó una ordenación por rangos. A la suma de estas tres puntuaciones se le consideró una medida indirecta de la capacidad de reserva cerebral. A partir de la mediana de esta variable, se dividió a los sujetos en baja y alta capacidad de reserva cerebral, lo cual en combinación con el estatus de seropositividad de los sujetos nos da cuatro grupos:

- Sujetos seronegativos con baja capacidad de reserva cerebral
- Sujetos seronegativos con alta capacidad de reserva cerebral
- Sujetos seropositivos con baja capacidad de reserva cerebral
- Sujetos seropositivos con alta capacidad de reserva cerebral

Toma de medicación antiretroviral: Se consideró el supuesto "efecto protector del AZT", de manera dicotómica, de acuerdo a los hallazgos de investigaciones recientes¹⁴⁷. Una persona gozaba del "efecto protector del AZT" si estaba en tratamiento con AZT en la actualidad o lo había estado hacia menos de 3 meses. El tiempo mínimo que se consideraba había de estar bajo este tratamiento en dosis terapéuticas era de 6 meses.

Recuento de CD4, CD8, cociente CD4/ CD8 y carga viral: Estas variables fueron consideradas como variables continuas, excepto la variable carga viral, que de acuerdo a consideraciones clínicas fue transformada en variable categórica con tres niveles: carga viral igual a 0; entre 1 y 100000 copias de carga viral, más de 100000 copias de carga viral.

Tiempo de evolución de la enfermedad: Se consideró el número de años que el sujeto se sabía seropositivo al VIH. Ya que este valor no se corresponde exactamente con el número de años que un sujeto ha estado infectado, se tomó la mediana del tiempo de evolución de enfermedad y se dividió la muestra en dos grupos según la mediana (de 0 a 6 años, más de 6 años).

Presencia/ausencia de trastorno depresivo: Como se ha dicho anteriormente, esta variable se tomó como factor de manera dicotómica y se introdujo en muchos de los análisis realizados junto al estatus de seropositividad como variable que pudiese estar afectando los rendimientos

neuropsicológicos. Se consideró como presente si en la entrevista diagnóstica con el SCAN el paciente reunía criterios CIE-10 para un trastorno depresivo.

Consumo de metadona: Se consideró si los sujetos estaban incluidos en un programa de mantenimiento con metadona, ya que esta es otra variable que se considera podría afectar los resultados.

2.2.2. Variables criterio: se consideraron todas las medidas de la exploración neuropsicológica. Todas las variables eran cuantitativas, excepto el tipo de copia de la Figura Compleja de Rey, que es categórica. Muchas de las pruebas ofrecían más de una puntuación, por lo que el total de medidas neuropsicológicas fue de 28. En las Tablas 18a y 18b, se muestran las pruebas neuropsicológicas y las puntuaciones que se obtienen de estas pruebas.

Tabla 18a: Pruebas utilizadas y puntuaciones que se obtienen de cada una de ellas

Pruebas Neuropsicológicas	Puntuaciones
<i>Dígitos</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dígitos en orden directo (DD): número máximo de dígitos que el sujeto puede retener y repetir. 2. Dígitos en orden inverso (DI): número máximo de dígitos que el sujeto puede repetir en orden inverso al presentado por el examinador.
<i>Trazo A y B</i>	<ol style="list-style-type: none"> 3. Trazo A: segundos que tarda en finalizar la tarea. 4. Trazo B: lo mismo que en la prueba anterior.
<i>Tiempo de Reacción (CalCap)</i>	<ol style="list-style-type: none"> 5. Tiempo de Reacción Simple (TRS): latencia en milisegundos. 6. Tiempo de Reacción de Elección (TRE): latencia en milisegundos. 7. Tiempo de Reacción Secuencial 1 (TRS1): latencia en milisegundos. 8. Tiempo de Reacción Secuencial 2 (TRS2): latencia en milisegundos.
<i>Clave Numérica</i>	<ol style="list-style-type: none"> 9. Número de cuadros que el sujeto completa en 90 segundos.
<i>Prueba Auditorio-Verbal de Rey (PAVR)</i>	<ol style="list-style-type: none"> 10. Ensayo 6: número de palabras que se recuerdan tras la presentación de la segunda lista de palabras. 11. Ensayo 7: número de palabras recordadas después de la interferencia de la segunda lista de palabras. 12. Ensayo 8: número de palabras recordadas pasados 20 minutos. 13. PAVR, puntuación total: suma del número de palabras recordadas en los 5 ensayos. 14. PAVR, recuerdo A: número de palabras recordadas en la prueba final de reconocimiento.

Nota: las siglas que vienen entre paréntesis serán utilizadas en las Tablas de resultados

Tabla 18b: Pruebas utilizadas y puntuaciones que se obtienen de cada una de ellas

Pruebas Neuropsicológicas	Puntuaciones
<i>Figura Compleja de Rey</i>	<p>15. Puntuación de la copia (FCR, puntuación): 2 puntos por cada elemento correctamente reproducido de la figura; 1 punto por detalles incompletos o fuera de lugar; 0.5 puntos por detalles incompletos y mal situados.</p> <p>16. Tiempo de copia (FCR, tiempo de copia): tiempo en segundos que tarda el sujeto en copiar la figura.</p> <p>17. Tipo de copia: tipo de copia que emplea el sujeto. Esta es la única variable categórica de la exploración neuropsicológica, con 5 niveles: (1) construcción sobre el armazón; (2) detalles englobados en un armazón; (3) contorno general; (4) yuxtaposición de detalles; (5) detalles sobre un fondo confuso</p> <p>18. Recuerdo a corto plazo (FCR 3'): se puntúa el recuerdo a los 3 minutos de presentado el modelo, de la misma manera que en la copia.</p> <p>19. Recuerdo a largo plazo (FCR 30'): se puntúa el recuerdo a los 30 minutos de presentado el modelo.</p>
<i>Memoria de Textos</i>	<p>20. Memoria de textos inmediata (MT A+B): suma de los fragmentos recordados de cada uno de los textos. 1 punto si lo dice con las mismas palabras; 0.5 puntos si cambia las palabras, pero retiene el significado del fragmento.</p> <p>21. Memoria de textos inmediata con preguntas (MT PA+PB): suma de los fragmentos recordados con ayuda de preguntas.</p> <p>22. Memoria de textos diferida (MT DA+DB): se vuelve a preguntar por los dos textos 5 minutos de presentado el modelo. Se puntúa igual que el 20.</p> <p>23. Memoria de textos con preguntas diferida (MT DPA+DPB): igual que los anteriores.</p>
<i>Fluidez Verbal</i>	<p>24. Fluidez Verbal Total (FVT): suma del número de palabras que el sujeto dice que comienzan por las letras P, T y M.</p> <p>25. Fluidez (animales) (FA): número de animales que el sujeto nombra en 1 minuto.</p>
<i>Cubos</i>	<p>26. Puntuación directa de los cubos del WAIS.</p>
<i>Grooved Pegboard</i>	<p>27. Mano dominante (GP, dominante): segundos que tarda el sujeto en introducir 25 clavijas en la tabla de agujeros.</p> <p>28. Mano no dominante (GP, no dominante): igual que el anterior.</p>

Nota: las siglas que vienen entre paréntesis serán utilizadas en las Tablas de resultados.

2.3. Análisis Estadístico de los datos

Para el tratamiento estadístico de los datos se ha utilizado el paquete estadístico SPSS/PC en su versión 7.0, siguiendo la siguiente estrategia:

- a) **Análisis descriptivo de la muestra.** Se ha comparado el grupo de sujetos seropositivos y el control en las variables sociodemográficas y del estado clínico, mediante la prueba de Chi-cuadrado para variables categóricas y comparación de medias para variables cuantitativas. Así mismo, se ha estudiado la distribución de los valores de las variables dependientes y algunas de ellas han sido transformadas en logaritmos.

- b) **Comparación de las puntuaciones de sujetos VIH+ y sujetos VIH- en las distintas medidas neuropsicológicas.** Se ha utilizado un procedimiento de análisis multivariado. La razón de utilizar una técnica multivariable tiene que ver con el hecho de que debido a la gran cantidad de medidas y comparaciones, algunas de las diferencias entre los grupos podían haber sido obtenidas por azar. La técnica utilizada ha sido el análisis discriminante que permite comprobar si existen diferencias entre los grupos, así como evaluar la contribución específica de cada variable a las diferencias encontradas.

- c) **Comparación de las puntuaciones entre UDVP y otros grupos de riesgo dentro del grupo de sujetos seropositivos.** Se compararon las puntuaciones de ambos grupos mediante la prueba t-student, utilizando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.
- d) **Comparación de los sujetos según estatus de seropositividad y capacidad de reserva cerebral.** Se realizaron ANOVAs para la comparación de los 4 grupos en las diferentes medidas neuropsicológicas, creados de la interacción entre los dos factores, corrigiendo por el número de comparaciones.
- e) **Análisis de los factores asociados a la obtención de rendimientos más bajos en las pruebas neuropsicológicas.** Se llevó a cabo un análisis de regresión múltiple paso a paso en el grupo de sujetos seropositivos, introduciéndose como variable criterio una puntuación global de rendimiento en las pruebas cognitivas y como variables predictoras, variables referidas a características individuales y del estado clínico de los sujetos (reserva cerebral, grupo de riesgo, sexo, edad, CD4, carga viral, CD4/CD8, estadio A o B de la enfermedad y medicación antiretroviral). La puntuación neuropsicológica global se obtuvo asignando un valor "z" a cada sujeto, que se derivaba del número de DS que cada sujeto estaba por debajo o por encima de la media de las puntuaciones del grupo de controles seronegativos. La puntuación neuropsicológica global se obtuvo sumando

las puntuaciones "z" de cada uno de los sujetos en todas las pruebas, dividiendo luego ese valor entre el número de pruebas. Posteriormente, se realizó un segundo análisis de regresión lineal múltiple solo en el grupo de VIH+ UDVP, introduciendo las mismas variables que en el análisis anterior, añadiendo además las variables consumo de metadona y años de dependencia de tóxicos.

Finalmente, señalar que el protocolo de estudio de este trabajo ha sido aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, y que todos los sujetos que en él han participado lo han hecho tras dar su consentimiento informado.

V. Resultados

1. Descripción de la muestra: aspectos sociodemográficos y clínicos

De los 160 sujetos que cumplían los criterios de inclusión, 100 eran seropositivos a la infección por VIH y 63 seronegativos controles. En la Tabla 19 se muestran algunas de las características sociodemográficas y clínicas de la muestra. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de sujetos seropositivos y el de sujetos seronegativos en la distribución por sexo, grupo de riesgo, o número de años de educación formal. Sin embargo, el grupo de sujetos seronegativos era ligera pero significativamente más joven que el grupo de seropositivos. Esta es una diferencia pequeña y no era probable que afectara a los resultados. Aun así, en los análisis de comparación de las puntuaciones a las distintas pruebas neuropsicológicas, esta variable fue controlada introduciéndola como covariable. En cuanto a la distribución por grupo de riesgo, se juntaron los sujetos homosexuales, bisexuales y heterosexuales en la categoría de contacto sexual, puesto que no había razón alguna para creer que la pertenencia a cualquiera de estos grupos afectara a los resultados en la exploración neuropsicológica. En análisis posteriores la única persona VIH+ perteneciente al grupo de riesgo de transfusión de sangre fue sumada al grupo de contacto sexual, con lo que se obtuvieron dos niveles en el factor "grupo de riesgo": UDVP, y otros grupos de riesgo.

Tabla 19: Descripción de la muestra en variables sociodemográficas y clínicas

	VIH+ (n= 100)	VIH- (n= 63)	Significación Estadística
Edad			
Media (DS)	33.5 (6.2)	29.8 (5.9)	IC 95%: -5.6 a -1.7
Rango	(24- 57)	(20- 52)	
Nivel Educativo			
Media (DS)	9.06 (2.9)	9.3 (2.7)	No hay diferencias
Rango	(1- 17)	(5- 17)	
Sexo			
Hombres	71	51	No hay diferencias entre los grupos en la distribución por sexo
Mujeres	29	12	
Distribución por grupo de riesgo			
Contacto sexual	32	17*	No hay diferencias entre los grupos en la distribución según el grupo de riesgo.
UDVP	67	46	
Transfusión de sangre	1		
Estadio de la enfermedad			
A	67		
B	33		
Recuento de células CD4			
< 500	68		
> 500	29		
Media (DS)	446.2 (248.95)		
Carga Viral			
Indetectable	25		
Hasta 100000	60		
> 100000	14		
Consumo de AZT			
AZT en el momento actual	51		
AZT anteriormente	24		
Nunca	25		
Efecto protector del AZT (tomando AZT durante por lo menos 6 meses, en la actualidad o hace menos de 3 meses)	39		
Diagnóstico de trastorno depresivo			
No	77	57	Chi- cuadrado= 4.79, p< 0.05
Si	23	6	
Consumo de metadona en los UDVP			
No	44	41	Chi- cuadrado= 4.68, p< 0.05
Si	23	8	

La distribución de los sujetos según el grupo de riesgo en la muestra de seropositivos, era representativa de la que se encuentra en la población de sujetos VIH+. Había una representación mayor del grupo de UDVP (67%), seguida del grupo de contacto sexual (32%). La proporción de sujetos homosexuales/ bisexuales era similar a la de sujetos heterosexuales. Había 18 sujetos homosexuales/ bisexuales y 15 heterosexuales, de los cuales 11 eran mujeres. Dentro del grupo de UDVP, había 17 mujeres, y la única persona infectada a través de una transfusión de sangre también era mujer.

