

Miguel Bragança¹
Antonio Palha²

Trastornos neurocognitivos asociados con la infección por el VIH

¹Mestrado especialista en Psiquiatría
Alumno de los cursos de doctorado
Facultad de Medicina
Universidad de Oporto

²Profesor Emérito
Facultad de Medicina
Universidad de Oporto

Con el desarrollo de las nuevas terapias antirretrovirales, se han producido importantes avances en el conocimiento de la neuropatogenia de la encefalopatía asociada con la infección por el VIH y de los efectos que estos fármacos tienen en SNC. Los nuevos tratamientos antirretrovirales, además, han dado lugar a una mejora sustancial en la supervivencia de los pacientes seropositivos para el VIH y han influido de forma decisiva en el curso del deterioro cognitivo asociado con la infección por el VIH. Esta revisión pretende ser una actualización de los aspectos epidemiológicos, etiopatogénicos, clínicos y terapéuticos relacionados con el deterioro neurocognitivo. Un reto de enorme importancia para los médicos y neuropsicólogos que trabajan con estos pacientes es el de diagnosticar lo antes posible los déficits cognitivos que se observan en la primeras fases de la infección con el fin de establecer el pronóstico de acuerdo con los resultados de las pruebas neuropsicológica y de laboratorio e instituir la estrategia terapéutica más adecuada. Por esta razón, la evaluación neuropsicológica debe incluirse en la práctica clínica diaria con estos pacientes. Esto contribuirá a mejorar su calidad de vida y el cumplimiento terapéutico del tratamiento antirretroviral.

Palabras clave:
VIH/SIDA, Función neuropsicológica, Cognición, Deterioro cognitivo, Psiquiatría, Psicología

Actas Esp Psiquiatr 2011;39(6):374-83

HIV associated neurocognitive disorders

With the development of new antiretroviral therapies, there has been significant developments in the understanding of the neuropathogenesis of HIV-associated brain disease and the effects of these drugs in the CNS.

This fact originated a substantial improvement in the survival of patients and influenced the course of cognitive impairment associated with HIV infection. This review intends to be an update on the epidemiological, etiopathogenic, clinical and therapeutic aspects related to neurodeterioration. A key challenge for the clinician working in this area is to diagnose, as early as possible, the cognitive deficits occurring in the primary stages of the disease, to determine the prognosis (according to clinical, laboratory and neuropsychological findings) and establish a therapeutic approach. So the neuropsychological assessment should be included in the routine evaluation of these patients. This would have an important impact on their quality of life and improve, the antiretroviral therapy compliance.

Key Words:
HIV/AIDS, Neuropsychological functioning, Cognition, Cognitive impairment, Psychiatry, Psychology

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus neurotrópico que afecta al sistema nervioso central (SNC) desde las primeras fases de la enfermedad, por lo que muchos de los pacientes infectados presentan síntomas de naturaleza neurológica y psicológica¹. La afectación y consiguiente alteración del sistema neurocognitivo que se observa en los pacientes positivos para el VIH se describió ya en el mismo año en el que se reconoció el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) como entidad clínica².

No obstante, la existencia de un deterioro neurocognitivo directamente asociado con la infección por el VIH – especialmente durante la fase asintomática de la infección – fue un asunto controvertido hasta 1987³, y el primer estudio a escala mundial sobre las alteraciones neurocognitivas asociadas con el VIH⁴ no se publicó hasta 1995. Los resultados de este estudio demostraron que existía daño cognitivo en todas las fases de la enfermedad (es decir, fase asintomática, fase sintomática y fase del SIDA), daño que afectaba a múl-

Correspondencia:
Miguel Bragança
Serviço de Psiquiatria – Hospital de S. João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto, Portugal
Teléfono: 351 968058124
Correo electrónico: miguelbraganca@netcabo.pt

tiples áreas o funciones cognitivas. Al igual que ocurre en otras muchas enfermedades médico-quirúrgicas y psiquiátricas, la infección por el VIH provoca un espectro muy amplio de déficits cognitivos, de mayor o menor gravedad, que afectan negativamente a la calidad de vida de la mayoría de los pacientes infectados.

En la etapa anterior a la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), se consideraba que no era posible detener el avance de los déficits cognitivos; sin embargo, en los últimos años se han producido avances importantes en nuestro conocimiento de la neuropatología de la encefalopatía asociada con el VIH y de los efectos del TARGA cuando penetran en el SNC⁵. Estos avances han dado lugar a un cambio de perspectiva muy significativo. Por esta razón, el estudio clínico de los trastornos neurocognitivos asociados con la infección por el VIH han adquirido mucha más relevancia, y existe la expectativa de que seremos capaces de conocer, interferir y modificar el proceso de deterioro.

No obstante, cuando nos aproximamos al tema de la neurocognición en los pacientes positivos para el VIH, observamos dos realidades muy diferentes: la de los pacientes que pueden acceder a los fármacos "antidemencia", y la de aquellos que no tienen acceso a estos medicamentos, y, en consecuencia, sufrirán más o menos signos indicativos de deterioro, los efectos del virus sobre el SNC.

Por cognición debe entenderse una totalidad funcional formada por varias habilidades o funciones que permiten al individuo adaptarse a su entorno y llevar a cabo las actividades de la vida diaria. Para el estudio de la cognición, los neuropsicólogos cognitivos utilizan una serie de modelos teóricos procedentes de la psicología cognitiva y de las neurociencias para someter a prueba las hipótesis según las cuales las funciones cognitivas están relacionadas con una serie de procesos, mecanismos y sistemas neuronales que se ven afectados por el VIH, lo que da lugar a los trastornos neurocognitivos asociados con el VIH (TNAV)³.

EPIDEMIOLOGÍA

Es difícil determinar la incidencia y prevalencia de los TNAV, no sólo debido a la gran variedad de criterios que se utilizan para definir estos trastornos, sino también a la multitud de instrumentos psicométricos que se emplean para su cuantificación. Antes de la introducción de la TARGA, el deterioro cognitivo seguía un curso progresivo, por lo que los déficits se iban agravando más y más conforme avanzaba la enfermedad, desde la fase asintomática hasta la fase de SIDA. Las tasas de deterioro global estaban en torno al 35% en la fase asintomática, al 44% en la fase sintomática y del 55% en la fase de SIDA³.

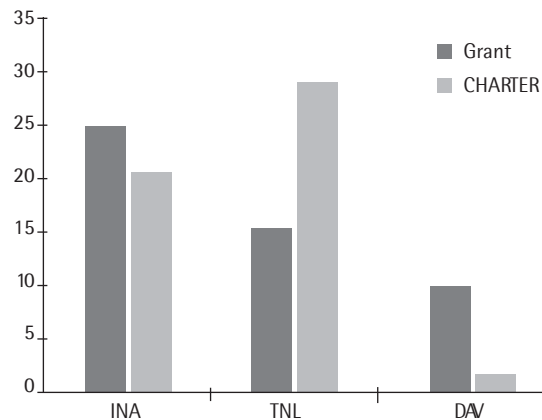


Figura 1

Prevalencia estimada de los TNAV

Grant⁶ realizó un estudio epidemiológico en el que utilizó la nomenclatura recientemente modificada por el grupo de Frascati⁷, que incluye los nuevos criterios diagnósticos de la declaración de consenso de 2007, y encontró las siguientes tasas de prevalencia: 25% para la incapacidad neurocognitiva asintomática (INA), 15% para el trastorno neurocognitivo leve (TNL) y 10% para la demencia asociada con el VIH (DAV). Este autor observó que la mitad de los pacientes evaluados no presentaban ningún tipo de alteración neuropsicológica (Figura 1).

En el estudio CHARTER (CNS HIV Antiretroviral Therapy Effects Research) se evaluó durante un periodo de cinco años la presentación de las alteraciones neurológicas en pacientes tratados con TARGA. Los resultados fueron similares en lo que respecta al deterioro global, pero diferentes en lo que se refiere al diagnóstico (2% para la demencia, 29% para el TNL y 21% para la INA), lo que refleja la influencia de los nuevos tratamientos. Además, se encontró que en el 25% de los pacientes documentados mediante baterías neuropsicológicas, no se había habido quejas de daño cognitivo por parte del paciente ni de sus familiares⁸.