Un aspecto interesante de esta muestra es que la frecuencia de depresión era mayor en el grupo de sujetos VIH+, en comparación con el de seronegativos (23% en el grupo de sujetos seropositivos, frente a un 9.5% en el grupo control).

Dentro del grupo de UDVP, todos los sujetos habían consumido heroína y tenían un diagnóstico de dependencia de opiáceos en el pasado. La media de duración del consumo de tóxicos fue de 10 años (de 2 a 20 años de consumo), sin encontrarse diferencias entre el grupo VIH+ y VIH-. Otro aspecto a destacar es que la frecuencia de sujetos dentro del grupo de UDVP que estaban en el momento de la evaluación en un programa de mantenimiento con metadona era superior en el grupo de sujetos seropositivos que en el de seronegativos. En la tabla 21 se muestran algunas características de los sujetos VIH+ en función de estar o no bajo un régimen de metadona.

Tabla 21: Características de los sujetos VIH+ en función de estar o no en un PMM

	En programa de mantenimiento con metadona (PMM)	Libre de Metadona	Significación estadística
Edad			
Media (DS)	31.9 (4.7)	32.1 (3.2)	NS
Sexo			
Hombres	16	34	NS
Mujeres	7	10	
Educación			
Media (DS)	8.3 (2.1)	9.2 (2.9)	NS
Frecuencia de depresión			
No	15	37	NS
Si	8	7	
CD4			
Media (DS)	459.1 (186.2)	429.4 (244.9)	NS

Dentro del grupo de sujetos VIH+, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de sujetos en PMM y el grupo de sujetos que no seguía un PMM con respecto a las variables edad, nivel educativo, recuento de CD4, o frecuencia de diagnóstico de depresión.

2. Comparación entre el grupo seropositivo y el seronegativo en las puntuaciones a las pruebas neuropsicológicas

El primer paso de este análisis consistió en explorar la distribución de las variables derivadas de las puntuaciones de los sujetos en las distintas pruebas del funcionamiento cognitivo. Algunas de las variables fueron transformadas a logaritmos con el objeto de que se aproximaran a la ley normal.

Las puntuaciones medias obtenidas por el grupo de seropositivos frente al de seronegativos se pueden ver en la Tabla 22. Estas puntuaciones se compararon siguiendo un procedimiento de análisis discriminante paso a paso, en el cual la primera variable que entra en el modelo es aquella que maximiza la separación entre los grupos. La siguiente variable es la que aporta la mayor separación entre los grupos después de la primera, y así sucesivamente. En el primer paso, la variable que entró en el modelo fue el Tiempo de Reacción Simple, seguida de la parte de memoria a largo plazo de la Figura Compleja de Rey, y del Tiempo de Reacción Secuencial 1 (tabla 23).

Tabla 22: Puntuaciones medias en las pruebas neuropsicológicas por estatus de seropositividad

Pruebas Neuropsicológicas	VIH- Media (DS)	VIH+ Media (DS)
Dígitos, en orden directo	6.06 (1.07)	6.01 (1.17)
Dígitos, en orden inverso	4.87 (1.17)	4.62 (1.09)
Trazo A	30.51 (10.61)	37.03 (15.63)
Trazo B	72.46 (23.29)	79.27 (36.74)
Clave Numérica	53.05 (10.63)	48.82 (14.05)
TRS*	5.73 (0.22)	5.92 (0.24)
TRE*	6.05 (0.17)	6.07 (0.15)
TRS1*	6.22 (0.18)	6.33 (0.18)
TRS2*	6.36 (0.19)	6.45 (0.18)
FCR, puntuación de copia	32.09 (3.04)	31.15 (4.06)
FCR, tiempo de copia*	5.03 (0.36)	5.18 (0.46)
FCR, recuerdo a los 3'	19.98 (5.91)	16.86 (6.02)
FCR, recuerdo a los 30'	19.87 (5.91)	16.37 (6.04)
PAVR, ensayo 6	5.19 (1.67)	5.04 (1.86)
PAVR, ensayo 7	9.67 (2.97)	9.24 (2.54)
PAVR, ensayo 8	9.05 (3.07)	8.62 (2.78)
PAVR, puntuación total	46.81 (8.32)	45.27 (8.6)
PAVR, reconocimiento	13.3 (1.7)	13.08 (1.66)
MT A+B	14.17 (3.47)	13.82 (3.08)
MT PA+PB	16.81 (2.81)	16.53 (2.63)
MT DA+DB	13.51 (3.34)	12.9 (3.05)
MT DPA+DBP	15.7 (2.9)	15.62 (2.9)
Fluidez, puntuación total	44.17 (12.35)	41.87 (12.79)
Fluidez (Categoría)	25.09 (6.13)	21.93 (6.19)
Cubos	35.51 (8.24)	32.63 (8.33)
GP, mano dominante*	4.12 (0.14)	4.17 (0.17)
GP, mano no dominante*	4.22 (0.15)	4.28 (0.16)

* Valores transformados en logaritmos neperianos.

Tabla 23: Resultados del Análisis Discriminante

Paso	Variable	Lambda de Wilks	Significación estadística
1	TRS	0.87	$p < 0.001$
2	FCR 30'	0.82	$p < 0.001$
3	TRS1	0.78	$p < 0.001$

De este análisis, surge una función discriminante que proporciona la máxima separación entre los grupos (Tabla 24). El coeficiente Lambda de Wilks indica que esta función discriminante es estadísticamente significativa, mientras que el coeficiente de correlación canónica muestra que existe una relación moderada entre la función discriminante y los grupos.

Tabla 24: Función discriminante canónica

Función	Eigenvalue	Correlación canónica	Lambda de Wilks	Chi-Cuadrado	GL	Significación estadística
1	0.28	0.47	0.78	39.4	3	0.000

Finalmente, en la Tabla 25 se analiza la correlación de cada variable con la función discriminante. El signo menos indica que valores pequeños de la función discriminante se asocian con valores altos en las pruebas cognitivas. Como se puede ver en la tabla, las pruebas de memoria verbal y las dos subpruebas de dígitos, son las variables que tienen una menor correlación con la función discriminante.

Tabla 25: Variables ordenadas de mayor a menor correlación dentro de la función

Pruebas Neuropsicológicas	Función 1
TRS	0.73
TRS1	0.55
FCR, recuerdo a los 30'	-0.54
FCR, recuerdo a los 3'	-0.48
Cubos	-0.41
Clave Numérica	-0.39
GP (dominante)	0.38
TRS2	0.38
GP (no dominante)	0.31
Fluidez (categoría)	-0.29
Trazo A	0.28
FCR Copia (puntuación)	-0.28
TRE	-0.27
Trazo B	0.23
MT DA+DB	-0.22
FCR, tiempo de copia	0.2
Fluidez (Letras)	-0.19
MT DPA+DPB	-0.17
MT A+B	-0.15
PAVR, ensayo 7	-0.14
PAVR, ensayo 8	-0.14
MTPA+PB	-0.13
PAVR, puntuación total	-0.13
PAVR, ensayo 6	-0.12
Dígitos, en orden directo	-0.12
PAVR, reconocimiento	-0.06
Dígitos, en orden inverso	0.02

Con el objeto de controlar el efecto de las variables edad, nivel educativo y el factor presencia de trastorno depresivo en los resultados, se realizaron análisis de la covarianza (ANCOVAs) individuales en los que la variable criterio era cada una de las variables cognitivas que habían resultado significativas en el análisis discriminante, las predictoras eran el estatus de seropositividad y la presencia de trastorno depresivo, y las covariables la edad y el nivel educativo. El análisis mostró que las dos medidas de tiempo de

reacción segulan siendo significativas después de ser ajustadas por la edad y el nivel educativo y de introducir otro factor en el análisis, la presencia de trastorno depresivo (Tablas 26 y 27).

Tabla 26: ANCOVA para el TRS

		F	Significación Estadística
Covariables	<i>Edad</i>	1.35	NS
	<i>Nivel Educativo</i>	2.87	NS
Efectos principales	<i>Depresión</i>	0.01	NS
	<i>Estatus de</i>	5.45	p< 0.05
	<i>Seropositividad</i>		

Tabla 27: ANCOVA para el TRS1

		F	Significación Estadística
Covariables	<i>Edad</i>	0.1	NS
	<i>Nivel Educativo</i>	4.1	p< 0.05
Efectos principales	<i>Depresión</i>	1.26	NS
	<i>Estatus de</i>	6.62	p< 0.05
	<i>Seropositividad</i>		

El estatus de seropositividad, sin embargo, dejó de tener efecto en la puntuación de la Figura Compleja de Rey. En este caso, parece que el nivel educativo de los sujetos estaba afectando la puntuación; además, el factor depresión mostraba también una tendencia a la significación estadística (tabla 28).

Tabla 28: ANCOVA para la FCR 30'

		F	Significación Estadística
Covariables	<i>Edad</i>	1.38	NS
	<i>Nivel Educativo</i>	17.43	p < 0.001
Efectos principales	<i>Depresión</i>	3.76	p < 0.06
	<i>Estatus de</i>	0.844	NS
	<i>Seropositividad</i>		

En cuanto al tipo de copia que utilizaban en la Figura Compleja de Rey, no se encontraron diferencias entre los dos grupos. La mayor parte de los sujetos (tabla 29), dentro de ambos grupos, copiaban la figura comenzando por el armazón central (tipo de copia 1), o empezaban por un detalle para después dibujar el cuadrado central (tipo de copia 2).

Tabla 29: Tipos de copia (FCR) utilizados por los sujetos según estatus de seropositividad

FCR, tipo de copia	VIH- (n= 63)	VIH+ (n= 98)
1 Construcción sobre el armazón	28	43
2 Detalles englobados en un armazón	20	23
3 Contorno general	4	7
4 Yuxtaposición de detalles	11	24
5 Detalles sobre un fondo confuso		1

* 2 de los sujetos VIH+ no realizaron la prueba, debido a impedimentos físicos independientes de la infección por VIH.

3. Diferencias en los rendimientos de los sujetos VIH+ según el grupo de riesgo

El objetivo era ver si los sujetos seropositivos que pertenecían al grupo de consumidores de tóxicos se diferenciaban del resto de sujetos seropositivos. El grupo de UDVP, y el grupo de sujetos no UDVP fueron comparados respecto a sus características sociodemográficas y clínicas (tabla 30), y a los resultados de la evaluación neuropsicológica (tabla 31). Ambos grupos tenían similares parámetros clínicos. No se diferenciaban tampoco en el nivel educativo, aunque el grupo de sujetos UDVP era significativamente más joven que los sujetos pertenecientes al grupo "otros grupos de riesgo no UDVP".

En cuanto a la exploración neuropsicológica, se compararon las medias de las puntuaciones de ambos grupos mediante la prueba t-student. Dado que se hicieron gran número de comparaciones, se utilizó la corrección de Bonferroni a la hora de considerar una diferencia entre los grupos como significativa. Se compararon los grupos utilizando 27 medidas, con lo cual se estableció un nivel $\alpha = 0.05 / 27 = 0.002$. Es decir, cuando las diferencias eran significativas con una $p < 0.002$, se podía afirmar que existía una diferencia entre los grupos significativa a un nivel de 0.05. De esta manera, la probabilidad de cometer un error de tipo 1, (rechazar la hipótesis de no diferencia entre los grupos, cuando en realidad es verdadera), era del 5%.