FUNCIONES COGNITIVAS

Debido a la naturaleza difusa de las características de los TNAV, no es fácil establecer una correlación entre estos trastornos y los mecanismos neurobiológicos que se ven afectados por el VIH. Por esta misma razón, tampoco es fácil cuantificar los déficits neurocognitivos.

Debido a esta naturaleza difusa, la infección por el VIH proporciona un modelo conceptual limitado para la generación de hipótesis sobre el papel que desempeñan los di-

ferentes sistemas cerebrales en la cognición, y es siempre más fácil generar esta hipótesis cuando se trata de lesiones focales o restringidas². Si bien estas limitaciones dificultan el diagnóstico clínico, el tratamiento y la investigación, los autores han podido describir, discriminar e individualizar algunos patrones de daño cognitivo.

En un estudio que se llevó a cabo en 1995⁴ – realizado antes de la era del TARGA, por lo que los resultados estaban menos “contaminados” – se detectaron ocho áreas o funciones cognitivas afectadas por la infección en los pacientes seropositivos para el VIH (Figura 2).

Más recientemente, en el HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) de la Universidad de California, después de la evaluación de los pacientes, se han establecido siete funciones neurocognitivas nucleares, que demuestran que la afectación neurológica del VIH es predominantemente subcortical⁹: *velocidad del procesamiento de la información, atención/memoria operativa, funciones ejecutivas, aprendizaje, memoria, fluidez verbal y destreza y velocidad motora verbal*.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Si bien cuando hablamos de síntomas neuropsicológicos asociados con la infección por el VIH abarcamos un espectro muy amplio de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, hay, sin embargo tres trastornos en torno a los cuales existe consenso entre los expertos⁷: la *incapacidad neurocognitiva asintomática*, el *trastorno neurocognitivo leve* y la *demencia asociada con el VIH* (en la clasificación anterior no se distinguía entre los dos primeros trastornos, que se denominaban conjuntamente *trastorno cognitivo-motor menor* TCMM)¹⁰. Dado que algunos componentes del deterioro neurocognitivo pueden ser reversibles, esta clasificación nosológica debe entenderse como un espectro y en sentido dimensional; es decir, como un continuo de gravedad dentro del cual el estado del paciente puede evolucionar bien hacia delante o bien hacia atrás (Tabla 1).

Las alteraciones cognitivo-conductuales pueden ir desde una lentificación motora leve experimentada por el paciente pero apenas perceptible o ligeras dificultades para recordar hasta una demencia franca que cursa con mutismo y signos neurológicos muy evidentes¹¹. Si bien en los TNAV puede verse comprometida cualquier función o área cognitiva, algunos patrones de afectación son más frecuentes que otros. Las alteraciones mnésicas, especialmente en el ámbito del aprendizaje y de la adquisición de nueva información, suelen ser muy evidentes, como lo son la bradipsiquia, los problemas atencionales y las alteraciones de las funciones ejecutivas. Si existe afectación del lenguaje, destacan la falta de fluidez verbal y

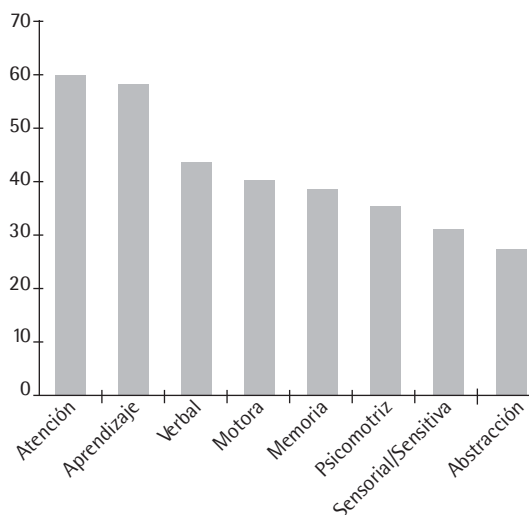


Figura 2

Prevalencia estimada por áreas o funciones cognitivas (Heaton et al. 1995)

la lentificación de la generación de palabras, en mayor medida que la incapacidad o dificultad de nombrar objetos. Como cabría esperar, los déficits más graves se observan en las fases más avanzadas de la enfermedad. En estas fases, puede aparecer deterioro del lenguaje, dificultades visoespaciales, aplanamiento emocional y alteraciones muy evidentes de la conducta y de los movimientos. Cuando las funciones más afectadas son la atención, las funciones ejecutivas, la memoria y la función motora¹², se produce una mayor interferencia de la enfermedad en la vida social y laboral y en la realización de las actividades de la vida diaria del paciente¹³.

ETIOPATOGENIA

Se sabe que el VIH provoca una devastación a gran escala en el sistema inmunitario, pero se conoce mucho peor su acción en el SNC. Actualmente, está claro que el virus invade el SNC de forma precoz, probablemente antes de que se produzca la respuesta inmunitaria celular o humoral¹⁴, y, de forma progresiva, produce neurotoxicidad, neurodegeneración, respuestas inflamatorias (encefalitis) y déficits cognitivos. El daño en el SNC puede ser primario (debido a la presencia del virus) o secundario como consecuencia de la inmunodepresión, que, a su vez, es responsable de las infecciones oportunistas y neoplasias que afectan al SNC, tales como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), la criptococosis, la toxoplasmosis y los linfomas¹⁵.

Las células infectadas por el virus propagan rápidamente la primoinfección. A pesar de que en la mayoría de los casos no se observan síntomas, el encéfalo puede actuar como un

Tabla 1

Criterios diagnósticos para los TNV (Antinori *et al.*, 2007)**Deterioro neurocognitivo asintomático asociado con el VIH (INA)¹**

1. Deterioro cognitivo adquirido que afecta al menos a dos funciones, documentado por una puntuación de al menos 1,0 desviaciones típicas (DT) por debajo de la media de acuerdo con la edad y el nivel educativo en las pruebas neuropsicológicas estandarizadas. La evaluación neuropsicológica debe cubrir al menos las siguientes funciones cognitivas: verbal/lenguaje, atención/memoria operativa, abstracción/funciones ejecutivas, memoria (aprendizaje, recuerdo), velocidad del procesamiento de la información, sensorial-sensitiva-perceptiva y habilidades motoras.
2. El deterioro cognitivo no interfiere en el funcionamiento del sujeto en la vida diaria.
3. El deterioro cognitivo no reúne los criterios diagnóstico de delirium ni de demencia.
4. No hay evidencia de que exista otra causa que pueda explicar la INA¹.

Trastorno neurocognitivo leve asociado con el VIH (TNL)²

1. Deterioro cognitivo adquirido que afecta al menos a dos funciones, documentado por una puntuación de al menos 1,0 DT por debajo de la media de acuerdo con la edad y el nivel educativo en las pruebas neuropsicológicas estandarizadas. La evaluación neuropsicológica debe cubrir al menos las siguientes funciones cognitivas: verbal/lenguaje, atención/memoria operativa, abstracción/funciones ejecutivas, memoria (aprendizaje, recuerdo), velocidad del procesamiento de la información, sensorial-sensitiva-perceptiva, habilidades motoras.
2. Normalmente, corresponde a la fase 0,5-1,0 de la escala MSK.
3. El deterioro cognitivo interfiere al menos de forma leve en el funcionamiento del sujeto en la vida diaria al menos en una de las siguientes áreas:
 - a. Reducción de la agudeza mental y disminución de la eficacia en la vida laboral, en la realización de las tareas domésticas o en el funcionamiento social, al menos leve, autoinformada por el paciente.
 - b. Observación por parte de personas allegadas al paciente de que el sujeto presenta una reducción al menos leve de la agudeza mental que ha dado lugar a una disminución de la eficacia en la vida laboral, en la realización de las tareas domésticas o en el funcionamiento social.
4. El deterioro cognitivo no reúne los criterios diagnóstico de delirium ni de demencia.
5. No hay evidencia de que exista otra causa que pueda explicar el TNL³.