Excepto en pruebas de memoria verbal, las puntuaciones medias del grupo de UDVP eran superiores a las de los sujetos VIH+ no UDVP. Estas diferencias, sin embargo, no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 30: Comparación dentro del grupo de sujetos VIH+ entre UDVP y otros grupos de riesgo en variables sociodemográficas y clínicas

	UDVP(n= 67)	Otros (n= 33)	Significación Estadística
Edad			
Media (DS)	32 (4.2)	36.6 (8.2)	IC 95%: -7.1 a -2.1
Nivel Educativo			
Media (DS)	8.9 (2.7)	9.4 (3.2)	NS
Sexo			
Hombres	50	21	NS
Mujeres	17	12	
Estadio de la enfermedad			
A	42	25	NS
B	25	8	
Recuento de células CD4			
< 500	45	24	NS
> 500	22	9	
Media (DS)	439.58 (225.5)	459.6 (294.2)	NS
Carga Viral			
0	13	12	
1-100000	43	17	
> 100000	10	4	
Consumo de AZT en el momento de la evaluación			
AZT en el momento actual	31	20	NS
AZT anteriormente	18	6	
Nunca	18	7	
Efecto protector del AZT (tomando AZT durante por lo menos 6 meses, en la actualidad o hace menos de 3 meses)	25	14	NS
Diagnóstico de trastorno depresivo			
No	52	25	NS
Si	15	8	
Tiempo de evolución de la enfermedad			
0-6 años	29	23	Chi- cuadrado= 6.18, p< 0.05
más de 6 años	38	10	

Tabla 31: Puntuaciones medias del grupo de UDVP y de otros grupos de riesgo dentro del grupo de sujetos VIH+

Pruebas Neuropsicológicas	UDVP Media (DS)	Otros Media (DS)
Dígitos, en orden directo	6.1 (1.24)	5.82 (0.98)
Dígitos, en orden inverso	4.5 (1.13)	4.85 (0.97)
Trazo A	34.49 (12.93)	42.03 (19.16)
Trazo B	73.91 (23.99)	90.77 (53.83)
Clave Numérica	49.24 (13.09)	47.98 (15.97)
TRS*	5.9 (0.22)	5.94 (0.27)
TRE*	6.05 (0.15)	6.11 (0.15)
TRS1*	6.3 (0.18)	6.39 (0.18)
TRS2*	6.42 (0.19)	6.49 (0.15)
FCR, puntuación de copia	31.77 (3.15)	29.93 (5.26)
FCR, tiempo de copia*	5.16 (0.44)	5.22 (0.51)
FCR, recuerdo a los 3'	17.05 (6.1)	16.47 (5.94)
FCR, recuerdo a los 30'	16.73 (5.89)	15.67 (6.35)
PAVR, ensayo 6	5.06 (1.91)	5 (1.7)
PAVR, ensayo 7	9.1 (2.52)	9.51 (2.59)
PAVR, ensayo 8	8.61 (2.81)	8.64 (2.77)
PAVR, puntuación total	45.24 (8.97)	45.33 (7.94)
PAVR, reconocimiento	13 (1.69)	13.24 (1.62)
MT A+B	13.69 (3.34)	14.09 (2.48)
MT PA+PB	16.43 (2.74)	16.73 (2.4)
MT DA+DB	12.81 (3.27)	13.1 (2.59)
MT DPA+DBP	15.36 (3.06)	16.15 (2.5)
Fluidez, puntuación total	42.58 (13.09)	40.42 (12.2)
Fluidez (Categoría)	22.59 (6.23)	20.57 (5.98)
Cubos	33.4 (7.92)	31.12 (9)
GP, mano dominante*	4.17 (0.17)	4.17 (0.16)
GP, mano no dominante*	4.27 (0.18)	4.3 (0.14)

*Valores transformados en logaritmos neperianos

4. Hipótesis de la reserva cerebral

La mediana de la puntuación en la variable creada *capacidad de reserva cerebral* (CRC) fue 238. Este valor se tomó como referencia para clasificar a los sujetos en alta o baja (CRC). No había diferencias significativas entre los grupos según el estatus de seropositividad en la puntuación media en esta variable (Tabla 32).

Tabla 32: Puntuaciones según el estatus de seropositividad en la variable capacidad de reserva cerebral

Capacidad de reserva cerebral (CRC)	VIH+	VIH-	Significación estadística
Media (DS)	245.06 (105.6)	246.6 (106.5)	NS
Frecuencia			
Alta CRC	50	31	
Baja CRC	50	32	

Seguidamente, se realizó un análisis descriptivo en variables sociodemográficas y variables del estado clínico de los sujetos (tabla 33), con el objetivo de comprobar si existían diferencias significativas entre los cuatro grupos.

Tabla 33: Descripción de variables sociodemográficas y clínicas según estatus de seropositividad y nivel de CRC.

	VIH+CRC↑	VIH+ CRC↓	VIH- CRC↑	VIH- CRC↓
Edad #				
Media (DS)	33.1 (4.8)	33.9 (7.3)	31.9 (6.89)	27.71 (4.0.)
Nivel Educativo #				
Media (DS)	10.88 (2.57)	7.24 (1.92)	10.96 (2.84)	7.8 (1.68)
Sexo				
Hombres	36	35	27	24
Mujeres	14	15	4	8
Distribución por grupo de riesgo				
UDVP	31	36	21	28
Otros	19	14	10	4
Estadio de enfermedad				
A	34	33		
B	16	17		
Recuento CD4				
Media (DS)	428.08 (274.59)	464.32 (221.68)		
Carga viral				
0	13	12		
1- 100000	28	32		
> 100000	9	5		
Tiempo de evolución de enfermedad				
0-6 años	25	27		
más de 6 años	25	23		
Diagnóstico de depresión				
No	41	36	27	14
Si	9	14	4	2

Existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos

Se utilizaron ANOVAs individuales, con el fin de comparar los rendimientos neuropsicológicos de los 4 grupos creados de la interacción de dos factores: estatus de seropositividad (seropositivos/ seronegativos) y CRC (baja/ alta CRC). De la misma manera que en el apartado anterior, se llevó a cabo la corrección de Bonferroni, de modo que el número de comparaciones no aumentara el riesgo de cometer un error estadístico de tipo I. Las puntuaciones medias de cada uno de los grupos y sus desviaciones estándar

pueden verse en la Tabla 34. Se puede apreciar que había diferencias entre los grupos, siendo el grupo de sujetos seropositivos con baja capacidad de reserva cerebral, el que peor puntuaba en muchas de las pruebas neuropsicológicas. El ANOVA indicaba que había diferencias significativas entre los grupos en las pruebas de Cubos ($F= 9.4, p < 0.05$); Figura Compleja de Rey recuerdo inmediato ($F= 6.8, p < 0.05$) y diferido ($F= 8.4, p < 0.05$); Fluidez Verbal, tanto con clave fonémica ($F= 11.9, p < 0.05$) como semántica ($F= 6.8, p < 0.05$); todas las medidas de la memoria de textos, Mta+b ($F= 8.6, p < 0.05$), Mtpa+pb ($F= 7.2, p < 0.05$), Mtda+db ($F=9.6, p < 0.05$), y mtdpa+dpb ($F= 7.6, p < 0.05$); Clave numérica ($F= 13.4, p < 0.05$); y dos medidas del tiempo de reacción, Simple ($F= 6.7, p < 0.05$) y Secuencial 1 ($F= 7.3, p < 0.05$).

Las comparaciones a posteriori mostraron que el grupo de seropositivos con baja CRC, era el que más estaba influyendo en las diferencias encontradas entre los grupos. Utilizando la prueba de Bonferroni se encontró que este grupo se diferenciaba de los demás, (obtenía puntuaciones significativamente peores que los otros tres grupos, incluyendo el de seronegativos con baja CRC), en la prueba de Cubos, Clave Numérica y Tiempo de Reacción Secuencial 1. En las medidas de memoria de la Figura Compleja de Rey, las diferencias estaban entre el grupo VIH+ con baja CRC, y los dos grupos de sujetos seronegativos. Las diferencias encontradas en todas las medidas de la prueba de memoria de textos, provenían de las diferencias entre la puntuación del grupo VIH+ con baja CRC, y el grupo VIH- con alta

CRC. En cuanto al TRS, tanto el grupo de seropositivos con alta CRC como el de seropositivos con baja CRC se diferenciaban de los grupos de sujetos seronegativos, en el sentido de que tenían una mayor latencia de respuesta.

Tabla 34: Puntuaciones medias según estatus de seropositividad y capacidad de reserva cerebral

Prueba Neuropsicológica	VIH+				VIH-			
	Alta Reserva		Baja Reserva		Alta Reserva		Baja Reserva	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Area de atención								
Dígitos en orden directo	6.2	1.01	5.8	1.2	6.4	0.9	5.7	1.1
Dígitos en orden inverso	4.8	1.1	4.4	1.03	5.1	1.2	4.5	1.01
Trazo A	33.3	14.3	40.1	16.9	30.7	10.4	30.3	10.9
Trazo B	70	21	88.3	49.2	67.2	21.8	75.7	27.6
Area de Memoria								
PAVR Ensayo 6	5.3	1.8	4.7	1.8	5.8	1.4	4.5	1.6
PAVR Ensayo 7	9.2	2.6	9.2	2.4	10.5	3.2	8.8	2.4
PAVR Ensayo 8	8.6	2.9	8.4	2.9	10	3.4	8.1	2.3
PAVR puntuación total	45.8	8.6	44.7	8.6	50.1	9.2	43.6	6.1
PAVR Reconocimiento	13.1	1.6	13.1	1.7	13.5	1.8	13.1	1.5
Memoria Textos A+B #	14.5	3	13.1	3	15.9	2.7	12.5	3.3
Memoria Textos PA+PB #	17.1	2.5	16	2.7	18.1	2.3	15.5	2.7
Memoria Textos DA+DB #	13.7	3.1	12.1	2.8	15.2	2.7	11.9	3.1
Memoria Textos DPA+DPB #	16.4	2.6	14.8	3	17	2.6	14.4	2.6
FCR (recuerdo 3') #	18.1	6.1	15.2	6	21.3	5.6	18.7	6
FCR (recuerdo 30') #	17.7	6.2	14.6	5.9	21.4	5.5	18.4	6
Aptitudes Visuo- espaciales y constructivas								
Cubos #	35.8	7.3	28.6	8.9	37.3	7.7	33.8	8.4
FCR copia #	32.2	2.9	29.4	6.4	32.7	2.2	31.4	3.5
Lenguaje								
Fluidez (clave fonémica) #	46.5	11.7	37.2	12.3	50.7	12	38.1	9.5
Fluidez (categoría) #	23.4	6.2	20.5	5.8	26.6	6.7	23.6	5.1
Habilidad motora								
GP (dominante)*	61.1	8.8	69	15.4	61.9	9.3	62	9
GP (no dominante)*	69.1	10.4	76.6	16.7	68.4	11	69.4	11.5
Velocidad del procesamiento de la información y habilidad psicomotora								
Clave Numérica #	55.2	12.2	41.3	14	55.5	11.3	50.6	9.4
TR Simple* #	380.5	95.4	384.7	115	325.6	81	306.5	55.8
TR Elección*	423.4	76.2	452.9	74.4	424.6	89.6	434.8	91.5
TR Secuencial 1* #	545	99.2	601.2	107.3	514.3	87.9	509	97.7
TR Secuencial 2*	615.3	109.6	667.2	102.7	586.9	116.4	589.5	105.4

* Estas variables se transformaron en logaritmos. Se presentan, sin embargo, los valores sin transformar para una mejor comprensión de la Tabla.

Existen diferencias significativas entre los grupos según el ANOVA.

Las puntuaciones marcadas en negrita indican que el grupo al que se refieren obtuvo las peores puntuaciones respecto a los demás grupos, y que estas diferencias eran estadísticamente significativas

5. Factores asociados a la puntuación neuropsicológica global

Dentro del grupo de sujetos seropositivos, se realizó un análisis de regresión múltiple con el propósito de identificar aquellas variables asociadas a un menor rendimiento neuropsicológico global. En el análisis se introdujo como variable criterio, la puntuación neuropsicológica global del sujeto y como variables predictoras, el sexo, el grupo de riesgo (UDVP y otros), la edad, la variable capacidad de reserva cerebral, la presencia de trastorno depresivo, el efecto protector del AZT, el estadio de enfermedad, el recuento de CD4, el cociente CD4/ CD8, la carga viral y el tiempo de evolución de la enfermedad.

Los resultados del análisis se muestran en la Tablas 35 y 36. Los resultados indicaron que las puntuaciones "z" globales correlacionaban positivamente con una mayor capacidad de reserva cerebral y con el hecho de estar bajo el efecto "protector" del AZT, e inversamente con el diagnóstico de depresión y con la edad.