Demencia asociada con el VIH (DAV)⁴

1. Deterioro cognitivo relevante que afecta al menos a dos funciones cognitivas; normalmente el deterioro se observa en más de dos funciones cognitivas, especialmente en el aprendizaje de nueva información, en el procesamiento de la información y en atención/concentración. El deterioro cognitivo debe demostrarse mediante una puntuación por debajo de 2 o más DT con respecto a la media en función de la edad y el sexo en al menos 2 funciones cognitivas en las pruebas neuropsicológicas estandarizadas. (Nota: Cuando no se disponga de pruebas neuropsicológicas estandarizadas, puede utilizarse la evaluación neurológica convencional y pruebas cognitivas sencillas, siempre y cuando se siga el algoritmo que se presenta más adelante).
2. Normalmente, corresponde a la fase 2,0 o mayor de la escala MSK.
3. El deterioro cognitivo provoca una interferencia importante con el funcionamiento del sujeto en la vida diaria (laboral, familiar, tareas domésticas y actividades sociales).
4. El deterioro cognitivo no reúne los criterios diagnósticos de delirium (p. ej., la obnubilación no es un componente destacado del cuadro clínico); o, si hay delirium, es necesario que los criterios diagnósticos de demencia se hayan cumplido en una evaluación anterior cuando el delirium no estaba presente.
5. No hay evidencia de que exista otra causa que pueda explicar la DAV (p. ej., otras infecciones que afectan al SNC, neoplasias del SNC, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades neurológicas preexistentes, consumo o drogodependencia grave compatible con daño al SNC)⁵.

¹Si se ha realizado anteriormente un diagnóstico de INA, pero actualmente el paciente no reúne los criterios diagnósticos, puede hacerse un diagnóstico de INA en remisión.

²Si existe sospecha de INA en un paciente que reúne los criterios diagnósticos de episodio depresivo mayor o de drogodependencia, debe posponerse el diagnóstico de INA hasta que se realice una nueva evaluación. Esta evaluación debe realizarse cuando el episodio depresivo mayor haya remitido o haya transcurrido al menos 1 mes desde el cese del consumo de drogas.

³Si anteriormente se ha realizado un diagnóstico de TNL, pero actualmente el paciente no reúne los criterios diagnósticos de TNL, se puede hacer un diagnóstico de TNL en remisión.

⁴Si existe sospecha de TNL en un paciente que reúne los criterios diagnósticos de episodio depresivo mayor con limitaciones funcionales significativas o síntomas psicóticos o de drogodependencia, debe posponerse el diagnóstico de TNL hasta que se realice una nueva evaluación. Esta evaluación debe realizarse cuando el episodio depresivo mayor haya remitido o haya transcurrido al menos 1 mes desde el cese de consumo de drogas.

⁵Si anteriormente se ha realizado un diagnóstico de DAV, pero actualmente el paciente no reúne los criterios diagnósticos de DAV, puede hacerse un diagnóstico de DAV en remisión.

⁶Si existe sospecha de DAV en un paciente que reúne los criterios diagnósticos de episodio depresivo mayor grave con limitaciones funcionales significativas o síntomas psicóticos o de drogodependencia, debe posponerse el diagnóstico de DAV hasta que se realice una nueva evaluación. Esta evaluación debe realizarse cuando el episodio depresivo mayor haya remitido o haya transcurrido al menos 1 mes desde el cese del consumo de drogas. Nota: Existe consenso en que, incluso en los casos en los que la DAV y el episodio depresivo mayor concurren, hay pocos datos que indiquen que se trata de una pseudodemencia, y en que los déficits cognitivos no suelen mejorar después del tratamiento con éxito de la depresión. funcionales significativas o síntomas psicóticos o de drogodependencia, debe posponerse el diagnóstico de DAV hasta que se realice una nueva evaluación. Esta evaluación debe realizarse cuando el episodio depresivo mayor haya remitido o haya transcurrido al menos 1 mes desde el cese del consumo de drogas. Nota: Existe consenso en que, incluso en los casos en los que la DAV y el episodio depresivo mayor concurren, hay pocos datos que indiquen que se trata de una pseudodemencia, y en que los déficits cognitivos no suelen mejorar después del tratamiento.

santuario inmunológico, por un lado, para la replicación del virus, debido a que la barrera hematoencefálica obstaculiza la penetración de los antirretrovirales, y, por otro, para los macrófagos perivasculares, que secuestran el virus en el SNC¹⁶.