Tabla 35: Variables que entran en el modelo de regresión múltiple (puntuación neuropsicológica global)

Variables	R	R ²	R ² ajustado	Error Estándar
<i>Reserva Cerebral</i>	0.410	0.168	0.159	0.5488
<i>Edad</i>	0.478	0.228	0.212	0.5313
<i>Depresión</i>	0.524	0.275	0.252	0.5097
<i>Efecto protector del AZT</i>	0.552	0.305	0.275	0.5097

Tabla 36: Regresión lineal múltiple de la puntuación neuropsicológica global

Variables Predictoras	Coefficiente parcial de la regresión (B)	Error Estándar (B)	Beta ajustado	t	p
<i>Reserva Cerebral</i>	0.42	0.105	0.352	3.994	p < 0.001
<i>Edad</i>	-2.0E-02	0.008	-0.21	-2.394	p < 0.05
<i>Depresión</i>	-0.294	0.124	-0.21	-2.366	p < 0.05
<i>Efecto protector del AZT</i>	0.215	0.108	0.174	1.988	p < 0.05

Por otro lado, interesaba comprobar si algunos factores relacionados con el consumo de tóxicos, se asociaban a una menor puntuación global en la exploración neuropsicológica. Se llevó a cabo un segundo análisis de regresión, sólo en el grupo de sujeto seropositivos UDVP, introduciendo en el modelo los mismos factores que en el análisis anterior y añadiendo el consumo de metadona actual y el número de años de dependencia de tóxicos. Los

resultados indicaron que dentro del grupo VIH+ UDVP, una menor puntuación neuropsicológica global se asociaba con la presencia de depresión, una menor capacidad de reserva cerebral y con el hecho de estar en un programa de mantenimiento con metadona en el momento de la evaluación (Tablas 37 y 38).

Tabla 37: Variables que entran en el modelo de regresión múltiple (puntuación neuropsicológica global). Análisis en usuarios de drogas

Variables	R	R ²	R ² ajustado	Error Estándar
<i>Depresión</i>	0.391	0.153	0.139	0.547
<i>Reserva Cerebral</i>	0.498	0.248	0.223	0.5196
<i>Consumo de metadona</i>	0.551	0.304	0.269	0.5041

Tabla 38: Regresión lineal múltiple de la puntuación neuropsicológica global. Análisis en Usuarios drogas

Variables Predictoras	Coficiente parcial de la regresión (B)	Error Estándar (B)	Beta ajustado	t	P
<i>Depresión</i>	-0.54	0.161	-0.391	-3.343	< 0.001
<i>Reserva Cerebral</i>	0.336	0.132	0.313	2.776	< 0.05
<i>Consumo de metadona</i>	-0.299	0.136	-0.245	-2.193	< 0.05

VI. Discusión

1. Consideraciones metodológicas

Son muchos los trabajos que han estudiado la afectación neuropsicológica en sujetos seropositivos en estadios tempranos de la infección. La mayoría de estos trabajos, han sido realizados con muestras anglosajonas y sus resultados pueden no ser extrapolables a la población infectada en nuestro medio. A pesar de esto, en esta tesis se ha tratado de aprovechar el conocimiento que hasta la fecha existe sobre esta cuestión, sobre todo, en lo referente a las consideraciones metodológicas y a las recomendaciones de otros grupos de investigación con gran experiencia en este ámbito ^{100, 103, 148}.

En este trabajo, se han presentado los rendimientos neuropsicológicos de un grupo de sujetos seropositivos, en comparación con los de un grupo de sujetos controles con conductas de riesgo para la infección. Se ha evaluado una muestra representativa de la población infectada en nuestro entorno, donde la mayor parte de los casos de seropositividad están en la población adicta a drogas por vía parenteral. En la muestra estudiada, había un porcentaje importante de sujetos heterosexuales, lo cual apoya la representatividad de la muestra, ya que desde 1994, la vía de transmisión heterosexual es la segunda más frecuente en España. Se ha tratado, asimismo, de estudiar una muestra de sujetos amplia (100 sujetos), tal y como

se recomienda en trabajos de revisión anteriores y de comparar sus rendimientos con los de un grupo control semejante ¹⁰².

En cuanto a la batería de pruebas utilizadas, se han seguido las recomendaciones de otros grupos de trabajo¹⁰⁰. En el momento en que se comenzaron a reconocer los déficits neuropsicológicos asociados a la infección por VIH, se propuso el término de demencia subcortical para definir la afectación cognitiva que ocurría en estos pacientes, en los que era predominante la afectación psicomotora, mientras que los signos de afasia o apraxia, (propios de las demencias corticales), estaban ausentes. Hoy en día, el concepto de demencia subcortical, ha sido reemplazado por el de demencia frontosubcortical ⁸³, o por el de demencia cortico-subcortical¹⁴⁹. Teniendo en cuenta estos hallazgos, parece claro que una batería que explore el funcionamiento cognitivo de sujetos infectados por el VIH, debe recoger áreas específicas del funcionamiento cognitivo. En el presente estudio se han seguido las recomendaciones del NIMH, con lo que se pretende facilitar la comparación de los resultados con otros trabajos. Se ha introducido, además, una medida de tiempo de reacción computadorizada, debido a la sensibilidad que este tipo de pruebas han demostrado a la afectación subclínica, que puede ocurrir en sujetos seropositivos en estadios iniciales de la enfermedad.

Finalmente, en el análisis estadístico de los datos, se ha tenido en cuenta la complejidad del fenómeno en estudio, introduciéndose otras

variables que pueden estar influyendo en los rendimientos neuropsicológicos, además del estatus de seropositividad, como son la depresión, la edad, el nivel educativo, parámetros clínicos etc. Se han utilizado técnicas multivariantes y tal y como muchos autores sugieren, los resultados se han corregido considerando el número de comparaciones, con el propósito de controlar el error tipo I.

Este trabajo presenta, sin embargo, ciertas limitaciones, algunas inherentes al objeto de estudio y otras, que podrán ser sopesadas y tenidas en cuenta en futuros trabajos sobre esta cuestión. Algunas de estas limitaciones se describen a continuación.

- Existen ciertas restricciones inherentes a todos los trabajos que estudian grupos de sujetos ya formados, donde no es posible la aleatorización de los sujetos a cada grupo. En primer lugar, no se puede esperar que los grupos sean equiparables en todas las variables excepto en una: el estatus de seropositividad. De hecho, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en la mayor parte de características sociodemográficas, pero los dos grupos diferían en la media de edad. Esta diferencia en edad se ha observado también en otras cohortes publicadas en la literatura ^{26, 78}. En el presente trabajo, la muestra fue recogida de manera consecutiva y voluntaria, por lo que este parámetro no fue controlado. Por otra parte, este hecho puede ser lógico si tenemos en cuenta que los sujetos de mayor edad

han podido tener durante más tiempo conductas de riesgo y llegar a contraer la infección. En cuanto al grupo de riesgo compuesto por sujetos UDVP, no había diferencias en el tiempo medio de consumo de drogas de sujetos VIH+ y VIH-. Sin embargo, un 37% de los UDVP VIH+ estaban en estadio B de la infección, por lo que no es extraño que tengan más edad que los sujetos VIH-. No creemos que la diferencia de edad entre los grupos VIH+ y VIH- sea tan importante como para afectar los resultados de este estudio. Aun así, cuando se ha visto que había diferencias estadísticamente significativas entre el grupo VIH+ y VIH- en alguna de las pruebas neuropsicológicas, se han tomado en consideración los posibles efectos de otras variables intervinientes, (entre ellas la edad), mediante los análisis de la covarianza.

- En este trabajo se ha procurado que la muestra sea representativa de la población afectada por la infección. Esta representatividad es deseable, pero genera una heterogeneidad entre los sujetos por lo que ciertos grupos, como por ejemplo, el de mujeres u hombres heterosexuales, no son lo suficientemente grandes como para permitir compararlos con otros grupos aplicando técnicas estadísticas multivariadas.
- Otra de las limitaciones de esta tesis tiene que ver con la naturaleza transversal del diseño. Los hallazgos de este trabajo son provisionales y han de interpretarse con cautela. Sólo en el seguimiento de estos pacientes,

cuando cada sujeto pueda tomarse como control de sí mismo, se podrá ver, su relevancia clínica más allá de los hallazgos estadísticos. Esta tesis se enmarca dentro de un proyecto de investigación más amplio que incorpora un seguimiento a los 12 meses de los sujetos seropositivos y seronegativos con una evaluación neuropsicológica y neuropsiquiátrica.

2. Hallazgos del estudio

En este estudio se ha encontrado que los sujetos VIH+ sin síntomas de SIDA, no se diferencian de los sujetos VIH- en pruebas clásicas que valoran el funcionamiento cognitivo. El rendimiento de los sujetos VIH+ en pruebas de atención, memoria, velocidad motora, fluidez verbal, aptitud visuoespacial y constructiva, fue similar que el de los sujetos VIH-, lo que apoya los resultados de diversas investigaciones ^{46, 64, 74, 78, 88}. El análisis, sin embargo, mostró que había tres medidas que discriminaban entre ambos grupos, dos medidas de tiempo de reacción y una medida de memoria visual a largo plazo. Las diferencias encontradas entre los dos grupos en la parte de memoria a largo plazo de la Figura Compleja de Rey, desaparecieron cuando se controló la edad y nivel educativo de los sujetos, y cuando se introdujo otro factor, el diagnóstico de depresión. Las que no desaparecieron fueron las diferencias entre ambos grupos en las dos medidas de tiempo de reacción (el tiempo de reacción simple y el secuencial 1). El grupo VIH+ tuvo una latencia media de respuesta más larga que el grupo control y este enlentecimiento se manifestaba en dos de las cuatro subpruebas de tiempo de reacción. Diversas investigaciones ya habían sugerido que quizá las pruebas neuropsicológicas convencionales no eran lo suficientemente sensibles al deterioro cognitivo en la infección por VIH temprana, y que las pruebas computadorizadas de tiempo de reacción podían ser más sensibles en estas fases iniciales de la enfermedad. Las pruebas de tiempo de reacción han sido utilizadas en la

evaluación del enlentecimiento motor y cognitivo que sufren los pacientes VIH+ en diferentes estadios de la infección. Uno de los primeros trabajos que hay sobre este tema, encontró que los pacientes con SIDA eran más lentos que los controles en una medida de tiempo de reacción de elección⁴⁷. Los autores concluyeron que había una alteración del procesamiento de la información previa al estadio de selección de la respuesta por parte del sujeto, debido a las diferencias encontradas en la medida de tiempo de reacción de elección, pero no en la de tiempo de reacción simple. Otro trabajo encontró una correlación entre una medida de tiempo de reacción y el tamaño de los ventrículos en pacientes con SIDA¹⁵⁰. Sin embargo, no existe acuerdo en lo que se refiere a pacientes asintomáticos VIH+. Mientras algunos trabajos han encontrado que los pacientes VIH+ asintomáticos son más lentos en pruebas de tiempo de reacción y tienen peores rendimientos en pruebas de funcionamiento motor⁵⁰^{65, 72, 77}, otros trabajos no han encontrado diferencias en estas pruebas entre los pacientes asintomáticos y los controles⁵⁷. En el presente trabajo se evaluó la latencia de respuesta con 4 medidas. Las medias de la latencia de respuesta fueron mayores en los VIH+ en todos los casos, aunque las diferencias sólo fueron significativas en dos de las medidas utilizadas. Este hallazgo apoya los resultados de otras investigaciones. Existe en algunos sujetos seropositivos un enlentecimiento del procesamiento de la información que hace que el sujeto tarde más en dar una respuesta. Este "retardo" psicomotor no solo se manifiesta en las tareas más complejas y que requieren un mayor procesamiento a nivel cognitivo, sino también en las tareas más simples. Se

sustenta la hipótesis anteriormente expuesta de que las pruebas computadorizadas de tiempo de reacción son más sensibles que las tradicionales a la posible afectación temprana en sujetos VIH+. Esta afectación es subclínica y por lo que hasta hoy sabemos, no afecta a las actividades de la vida diaria de los sujetos que la muestran. Hay que ser cautos en lo que respecta a esta cuestión, ya que una comprensión errónea de la misma puede llevar a pensar que los sujetos seropositivos no podrían realizar ciertos trabajos que requieren de unos "reflejos intactos" (por ejemplo controlador aéreo, conductor de autobús etc.). Lo cierto es que no todos los sujetos VIH+ muestran este enlentecimiento del tiempo de reacción. Por otro lado, esta prueba aunque muy sensible puede ser poco específica y personas no infectadas también mostrarán rendimientos por debajo de lo normal en esta prueba. De esta manera, las pruebas que los controladores aéreos u otros profesionales han de superar para poder ejercer su trabajo, habrán de ser las mismas para todos los sujetos, siendo estas pruebas las encargadas de descartar a las personas con una mayor latencia de respuesta. Nuestro trabajo es el primero que incorpora la evaluación computadorizada de tiempos de reacción en sujetos seropositivos en nuestro país. Finalmente, señalar que no existen trabajos publicados que hayan seguido a estos sujetos a los que se puede denominar "respondedores lentos", por lo que no se conoce la estabilidad de este hallazgo o su relevancia clínica. Nuestro grupo, a la vista de estos resultados, ha incluido en el protocolo de evaluación a los 12 meses, instrumentos que recogen información respecto a la percepción subjetiva del

funcionamiento cognitivo, y a la calidad de vida del sujeto y su funcionamiento social. Se pretende con ello determinar la relevancia clínica de los hallazgos neuropsicológicos.