Se cree que el daño producido por el VIH en el SNC es fundamentalmente subcortical, ya que los síntomas suelen estar relacionados con funciones cognitivas en las que se supone que intervienen el tálamo y los ganglios basales. No obstante hay evidencia de que la corteza cerebral también se ve afectada, fundamentalmente debido a la desregulación de redes neuronales muy amplias que dependen de la integridad de las vías del núcleo estriado y del lóbulo frontal (principalmente, los sistemas frontotemporal y frontoparietal), mas que de sistemas neuronales aislados¹⁷.

En teoría, todos los tipos de células del SNC pueden verse infectadas por el virus, siempre y cuando tengan receptores o correceptores (CCRS y CXCR4) que permitan al virus entrar en la célula, pero los macrófagos y microglías son los tipos celulares afectados con más frecuencia¹⁷.

No hay evidencia convincente de que la virosis afecte directamente a las neuronas, y se cree que la causa más probable de la gliosis y de la pérdida neuronal puede ser el aumento de la regulación de la citocinas proinflamatorias, que, a su vez, produciría daño neuronal, fundamentalmente en la corteza frontal. Sin embargo, las alteraciones sinápticas y dendríticas correlacionan con los déficits cognitivos – incluso en los casos en los que el trastorno cognitivo es de carácter leve o moderado¹⁸ – en aproximadamente el 50% de los pacientes, y se observa apoptosis neuronal y/o lesiones sináptico-dendríticas¹⁹, si bien estas últimas, al contrario de lo que sucede con la apoptosis neuronal, son reversibles si se instaura el tratamiento.

Se han utilizado varias técnicas de neuroimagen para la observación *in vivo* de la neurohistopatología del VIH. Los hallazgos más relevantes²⁰ hasta la fecha en todas las fases de la enfermedad han sido la atrofia (debida probablemente a la pérdida neuronal y a la desmielinización), el ensanchamiento de los ventrículos (combinación de atrofia central y cortical), la intensidad elevada de la señal focal en la sustancia gris subcortical, la confluencia de áreas de aumento de la señal y las áreas aisladas con aumento de la señal, la pérdida del volumen en el núcleo caudado y alteraciones metabólicas focales en los ganglios basales, tálamo y lóbulos temporales. Por otro lado, en la demencia avanzada se ha observado de forma consistente una disminución del marcador neuronal N-acetil aspartato (NAA) en los ganglios basales, un aumento del marcador de los neurogliocitos mioinositol (MI) y un incremento del cociente colina/creatina²¹, lo que sugiere la existencia de lesiones neuronales y de una reducción importante del flujo sanguíneo cerebral en el lóbulo frontal, lateral y en parte posterior y medial del lóbulo parietal, así como en la sustancia blanca del lóbulo parietal.

Los estudios de autopsia realizados en pacientes con demencia muestran alteraciones características de la sustancia blanca, desmielinización, nódulos de microgliocitos, células gigantes multinucleadas e infiltrado perivascular. La corteza cerebral está afectada en menor grado, pero puede presentar células gigantes, infiltrado de macrófagos, microgliocitos y astrocitosis reactiva²². Se ha encontrado un aumento de los niveles de la enzima óxido nítrico sintasa (iNOS) en los macrófagos y microglía de los pacientes con demencia asociada con el VIH^{23, 24}.

BIOMARCADORES

En los últimos años se han propuesto una importante cantidad de biomarcadores como adyuvantes para el diagnóstico y para predecir la presencia y gravedad de los TNAV. Sin embargo, a excepción de la cifra de linfocitos CD4 y de la viremia, no se ha encontrado ningún biomarcador que haya demostrado ser de utilidad en la práctica clínica^{25, 26}.

Con la introducción de los antirretrovirales, el diagnóstico diferencial con otras enfermedades (hipertensión, síndrome metabólico, neoplasias malignas y otras viremias) ha ido haciéndose cada vez más importante. Debido a que los pacientes viven ahora más tiempo y a la disponibilidad de tratamientos más eficaces, es necesario encontrar biomarcadores y factores de discriminación, así como un sistema de clasificación preciso para el grado de afectación del SNC en los pacientes infectados por el VIH²⁷.