Por lo que respecta a las diferencias en los rendimientos del grupo VIH+ UDVP y el VIH+ no UDVP, no se ha encontrado lo que al principio parecía una hipótesis lógica, la cual suponía que los sujetos con antecedentes de consumo de tóxicos tendrían peores rendimientos en las pruebas. A decir verdad, la mayoría de las puntuaciones fueron superiores en el grupo de UDVP. Una de las explicaciones que se puede aducir es que los sujetos VIH+ UDVP eran más jóvenes que los del grupo de contacto sexual, y que quizá esta diferencia haya contribuido a no detectar las diferencias esperadas. Otra interpretación, es que los sujetos con antecedentes de consumo de tóxicos no consumían en la actualidad, algunos desde hacía años. En estos sujetos el supuesto efecto de la droga en el SNC podría haber sido ya compensado. Esta teoría se ve apoyada por el hecho de que dentro del grupo de VIH+ UDVP, el consumo de metadona se asociaba a una menor puntuación neuropsicológica global, lo que sugiere que el grupo de UDVP no es un grupo homogéneo. El mero hecho de haber consumido tóxicos en el pasado no implica que la persona tenga menores rendimientos neuropsicológicos, ya que existen otros factores que pueden tener mayor peso, como es el consumo actual de tóxicos, el consumo de metadona, la edad de los sujetos y factores culturales, entre otros.

Uno de los hallazgos más importantes de este trabajo es que apoya los resultados obtenidos en otras investigaciones sobre el supuesto efecto protector de la reserva cerebral. Este constructo ya había sido estudiado en otras patologías, (demencia por enfermedad de Parkinson, demencia tipo Alzheimer), sin embargo, solo hay dos trabajos que estudien su contribución en el campo de los aspectos neuropsicológicos asociados a la infección por VIH ⁸¹.

⁸⁵. Estos dos trabajos han sido llevados a cabo en EEUU en muestras de sujetos homosexuales/bisexuales con alto nivel educativo, excluyéndose específicamente usuarios de tóxicos. Ambos trabajos llegaron a las mismas conclusiones. Los sujetos con menor CRC manifestaban peores rendimientos en la evaluación neuropsicológica, no solo respecto a los sujetos con mayor CRC, sino también respecto a un grupo control "sano" con baja CRC. Una de las aportaciones del presente trabajo, es que replica los resultados de los dos anteriores en una cohorte representativa de la población infectada en nuestro medio, que además tiene un menor nivel educativo. En el trabajo de Satz se consideró que los sujetos con baja capacidad de reserva cerebral eran aquellos que tenían doce, o menos de doce años de nivel educativo. En el trabajo de Stern, se excluyeron sujetos con un nivel educativo menor de diez años. En el presente trabajo, tanto el nivel educativo como el logro ocupacional alcanzado, eran más bajos que el de las muestras americanas. A pesar de las diferencias muestrales, se ha llegado a conclusiones similares. Sin embargo, quedan aspectos sin resolver. Existen trabajos que demuestran que el deterioro cognitivo es predictor de evolución de la enfermedad más rápida y de

muerte más temprana ¹⁰⁶. Los sujetos VIH+ con baja capacidad de reserva cerebral son los que demuestran deterioro neuropsicológico, por lo que se puede pensar que son estos sujetos los que van a evolucionar más rápido en el curso de la enfermedad. Sin embargo, como se ha visto, una alta CRC "oculta" los síntomas clínicos de una patología, pero no "evita" las consecuencias cerebrales de la misma. De esta manera, los sujetos VIH+ con alta CRC no muestran la afectación del SNC, pero puede ser que evolucionen de la misma manera a enfermedad avanzada y/o muerte si su cerebro está afectado. Hasta la fecha, no se pueden hacer conclusiones de este tipo, puesto que lo único que se puede constatar es que los instrumentos de medición son más sensibles en los sujetos con baja CRC. Es a estos sujetos a los que una terapéutica temprana y eficaz puede ayudar más a detener la progresión de la infección del SNC. La detección de afectación neuropsicológica es más complicada en el caso de sujetos con alta CRC cuyo SNC está afectado, pero que no muestran signos clínicos de deterioro. Una solución sería perfeccionar los instrumentos de medición y hacerlos más sensibles. Esto enlaza con la discusión anterior sobre las medidas de tiempo de reacción. Señalar, que la única prueba en la que los sujetos VIH+ con alta CRC mostraban peores rendimientos respecto a los dos grupos de sujetos seronegativos, fue la prueba de tiempo de reacción simple. Es preciso, por tanto, hacer hincapié en la utilidad que este tipo de pruebas computarizadas, pueden tener en la detección de aquellos pacientes con afectación del SNC en las fases iniciales de la infección. En cualquier caso, se necesitan todavía más trabajos de este

tipo, así como estudios de seguimiento que permitan esclarecer cual es la evolución de estos signos de enlentecimiento del procesamiento de la información, y su respuesta a las nuevas estrategias de tratamiento antiretroviral.

El último aspecto al que esta tesis se refiere, es el de los factores asociados a los rendimientos neuropsicológicos en el grupo de sujetos VIH+. Para reducir la complejidad del análisis, se ha hallado una puntuación neuropsicológica global y esta medida ha sido relacionada con múltiples factores, algunos relacionados con la infección y otros no directamente relacionados, los cuales pueden tener un efecto sobre los rendimientos neuropsicológicos de los sujetos, según se desprende de la revisión de la literatura. Se han introducido como variables predictoras, el estadio de enfermedad (A o B), el recuento de células CD4, el cociente CD4/CD8, el nivel de carga viral, el tiempo de evolución de la enfermedad (más o menos de 6 años), el tratamiento con AZT bajo el supuesto efecto neuroprotector, el grupo de riesgo, la presencia/ausencia de depresión, la edad, el sexo y la variable CRC. De todas estas variables, el análisis ofrece cuatro que correlacionan de manera significativa con la puntuación neuropsicológica global: negativamente la presencia de depresión, y la edad; y positivamente la mayor CRC y el tratamiento con AZT.

Hay muchos trabajos que han encontrado que la prevalencia de depresión en los sujetos VIH+ es mayor que en sujetos controles seronegativos, y han tratado de explicar cómo el estado afectivo del sujeto puede interferir con sus rendimientos en pruebas neuropsicológicas. Este hecho es claro, ya que la depresión conlleva un entretimiento psicomotor que afecta los resultados de las pruebas cognitivas, y más en pruebas como las que componen la batería utilizada en este trabajo, pruebas muchas de ellas cronometradas. Existen, sin embargo, posiciones alternativas que aseguran que quizá no sea adecuado controlar la depresión en pacientes con infección por VIH, ya que si existe una afectación del SNC por acción directa del virus sobre el cerebro, ésta no solo afecta a la cognición del sujeto, sino también a su estado afectivo. La depresión sería entonces un síntoma más de la alteración neurológica que puede ocurrir en estos pacientes. Lo que de este trabajo se puede concluir, es que los sujetos VIH+ deprimidos tienen puntuaciones neuropsicológicas globales inferiores. Si la depresión es causa de peores rendimientos neuropsicológicos, o ambos son causas de un mismo efecto, (el efecto del VIH sobre el SNC), es algo que queda fuera de los límites de este trabajo.

En cuanto a la variable edad, se ha encontrado que a mayor edad menor puntuación neuropsicológica global. Esto parece lógico puesto que muchas de las pruebas de que se compone la batería son pruebas que suponen velocidad motora y psicomotora, velocidad de procesamiento de la

información etc., pruebas en las que los rendimientos van disminuyendo con la edad. Por otro lado, algunos grupos de trabajo han encontrado que la edad es factor de riesgo en la aparición de cuadros clínicos de afectación cognitiva ²⁷, existiendo, asimismo, datos publicados que sugieren que esta variable se asocia con los rendimientos neuropsicológicos en pacientes VIH+ sin síntomas de SIDA ⁸². Los hallazgos del presente trabajo prestan apoyo a la hipótesis de que, en el funcionamiento neuropsicológico de sujetos seropositivos, la edad es una variable que tiene una influencia importante.

El factor CRC vuelve a aparecer en el análisis de regresión asociado a una puntuación neuropsicológica global más baja. Las consideraciones que anteriormente hemos detallado sirven ahora también para explicar este hallazgo.

Finalmente, un hallazgo importante es que los sujetos que están en tratamiento con AZT, y en los que se supone según la literatura, un efecto neuroprotector, muestran mejor puntuación neuropsicológica global. La zidovudina es un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa que logra cruzar la barrera hematoencefálica y alcanza concentraciones mensurables en el LCR. Existen trabajos que han probado la eficacia de este fármaco en la atenuación de las manifestaciones clínicas de la demencia asociada al VIH ³¹, ³², o del deterioro cognitivo que puede aparecer en pacientes con SIDA ³³. En un estudio sobre la evolución de los déficits cognitivos en pacientes con

infección por VIH en estadios sintomáticos se ha podido demostrar, que aquellos pacientes que habían seguido de forma prolongada un tratamiento con AZT tenían un funcionamiento claramente superior que aquellos que no lo habían seguido ¹⁵¹. Los resultados del presente trabajo apoyan estos hallazgos y sugieren que el efecto neuroprotector del AZT puede estar presente también en estadios tempranos de enfermedad. Queda por saber si este efecto protector se mantiene a lo largo del tiempo, o sólo está presente en los primeros meses en los que el sujeto comienza con la medicación antiretroviral. Igualmente interesante será ver en el seguimiento si las nuevas terapias combinadas resultan en este mismo efecto. Una explicación alternativa que se podría ofrecer al hallazgo de que los pacientes bajo tratamiento con AZT, en las condiciones que aquí se especifican, tienen puntuaciones neuropsicológicas globales más altas, es que estos pacientes tengan más recursos cognitivos y precisamente sea en ellos en los que es más fácil la adherencia al tratamiento y el establecimiento de una rutina de medicación. No parece que esto sea así. Muchos de los sujetos de esta muestra estaban en tratamiento con otros fármacos, e igualmente seguían el tratamiento de manera adecuada. Otros habían mostrado un rechazo médico al tratamiento con AZT, que nada tenía que ver con sus recursos cognitivos.

Una de las cuestiones que puede surgir a la hora de valorar los resultados obtenidos en muestras con una enfermedad física, es que éstos estén sesgados por la fatiga. No parece que este sesgo haya ocurrido en

nuestra muestra, en la que los sujetos seropositivos estaban en fases tempranas de enfermedad. Por otro lado, la muestra de este estudio presentó una buena colaboración pudiéndose terminar todos los protocolos comenzados. Otro aspecto que nos hace considerar que sea poco probable que la fatiga haya distorsionado los resultados del estudio, es que las pruebas de tiempo de reacción, que son las que discriminaron entre sujetos seropositivos y controles seronegativos, fueron administradas hacia la mitad de la batería, ni al principio, cuando los sujetos pueden estar más nerviosos, ni al final, cuando es más probable que aparezca la fatiga.

En resumen, en este trabajo se ha encontrado que los sujetos VIH+ que no presentan síntomas de SIDA, no tienen rendimientos neuropsicológicos inferiores a los del grupo control en pruebas clásicas de memoria, atención, fluidez verbal, aptitudes constructivas, visuo-espaciales y habilidad motora. Se ha visto, sin embargo, que las pruebas computadorizadas de tiempo de reacción discriminan entre los dos grupos, siendo el grupo de sujetos VIH+ el que presenta una mayor latencia de respuesta. Se ha sugerido, además, la utilidad del constructo "capacidad de reserva cerebral" en la investigación dentro de este ámbito. El presente trabajo es el primero en nuestro país que intenta operativizar este constructo e integrarlo en la investigación neuropsicológica. Independientemente de la capacidad de reserva cerebral, se ha encontrado que los sujetos VIH+ son más lentos en una prueba de tiempo de reacción (el TRS). Se sugiere que esta prueba puede más sensible para

detectar afectación cognitiva subclínica. Sin embargo, queremos expresar nuestra cautela en la interpretación de estos hallazgos, ya que no se conoce su relevancia clínica. Se ha encontrado que el tratamiento con AZT durante más de 6 meses se asocia a mejores rendimientos neuropsicológicos, al igual que se asocian a mejores rendimientos ser más joven, no tener diagnóstico de trastorno depresivo y tener mayor CRC. En los sujetos VIH+ UDVP, el consumo de metadona, una menor CRC y la presencia de un diagnóstico de depresión, son las variables que se asocian a menor puntuación neuropsicológica global. Estos resultados han de ser ahora contrastados en el seguimiento de estos pacientes, que se está llevando a cabo en la actualidad.

Para terminar, decir que la investigación sobre el VIH/SIDA ha dado grandes pasos desde el descubrimiento de la infección. En un tiempo no muy lejano, esperemos que los avances en el tratamiento y en la prevención de la infección consigan controlar la epidemia y/o prevenir la aparición de afectación del SNC. En este caso, la investigación neuropsicológica ya no tendrá la utilidad que puede tener actualmente. A pesar de esto, creemos que el modelo de investigación neuropsicológica por nosotros aplicado puede ser válido no sólo en el estudio de esta patología, sino también en el estudio de otras enfermedades médicas en las que se sospecha afectación cerebral subclínica, como pueden ser la diabetes mellitus o las complicaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad hepática, entre otras. La investigación neuropsicológica aplicada al campo biomédico es reciente en nuestro medio. El impacto que la

afectación neuropsicológica puede tener en el tratamiento de diversas enfermedades y en la calidad de vida del paciente justifica, sin embargo, el estudio de las mismas desde otro punto de vista: el neuropsicológico.

VII. Conclusiones

1. No se detectaron diferencias en los rendimientos neuropsicológicos entre sujetos VIH+ en fases tempranas de la enfermedad y un grupo control de sujetos seronegativos en pruebas neuropsicológicas clásicas.
2. Los sujetos VIH+ tuvieron una latencia de respuesta más larga en comparación con la del grupo control, demostrada en dos pruebas computarizadas de tiempo de reacción, que miden velocidad psicomotora y procesamiento de la información.
3. Los sujetos VIH+ no mostraron rendimientos inferiores que los sujetos VIH- en una prueba psicomotora de "lápiz y papel" (Clave Numérica) y en el Grooved Pegboard, que mide habilidad motora.
4. Los sujetos VIH+ UDVP y los sujetos VIH+ pertenecientes a otros grupos de riesgo no se diferenciaron en sus rendimientos neuropsicológicos.
5. Los sujetos con baja capacidad de reserva cerebral VIH+ mostraron mayor afectación en las pruebas neuropsicológicas que los sujetos

VIH+ con alta capacidad de reserva cerebral y que los controles seronegativos con alta y baja capacidad de reserva cerebral.

6. Independientemente de la reserva cerebral, los sujetos VIH+ mostraron mayor lentitud en una prueba de tiempo de reacción simple que los sujetos del grupo control.
7. Una mejor puntuación neuropsicológica global se asoció a una mayor capacidad de reserva cerebral, ausencia de diagnóstico de depresión, ser más joven y estar bajo tratamiento con zidovudina (bajo efecto neuroprotector).
8. Dentro del grupo de sujetos VIH+ con antecedentes de consumo de tóxicos, una mejor puntuación neuropsicológica global se relacionó con una mayor capacidad de reserva cerebral, ausencia de diagnóstico de depresión y no estar en un programa de mantenimiento con metadona.
9. La exploración neuropsicológica constituye un instrumento útil para el estudio de la afectación del SNC vinculada con estadios tempranos de la infección por VIH y permite identificar variables clínicas y socioculturales que se relacionan con esta afectación.

VIII. Bibliografía

- ¹ MOSS, A.R., BACHETTI, P.: "Natural history of HIV infection". *AIDS* 3 (1989) 55-61.
- ² CENTERS FOR DISEASE CONTROL.: "1993 revised clasification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescence and adults". *MNWR* 41 (1992) 1-9.
- ³ ONUSIDA y OMS.: "Informe sobre la epidemia mundial del VIH/ SIDA". Diciembre, 1997.
- ⁴ EVERALL, Y., LANTOS, P.L.: "The neuropathology of HIV infection: A review of the first 10 years". *International Review of Psychiatry* 3 (1991) 307-320.
- ⁵ GLASS, J.D., WESSELINGH, S.L., SELNES, D.A., MCARTHUR, J.C.: "Clinical-neuropathological correlation in HIV associated Dementia". *Neurology* 43 (1993) 2230-2237.
- ⁶ EPSTEIN, L.: "HIV infection of the nervous system: pathogenic mechanism". *Journal of Neurovirology* 2 (1996) 5-6.
- ⁷ LIPTON, S.A.: "Human immunodeficiency virus- infected macrophages, gp 120, and N- methyl- D- aspartate receptor- mediated neurotoxicity". *Annals of Neurology* 33 (1993) 227-228.
- ⁸ GENIS, P., JETT, M., BERTON, E.W., y cols.: "Cytokines and arachidonic acid metabolites produced during HIV- infected macrophage- astroglial interactions : implications for the neuropathogenesis of HIV disease". *Journal of Experimental Medicine* 176 (1993) 1703- 1718.
- ⁹ TYOR, W.R., WESSELINGH, S.L., GRIFFIN, J.W., y cols.: "Unifying hypothesis for the pathogenesis of HIV- associated dementia complex, vacuolar myelopathy, and sensory neuropathy". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 9 (1995) 379- 388.
- ¹⁰ WESSELINGH, S.L., POWER, C., GLASS, J.D., y cols.: "Intracerebral cytokine messenger RNA expression in acquired immunodeficiency syndrome dementia". *Annals of Neurology* 33 (1993) 576- 582.
- ¹¹ WHO: "Report on the second Consultation on the neuropsychiatric aspects of HIV-1 infection". *Global Programme on AIDS*. Geneva, 1990.

-
- ¹² CENTERS FOR DISEASE CONTROL: "Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome". *MMWR* 35 (1997) 334- 339.
- ¹³ SNIDER, W.D., SIMPSON, D.M., NIELSEN, S. y cols.: "Neurological complications of the acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients". *Annals of Neurology* 14 (1983) 403- 418.
- ¹⁴ LEVY, R.M., DALE, E., BREDESEN, D.E., y cols.: "Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature". *Journal of Neurosurgery* 62 (1985) 475-495.
- ¹⁵ NAVIA, B.A., JORDAN, B.D., PRICE, R.W.: "The AIDS dementia complex. I. Clinical features". *Annals of Neurology* 19 (1986) 525-535.
- ¹⁶ BUDKA, H., COSTANZI, G., CRISTINA, S. y cols.: "Brain pathology induced by infection by human immunodeficiency virus (HIV): a histological, immunocytochemical and electron microscopical study of 100 autopsy cases". *Acta Neuropathologica* 75 (1987) 185-198.
- ¹⁷ BUDKA, H., WILEY, C., KLEIHUES, P. y cols.: "HIV-associated disease of the central nervous system: a review of nomenclature and proposal for neuropathology-based terminology". *Brain Pathology* 1 (1993) 143-152
- ¹⁸ AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY AIDS TASK FORCE: "Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of HIV-1 infection". *Neurology* 41 (1991) 778-785.
- ¹⁹ PRICE, R.W., BREW, B., SIDTIS, J., y cols.: "The brain in AIDS : central nervous system HIV- 1 infection and AIDS dementia complex". *Science* 239 (1988) 586- 592.
- ²⁰ HO, D.D., BREDESEN, D.E., VINTERS, H.V., y cols.: "The acquired immunodeficiency Syndrome (AIDS) dementia complex". *Annals of Internal Medicine* 111 (1989) 400- 410.
- ²¹ MILLER, E.N., SELNES, O.A., MCARTHUR, J.C., y cols.: "Neuropsychological performance in HIV-1-infected homosexual men. The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)". *Neurology* 40 (1990) 197-203.
- ²² SELNES, O., MILLER, E.N., MCARTHUR, J.C. "HIV-1 infection: no evidence of cognitive decline during asymptomatic stages". *Neurology* 40 (1990) 204-8.

- ²³ CATALAN, J., THORNTON, S.: "Whatever happened to HIV dementia?". *International Journal of STD & AIDS* 4 (1993) 1- 4.
- ²⁴ MAJ, M., JANSSEN, R., STARACE, F., y cols.: "WHO neuropsychiatric AIDS study, cross-sectional phase I : study design and psychiatric findings". *Archives of General Psychiatry* 51 (1994) 39-49.
- ²⁵ MCARTHUR, J.C., HOOVER, D.R., BACELLAR, H., y cols.: "Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors". *Neurology* 43 (1993) 2245-52.
- ²⁶ ABÓS, J., GRAUS, G., ALOM, J., y cols.: "Estudio de las alteraciones neurológicas y cognitivas de pacientes en estadio III y fases iniciales de estadio IV de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1". *Medicina Clínica (Barc)* 98 (1992) 41-44.
- ²⁷ CHIESI, A., VELLA, S., DALLY, L., y cols.: "Epidemiology of AIDS Dementia Complex in Europe". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1 (1996) 39-44.
- ²⁸ BELL, J., DONALSON, Y., LOWRIE, S., y cols.: "Influence of risk group and zidovudine therapy on the development of HIV encephalitis and cognitive impairment in AIDS patients". *AIDS* 10 (1996) 493-499
- ²⁹ CASTILLA, J., GUTIERREZ, A., NOGUER, I.: "Cambios en el espectro de las enfermedades diagnósticas de SIDA en España". *Medicina Clínica (Barc)* 106 (1996) 730-733.
- ³⁰ SCHMITT, F.A., BIGLEY, J.W., MCKINNIS, R., y cols.: "Neuropsychological outcome of zidovudine (AZT) treatment of patients with AIDS and AIDS- related complex". *The New England Journal Of Medicine* 319 (1988) 1573- 1578.
- ³¹ YARCHOAN, R., BERG, G., BROUWERS, y cols.: "Response of human immunodeficiency virus associated neurological disease to 3'- azido- 3- deoxythymidine". *Lancet* i (1987) 132- 135.
- ³² TOZZI, V., NARCISO, P., GALGANI, S., y cols.: "Effects of zidovudine in 30 patients with mild to end- stage AIDS dementis complex". *AIDS* 7 (1993) 683- 692.
- ³³ GRAY, F., BÉLEC, L., KECHANE, C., y cols.: "Zidovudine therapy and HIV encephalitis: a 10 year neuropathological survey". *AIDS* 8 (1994) 489- 493.
- ³⁴ MC ARTHUR, J.C.: "HIV dementia: 10 years on". *Journal of Neurovirology* 2 (1996) 8.

- ³⁵ HEATON, R.K., MARCOTTE, R.J., ELLIS, R., y cols.: "Neuropsychological profile and prognostic significance of minor cognitive/motor disorder". *Journal of Neurovirology* 2 (1996)39.
- ³⁶ HESELTINE, P.N.R., GOODKIN, K., ATKINSON, H., y cols.: "Randomized double- blind placebo- contrlled trial of peptide T for HIV- associated cognitive impairment". *Archives of Neurology* 55 (1988) 41- 51.
- ³⁷ GRANT, I., ATKINSON, J.H., HESSELINK, J.R., y cols.: "Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections". *Annals of Internal Medicine* 107 (1987) 828- 836.
- ³⁸ SILBERSTEIN, C.H., MCKEGNEY, F.P., O'DOWD, M.E., y cols.: "A prospective longitudinal study of neuropsychological and psychosocial factors in asymptomatic individuals at risk for HTLV-III/ LAV infection in a methadone program: preliminary findings". *International Journal of Neurosciences* 32 (1987) 669- 676.
- ³⁹ POUTIAINEN, E., LIVANAINEN, M., ELOVAARA, I., y cols.: "Cognitive changes as early signs of HIV infection". *Acta Neurologica Scandinavica* 78 (1988) 49-52.
- ⁴⁰ SAYKIN, A.J., JANSSEN, R.S., SPREHN, G.C., y cols.: "Neuropsychological dysfunction in HIV- infection: characterization in a lymphadenopathy cohort" *International Journal of Clinical Neuropsychology* 10 (1988) 81- 95.
- ⁴¹ TROSS, S., PRICE, R.W., NAVIA, B.: "Neuropsychological characterization of the AIDS dementia complex: a preliminary report". *AIDS* 2 (1988) 81- 88.
- ⁴² GOETHE, K.E., MITCHELL, J.E., MARSHALL, D.W., y cols.: "Neuropsychological and neurological function of human immunodeficiency virus seropositive asymptomatic individuals". *Archives of Neurology* 46 (1989) 129-133.
- ⁴³ CARNE, C.A., STIBE, C., BRONKHURST, A., y cols.: "Subclinical neurological and neuropsychological effect of infection with HIV". *Genitourinary Medicine* 65 (1989) 151- 156.
- ⁴⁴ PERRY, S., BELSKY-BARR, D., BARR, W.B., y cols.: "Neuropsychological function in physically asymptomatic HIV seropositive men". *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neursciences* 1 (1989) 296- 303.