Los datos más recientes indican que hay diferentes fenotipos clínicos de los TNAV, tales como la forma inactiva, en la que no se observa daño, ni clínico ni subclínico, en el encéfalo²⁸. Sería deseable poder identificar la enfermedad asintomática en tiempo real mediante marcadores, en vez de recurrir a la administración de pruebas psicométricas durante varias semanas. La evaluación de la respuesta a TARGA para evitar tener que prescribir otros fármacos inadecuados que provocan un aumento del riesgo de toxicidad²⁹⁻³¹ se ha convertido en un tema de investigación prioritario.

FACTORES DE RIESGO, COMORBILIDAD Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los factores de riesgo más importantes del deterioro cognitivo provocado por el VIH parecen ser la edad, la fase de la enfermedad y la viremia³². Además, algunos autores han identificado otros factores de riesgo³³, tales como el nivel educativo, una cifra baja de linfocitos CD4 y la orientación sexual (homosexual/bisexual frente a heterosexual). Seigny y cols.³⁴ han propuesto que la resistencia a la medicación, la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), el sexo femenino y la reserva cognitiva son predictores im-

Tabla 2 Biomarcadores de la afectación del SNC asociada con el VIH

Células efectoras

Linfocitos (cifra de linfocitos CD4, microglobulina β -2).
 Monocitos (monocitos CD14+/CD69+, monocitos solubles CD14 [sCD14], neopterin, ácido quinolínico).
 Astrocitos (S-100 β , proteína del ácido fibrilar neuroglial [GFAP]).

Moduladores

Interleucinas (IL-1 e IL-6).
 Proteínas de la superfamilia TNF (TNF α).
 Interferones y proteínas inducidas por los interferones.
 Quimiocinas.

Otros moduladores

Factor de crecimiento de transformación (TGF)- β .
 Receptor del activador del plasminógeno de la urocinasa (uPAR).

Toxinas

Toxinas virales (ARN VIH, ADN VIH, proteínas codificadas por el VIH).
 Toxinas del huésped (metabolitos y prostaglandinas del ácido aracnoideo, óxido nítrico, factor de activación de los trombocitos).

Células diana

Neuronas (neurofilamentos ligeros [NFL], tau).
 Células endoteliales/barrera hematoencefálica (albúmina, inmunoglobulina G y proteína total, factor de crecimiento endotelial vascular en el suero [VEGF], moléculas de adhesión intercelular [gp 120], tat, metaloproteinasas de la matriz [MMP-2,7 y 9]).

Factores genéticos

MCP-1, CCR2, APO-E4.

Otros

B12, folato de los eritrocitos, función tiroidea, vitamina E, esfingomielina y ceramida.

portantes del grado de deterioro de los pacientes seropositivos para el VIH.

El deterioro cognitivo está asociado con muchas enfermedades médicas, además de con los procesos infecciosos, tales como las enfermedades respiratorias, cardiovasculares, renales, digestivas, autoinmunitarias, endocrinas, nutricionales y metabólicas, así como con la exposición a toxinas, a los procedimientos quirúrgicos (principalmente cardiovasculares), a la radioterapia y a la quimioterapia. Además, los pacientes que presentan deterioro cognitivo están más expuestos a los efectos yatrogénicos de los fármacos, incluida la medicación antirretrovírica, de los agentes anestésicos y de los psicofármacos³⁵.

En torno al 60%-70% de los pacientes seropositivos para el VIH presentan uno o más trastornos psiquiátricos, especialmente depresión (tasa de prevalencia de aproximadamente el 50%), lo que por sí mismo es ya un factor de riesgo de deterioro cognitivo³⁶.

El consumo excesivo y/o la dependencia de alcohol³⁷, cannabis³⁸ y cocaína³⁹, la coinfección por el virus de la hepatitis C⁴⁰ y el delirium⁴¹, son también problemas que deben tenerse en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico diferencial, ya que en muchos casos el diagnóstico debe ser doble o es necesario diagnosticar una comorbilidad.