- ⁴⁵ JANSSEN, R.S., SAYKIN, A.J., CANNON, L., y cols.: "Neurological and neuropsychological manifestations of HIV - 1 infection: association with AIDS-related complex but not asymptomatic HIV- 1 infection". *Annals of Neurology* 26 (1989) 592- 600.
- ⁴⁶ MCARTHUR, J.C., COHEN, B.A., SELNES, O.A., y cols.: "Low prevalence of neurological and neuropsychological abnormalities in otherwise healthy HIV- 1-infected individuals: results from the multicenter AIDS cohort study". *Annals of Neurology* 26 (1989) 601- 611.
- ⁴⁷ PERDICES, M., COOPER, D.A.: "Simple and choice reaction time in patients with human immunodeficiency virus infection". *Annals of Neurology* 25 (1989) 460- 467.
- ⁴⁸ NABER, D., PERRO, C., SCHICK, U., y cols.: "Psychiatric symptoms and neuropsychological deficits in HIV infection". *Nervenarzt* 60 (1989) 80-85.
- ⁴⁹ CLIFFORD, D.B., JACOBY, R.G., MILLER, J.P., y cols.: "Neuropsychometric performance of asymptomatic HIV- infected subjects". *AIDS* 4 (1990) 767- 774.
- ⁵⁰ WILKIE, F.L., EISDORFER, C., MORGAN, R., y cols.: "Cognition in early human immunodeficiency virus infection". *Archives of Neurology* 47 (1990) 433- 440.
- ⁵¹ MCKEGNEY, F.P., O'DOWD, M.A., FEINER, C., y cols.: "A prospective comparison of neuropsychologic function in HIV- seropositive and seronegative methadone- maintenance patients". *AIDS* 4 (1990) 565- 569.
- ⁵² LEVIN, H.S., WILLIAMS, D.H., BORUCKI, M.J., y cols.: "Magnetic resonance imaging and neuropsychological findings in human immunodeficiency virus infection". *Acquired Immune Deficiency Syndrome* 3 (1990) 757- 762.
- ⁵³ GIBBS, A., ANDREWES, D.G., SZMUKLER, G., y cols.: "Early HIV- related neuropsychological impairment : relationship to stage of viral infection". *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 12 (1990) 766- 780.
- ⁵⁴ WILKINS, J.W., ROBERTSON, K.R., VAN DER HORST, C., y cols.: "The importance of confounding factors in the evaluation of neuropsychological changes in patients infected with human immunodeficiency virus". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 3 (1990) 938- 942.
- ⁵⁵ FRANZBLAU, A., LETZ, R., HERSHMAN, D., y cols.: "Quantitative neurologic and neurobehavioral testing of persons infected with human immunodeficiency virus type 1". *Archives of Neurology* 48 (1991) 263- 268.

- ⁵⁶ KRIKORIAN, R., WROBEL, A.J.: "Cognitive impairment in HIV infection". *AIDS* 5 (1991) 1501- 1507.
- ⁵⁷ MILLER, E.N., SATZ, P., VISSCHER, B.: "Computerized and conventional neuropsychological assessment of HIV- 1- infected homosexual men". *Neurology* 41 (1991) 1608- 1616.
- ⁵⁸ SINFORIANI, E., MAURI, M., BONO, G., y cols.: "Cognitive abnormalities and disease progression in a selected population of asymptomatic HIV- positive subjects". *AIDS* 5 (1991) 1117- 1120.
- ⁵⁹ ROYAL, W., UPDIKE, M., SELNES, O.A., y cols.: "HIV- 1 infection and nervous system abnormalities among a cohort of intravenous drug users". *Neurology* (1991)1905- 1910.
- ⁶⁰ KOKKEVI, A., HATZAKIS, A., MAILLIS, A., y cols.: "Neuropsychological assessment of HIV- seropositive haemophiliacs". *AIDS* 5 (1991) 1223- 1229.
- ⁶¹ LUNN, S., SKYDSBJERG, M., SCHULSINGER, H., y cols.: "A preliminary report on the neuropsychological sequelae of human immunodeficiency virus". *Archives of General Psychiatry* 48 (1991) 139- 142.
- ⁶² REINVANG, I., FROLAND, S.S., SKRIPELAND, V.: "Prevalence of Neuropsychological deficit in HIV infection. Incipient signs of AIDS dementia complex in patients with AIDS". *Acta Neurologica Scandinavica* 83 (1991) 289- 293.
- ⁶³ STERN, Y., MARDER, K., BELL, K., y cols.: "Multidisciplinary Baseline Assessment of homosexual men with and without human immunodeficiency virus infection". *Archives of General Psychiatry* 48 (1991) 131- 138.
- ⁶⁴ MCALLISTER, R.H., HERNS, M.V., HARRISON, M.J.G., y cols.: "Neurological and neuropsychological performance in HIV seropositive men without symptoms". *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 55 (1992) 143- 148.
- ⁶⁵ MARTIN, E.M., SORENSEN, D.J., EDELSTEIN, H.E., y cols.: "Decision-making speed in HIV- infection: a preliminary report". *AIDS* 6 (1992)109- 113.
- ⁶⁶ STERN, R.A., SINGER, N.G., SILVA, S.G., y cols.: "Neurobehavioral functioning in a nonconfounded group of asymptomatic HIV seropositive homosexual men". *American Journal of Psychiatry* 149 (1992) 1099-1102.

-
- ⁶⁷ BROWN, S.O., SESEL, J.: "Neuropsychological impairment in South African HIV patients: preliminary prevalence data". *VIII International Conference on AIDS*. Amsterdam, July 1992 [abstract POB 3553]
- ⁶⁸ PERDICES, M., DUNBAR, N., GRUNSEIT, D., y cols.: "Profiles of selective neuropsychological impairment in HIV- 1 disease". *VIII International Conference on AIDS*. Amsterdam, July 1992 [abstract POB 3778].
- ⁶⁹ NANCE, M.: "Subcortical dysfunction in pre-AIDS HIV spectrum disorder". *VIII International Conference on AIDS*. Amsterdam, July 1992 [abstract POB 3777].
- ⁷⁰ HANDELSMAN, L., ARONSON, M., MAURER, G., y cols.: "Neuropsychological and neurological manifestations of HIV dementia in drug users". *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 4 (1992) 21- 28.
- ⁷¹ COLLIER, A.C., MARRA, C., COOMBS, R.W.: "Central nervous system manifestations in Human Immunodeficiency Virus Infection without AIDS". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 5 (1992) 229- 241.
- ⁷² KARLSEN, N.R., REINVANG, I., FROLAND, S.S.: "Slowed reaction time in asymptomatic HIV- positive patients". *Acta Neurologica Scandinavica* 86 (1992) 242- 246.
- ⁷³ BORNSTEIN, R.A., NASRALLAH, H.A., PARA, F.P., y cols.: "Neuropsychological performance in asymptomatic HIV infection". *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 4 (1992) 386- 394.
- ⁷⁴ EGAN, V., BRETTELE, R.P., GOODWIN, G.M.: The Edinburg cohort of HIV-positive drug users: pattern of cognitive impairment in relation to progression of disease. *British Journal of Neurology* 161 (1992) 522- 531.
- ⁷⁵ MARDER, K., STERN, Y., MALOUF, R., y cols.: "Neurologic and neuropsychologic manifestations of human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users without acquired immunodeficiency syndrome". *Archives of Neurology* 49 (1992) 1169- 1175.
- ⁷⁶ WILKIE, F.L., MORGAN, R., FLETCHER, M.A., y cols.: "Cognition and immune function in HIV- 1 infection". *AIDS* 6 (1992) 977- 981.
- ⁷⁷ DUNLOP, O., BJORKLUND, R.A., ABDELNOOR, M., y cols.: "Five different tests of reaction time evaluated in HIV seropositive men". *Acta Neurologica Scandinavica* 86 (1992) 260- 266.

- ⁷⁸ GRASSI, M.P., PERIN, C., CLERICI, F., y cols.: "Neuropsychological performance in HIV- 1 infected drug users". *Acta Neurologica Scandinavica* 88 (1993) 119- 122.
- ⁷⁹ VILLA, G., MONTELEONE, D., MARRA, C., y cols.: "Neuropsychological abnormalities in AIDS and asymptomatic HIV seropositive patients". *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 56 (1993) 878- 884.
- ⁸⁰ POUTIAINEN, E., ELOVAARA, I., RAININKO, R., y cols.: "Cognitive performance in HIV- 1 infection: relationship to severity of disease and brain atrophy". *Acta Neurologica Scandinavica* 87 (1993) 88- 94.
- ⁸¹ SATZ, P., MORGENSTERN, H., MILLER, E.N., y cols.: "Low education as a possible risk factor for cognitive abnormalities in HIV- 1 : findings from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 6 (1993) 503- 511.
- ⁸² MAJ, M., SATZ, P., JANSSEN, R., y cols.: "WHO neuropsychiatric AIDS study, cross- sectional phase II". *Archives of General Psychiatry* 51 (1994) 51- 61.
- ⁸³ SAHAKIAN, B.J., ELLIOTT, R., LOW, N., y cols.: "Neuropsychological deficits in tests of executive function in asymptomatic and symptomatic HIV- 1 seropositive men". *Psychological Medicine* 25 (1995) 1233- 1246.
- ⁸⁴ STOUT, J.C., SALMON, D.P., BUTTERS, N., y cols.: "Decline in working memory associated with HIV infection". *Psychological Medicine* 25 (1995) 1221-1232.
- ⁸⁵ STERN, R.A., SILVA, S.G., CHAISSON, N., y cols.: "Influence of cognitive reserve capacity on neuropsychological functioning in asymptomatic human immunodeficiency virus- 1 infection". *Archives of Neurology* 53 (1996) 148-153.
- ⁸⁶ RODRÍGUEZ SALGADO, D., RODRÍGUEZ ALVAREZ, M.: "Vulnerabilidad neuropsicológica de los drogodependientes a la infección por VIH- 1". *Revista Española de Drogodependencias* 22 (1997) 203- 218.
- ⁸⁷ STARACE, F., BALDASSARRE, C., BIANCOLILLI, V., y cols.: "Early neuropsychological impairment in HIV- seropositive intravenous drug users: evidence from the Italian Multicentre Neuropsychological Study". *Acta Psychiatrica Scandinavica* 97 (1998) 132- 138.

- ⁸⁸ CARSON, A.J., SANDLER, R., OWINO, F.N., y cols.: "Psychological morbidity and HIV in Kenya". *Acta Psychiatrica Scandinavica* 97 (1998) 267-271.
- ⁸⁹ SELNES, O.A., MILLER, E., MCARTHUR, J., y cols.: "HIV- 1 infection: No evidence of cognitive decline during the asymptomatic stages". *Neurology* 40 (1990) 204- 208.
- ⁹⁰ SAYKIN, A.J., JANSSEN, R.S., SPREHN, G.C., y cols.: "Longitudinal evaluation of neuropsychological function in homosexual men with HIV infection: 18 months follow up". *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 3 (1991) 286- 298.
- ⁹¹ MARTIN, A., HEYES, M.P., SALAZAR, A.M., y cols.: "Progressive slowing of reaction time and increasing cerebrospinal fluid concentrations of quinilinic acid in HIV- infected individuals". *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 4 (1992) 270- 279.
- ⁹² SELNES, O.A., MCARTHUR, J.C., ROYAL, W., y cols.: "HIV- 1 infection and intravenous drug use: longitudinal neuropsychological evaluation of asymptomatic subjects". *Neurology* 42 (1992) 1924- 1930.
- ⁹³ KARLSEN, N.R., REINVANG, I., FROLAND, S.S.: "A follow- up study of neuropsychological function in asymptomatic HIV- infected patients". *Acta Neurologica Scandinavica* 87 (1990) 83- 87.
- ⁹⁴ BORNSTEIN, R.A., NASRALLAH, H.A., PARA, M.F.: "Change in neuropsychological performance in asymptomatic HIV infection : 1- year follow-up". *AIDS* 7 (1993) 1607- 1611.
- ⁹⁵ SILBERSTEIN, C.H., O'DOWD, M.A., CHARTOCK, P., y cols.: "A prospective four year follow up of neuropsychological function in HIV seropositive and seronegative methadone- maintained patients". *General Hospital Psychiatry* 15 (1993) 351- 359.
- ⁹⁶ BURGESS, A.P., RICCIO, M., JADRESIC, D., y cols.: "A longitudinal study of the neuropsychiatric consequences of HIV- 1 infection in gay men. I Neuropsychological performance and neurological status at baseline and at 12-month follow up". *Psychological Medicine* 24 (1994) 885- 895.
- ⁹⁷ VILLA, G., SOLIDA, A., MORO, E., y cols.: "Cognitive Impairment in asymptomatic stages of HIV infection". *European Neurology* 36 (1996) 125- 133.

- ⁹⁸ POUTIAINEN, E.: "Cognitive deficits and emotional disorders in HIV- 1 infected individuals". *Acta Psychiatrica Scandinavica* 92 (1995) 429- 435.
- ⁹⁹ SELNES, O.A., GALAI, N., MCARTHUR, J.C., y cols.: "HIV infection and cognition in intravenous drug users: long term follow up". *Neurology* 48 (1997) 223- 230.
- ¹⁰⁰ BUTTERS, N., GRANT, I., HAXBY, J., y cols.: "Assessment of AIDS- related cognitive changes: recommendations of the NIMH workshop on neuropsychological assessment approaches". *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 12 (1990) 963- 978.
- ¹⁰¹ WHITE, D.A., HEATON, R.K., MONSCH, A.U., AND THE HNRC GROUP. "Neuropsychological studies of asymptomatic human immunodeficiency virus-type-1 infected individuals". *Journal of the International Neuropsychological Society* 1 (1995) 304- 315.
- ¹⁰² NEWMAN, S.P., LUNN, S., HARRISON, M.J.G. "Do asymptomatic HIV-seropositive individuals show cognitive deficit?". *AIDS* 9 (1995) 1211- 1220.
- ¹⁰³ EGAN, V.: "Neuropsychological aspects of HIV infection". *AIDS Care* 4 (1992) 3-10.
- ¹⁰⁴ VAN GORP, W.G., HINKIN, C., SATZ, P., y cols.: "Subtypes of HIV- related neuropsychological functioning: a cluster analysis approach". *Neuropsychology* 7 (1993) 62- 72.
- ¹⁰⁵ CUMMINGS, J.L.: "Subcortical Dementia. Neuropsychology, Neuropsychiatry and Pathophysiology". *British Journal of Psychiatry* 149 (1986) 682- 697.
- ¹⁰⁶ ELLIS, R.L., DEUTSCH, R., HEATON, R.K., y cols.: "Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection". *Archives of Neurology* 54 (1997) 416- 424.
- ¹⁰⁷ ALBERT, S.M., MARDER, K., DOONEIEF, G., y cols.: "Neuropsychologic impairment in early HIV infection. A risk for work disability". *Archives of Neurology* 52 (1995) 525- 530.
- ¹⁰⁸ BENCHERIF, B., ROTTENBERG, D.A.: "Neuroimaging of the AIDS dementia complex". *AIDS* 12 (1998) 233- 244.
- ¹⁰⁹ RICCIO, M., PUGH, K., JADRESIC, D., y cols.: "Neuropsychiatric aspects of HIV-1 infection in gay men: controlled investigation of psychiatric,

neuropsychological and neurological status". *Journal of Psychosomatic Research* 37 (1993) 819- 830.

¹¹⁰ FOLSTEIN, M.F., FOLSTEIN, S.E., MCHUGH, P.R. y cols.: "Mini- mental state : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". *Journal of Psychiatry Research* 11 (1975) 189- 198.

¹¹¹ MCMANIS, S.E., BROWN, G.R., ZACHARY, R., y cols.: "A screening test for subtle cognitive impairment early in the course of HIV infection". *Psychosomatics* 5 (1993) 424-431.

¹¹² POWER, C., SELNES, O.A., GRIM, J.A., y cols.: "HIV dementia scale: A rapid screening test". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 8 (1995) 273-278.

¹¹³ DESI, M., DEIBEL, N., KOREZLIOGLU, J., y cols.: "Troubles cognitifs au cours de l'infection par le VIH. Validation d'une batterie courte d'évaluation neuropsychologique". *L'Encephale* 21 (1995) 289-294.

¹¹⁴ MILLER, E.N. California Computerized Assessment Package (CalCap). Los Angeles : Norland Software, 1986.

¹¹⁵ WORTH, J.L., SAVAGE, C.R., BAER, L., y cols.: "Computer-based neuropsychological screening for AIDS dementia complex". *AIDS* 7 (1993) 677-681.

¹¹⁶ KOCSIS, A.E., LIN, R.E., MCAULEY, J., y cols.: "An 11-minute computerised screening test for HIV in the Central Nervous System". *Journal of Neurovirology* 2 (1996) 41.

¹¹⁷ KENDIG, E.N., ADLER, W.H.: "The implications of the acquired immunodeficiency syndrome for gerontology reserch and geriatric medicine". *Journal of Gerontology* 45 (1990) M77-M81.

¹¹⁸ BLAXHULT, A., GRANATH, F., LIDMAN, K., y cols.: "The influence of age on the latency period to AIDS in people infected by HIV through blood transfusion". *AIDS* 4 (1990) 125- 129.

¹¹⁹ JANSSEN, R.S., NWANYANWU, O.C., SELIK, R.M., y cols.: "Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States". *Neurology* 42 (1992) 1472- 1476.

- ¹²⁰ VAN GORP, W.G., MILLER, E.N., MARCOTTE, M.A., y cols.: "The relationship between age and cognitive impairment in HIV- 1 infection: Findings from the Multicenter AIDS Cohort Study and a clinical cohort". *Neurology* 44 (1994) 929- 935.
- ¹²¹ STERN, R.A., ARRUDA, J.E., SOMERVILLE, J.A., y cols.: "Neurobehavioral functioning in asymptomatic HIV- 1 infected women". *Journal of International Neuropsychological Society* 4 (1998)172- 178.
- ¹²² MAJ, M.: "Depression in human immunodeficiency virua disease". *Current Opinion in Psychiatry* 11 (1998) 61- 65.
- ¹²³ HINKIN, C.H., VAN GORP, W.G., SATZ, P., y cols.: "Actual versus self-reported cognitive dysfunction in HIV- 1 infection: memory- metamemory dissociations". *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 18 (1996) 431- 443.
- ¹²⁴ WILKINS, J.W., ROBERTSON, K.R., SNYDER, C.R., y cols.: "Implications of self- reported cognitiva and motor dysfunction in HIV- positive patients". *American Journal of Psychiatry* 148 (1991) 641- 643.
- ¹²⁵ SATZ, P.: "Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury : a formulation and review of evidence for threshold theory". *Neuropsychology* 7 (1993) 273- 295.
- ¹²⁶ ZHANG, M., KATZMAN, R., SALMON, D.: "The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: Impact of age, gender and education". *Annals of Neurology* 27 (1990) 428- 437.
- ¹²⁷ STERN, Y., ALEXANDER, G.E., PROHOVNIK, I., y cols.: "Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease". *Annals of Neurology* 32 (1992) 371- 375.
- ¹²⁸ STERN, I., GURLAND, B., TATEMACHI, T.K., y cols.: "Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease". *JAMA* 271 (1994) 1004-1010.
- ¹²⁹ GRANT, I., HEATON, R.K.: " Human immunodeficiency virus type I (HIV-1) adn the brain". *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 58 (1990) 22- 30.
- ¹³⁰ KORALNIK, I.J., BEAUMANOIR, A., HAUSLER, R., y cols.: "A controlled study of early neurologic abnormalities in men with asymptomatic human immncodeficiency virus infection". *New England Journal of Medicine* 323 (1990) 864- 870.

- ¹³¹ MITCHELL, J.E., MARSHALL, D.W., GOETHE, E., y cols.: "Human immunodeficiency virus (HIV): immune system compromise and neuropsychological functioning". *Neurology* 39 (suppl) (1989) 199.
- ¹³² BORNSTEIN, R.A., NASRALLAH, H.A., PARA, M.F., y cols.: "Rate of CD4 decline and neuropsychological performance in HIV infection". *Archives of Neurology* 48 (1991) 704- 707.
- ¹³³ BOCCELLARI, A.A., DILLEY, J.W., CHAMBERS, D.B., y cols.: "Immune function and neuropsychological performance in HIV- 1 - infected homosexual men". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 6 (1993) 592- 601.
- ¹³⁴ SOPELANA, P., DEBORA, M., LÓPEZ- CALVO, S., y cols.: "Alteraciones neuropsicológicas en drogodependientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana". *Archivos de Neurobiología* 55 (1992) 228- 234.
- ¹³⁵ ARRANZ, P., BAYES, R., MAGALLON, M., y cols.: "Detección temprana de posibles alteraciones neuropsicológicas en hemofílicos seropositivos al VIH". *Medicina Clínica (Barcelona)* 100 (1993) 599.
- ¹³⁶ GÓMEZ- BELDARRAIN, M., GARCÍA- MONCÓ, J.C., LLORENS, V., y cols.: "Neuropsychological differences but comparable regional cerebral blood changes in asymptomatic HIV- 1- positive and- negative drug addicts". *European Neurology* 34 (1994)193- 198.
- ¹³⁷ LACORTE, T.M.: Estudio neuropsicológico de la infección por el VIH. *Tesis presentada en la Universidad Autónoma de Barcelona (Curso 92/ 93)*.
- ¹³⁸ GIMENO ESCRIG, C.: "Alteraciones neuropsicológicas asociadas a la infección por el VIH". *Tesis presentada en la Universidad de Valencia (curso 95/ 96)*.
- ¹³⁹ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. "Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN)", 1992.
- ¹⁴⁰ WECHSLER, D.: "WAIS manual". New York: The Psychological Corporation, 1955.
- ¹⁴¹ LEZAK, M.D.: "Neuropsychological Assessment" (3ª ed). New York. Oxford University Press, 1995.
- ¹⁴² REY, A.: "L'examen clinique in psychologie". Paris : Presses Universitaires de France, 1964.

- ¹⁴³ REY, A.: "L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique". *Archives de Psychologie* 28 (1941) 286- 340.
- ¹⁴⁴ PEÑA-CASANOVA, J.: "Programa integrado de exploración neuropsicológica". Test Barcelona. Masson SA, 1990.
- ¹⁴⁵ CARABAÑA, J., GÓMEZ, C.: "Escala de prestigio profesional". En Cuadernos Metodológicos, num 19. Centro de Investigaciones Sociológicas, Madrid, 1996.
- ¹⁴⁶ STEVENS, G., CHO, J.H.: "Socioeconomic indexes and the new 1980 census occupational classification scheme". *Social Sciences Research* 12 (1990) 963- 978.
- ¹⁴⁷ BALDEWEG, T., CATALAN J., GAZZARD, B.G.: "Risk of HIV dementia and opportunistic brain disease in AIDS and use of zidovudine". *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (en prensa).
- ¹⁴⁸ MILLER, E.N., SELNES, O.A., SATZ, P.: "Methods of controlling for demographic differences in neuropsychological studies of HIV infection". *AIDS* 8 (1994) 280- 281.
- ¹⁴⁹ MORRIS, M., SCHAERF, F., BRANDT, J., y cols.: "AIDS and Multiple Sclerosis: neural and mental features". *Acta Psychiatrica Scandinavica* 85 (1992) 331- 336.
- ¹⁵⁰ JAKOBSEN, J., GYLDENSTED, C., BRUN, B., y cols.: "Cerebral ventricular enlargement relates to neuropsychological measures in unselected AIDS patients". *Acta Neurologica Scandinavica* 79 (1989) 59- 62.
- ¹⁵¹ BALDEWEG, T., CATALAN, J., LOVETT, E., y cols.: "Long-term zidovudine reduces neurocognitive deficits in HIV-1 infection. *AIDS* 9 (1995) 589- 596.