Por último, debe tenerse en cuenta que gracias a TARGA las tasas de mortalidad en los pacientes infectados por VIH han disminuido drásticamente, y, como consecuencia, ha aumentado considerablemente la población de pacientes mayores infectados por VIH. La influencia del envejecimiento sobre la enfermedad es un tema controvertido, debido a que el envejecimiento está asociado con muchos factores de riesgo, tales como la hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares y los trastornos metabólicos⁴².

CURSO Y PRONÓSTICO

Se han realizado estudios longitudinales para evaluar el curso y la estabilidad del deterioro neuropsicológico durante la evolución de la infección⁴³. La inestabilidad del diagnóstico de TNAV se ha puesto de manifiesto cuando se ha observado que en el 7,5%-29% de los pacientes se produce una regresión de los síntomas y que en el 19% la sintomatología indicativa de deterioro cognitivo fluctúa de una evaluación a otra entre la normalidad y diferentes grados de deterioro⁴⁴. En el estudio CHARTER se evaluó a los pacientes durante cinco años, y se encontró que el 29% presentaban deterioro del funcionamiento cognitivo, el 47% seguía estable y el 17% había mejorado sustancialmente⁸.

Tabla 3 Clasificación de los antirretrovirales en función de su capacidad de penetrar en el SNC (Letendre *et al*, 2008)

	Buena evidencia	Mejor evidencia	La mejor evidencia
	Características del fármaco	Farmacocinética	Farmacodinámica
	Neuroeficacia	Compatible con	La concentración excede el IC50 natural
Elevada (1)	Penetración importante	De forma consistente	Independiente
Intermedia (0,5)	Penetración marginal	De forma poco consistente	No claramente independiente
Baja (0)	Mala penetración	Casi nunca	Ineficaz

Por lo tanto, no está claro si estamos utilizando entidades diagnósticas claras (INA, TNL y DAV) y si no sería mejor partir de la base de que lo que existe en un continuo de gravedad⁴⁵. En este sentido algunos autores⁴⁶ incluso han indicado que el deterioro cognitivo se estabiliza aproximadamente a los 64 meses de su evolución, interrumpiéndose así el deterioro progresivo y unidireccional que hasta ahora se había considerado un hecho indiscutible.

Por otro lado, aún no se ha podido determinar si esta transición es o no el reflejo de los cambios biológicos producidos por la TARGA⁴². Por otro lado, los TNAV, especialmente en su forma aguda, están asociados con un aumento de la mortalidad y tasas más bajas de supervivencia en los pacientes con SIDA, incluso en la era de la TARGA⁴⁷.

El pronóstico de los TNAV es variable y difícil de determinar, pero ha mejorado considerablemente con la introducción de los nuevos tratamientos antirretrovirales. Depende fundamentalmente de la morbilidad causada por la enfermedad, del número de hospitalizaciones y de la calidad de vida. Incluso en la era de la TARGA, la afectación cognitiva grave está asociada con una tasa de mortalidad elevada⁴⁸. Esta relación es especialmente evidente en el caso de la DAV, incluso cuando el cumplimiento terapéutico es bueno y la progresión de la enfermedad (linfocitos CD4) y los factores demográficos son favorables⁴⁷. Sin embargo, el cambio en la esperanza de vida que se ha conseguido gracias a los nuevos tratamientos, y el aumento asociado del tiempo que dura la infección, de la prevalencia de la enfermedad y de la población de pacientes mayores infectados por el VIH son las variables más importantes en la evolución y en el pronóstico de las alteraciones cognitivas^{49, 50}.

Todo esto nos indica que es muy importante proceder a la evaluación cognitiva, tanto en el momento del diagnóstico como en el momento de tomar decisiones terapéuticas. Cabe esperar que con el uso de los instrumentos psicométricos seamos capaces de tener una visión estable del curso del deterioro y de detectar y conocer los déficits cognitivos que

pueden remitir, ya sea parcial o totalmente. De esta forma, conseguiremos influir de forma decisiva en el pronóstico y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Actualmente, no existe ningún tratamiento totalmente eficaz para las alteraciones neurológicas asociadas con la infección por el VIH. El tratamiento se basa fundamentalmente en la terapia antirretroviral que se introdujo en 1996. La mayoría de los estudios demuestran que el tratamiento antirretroviral tiene efectos positivos sobre las alteraciones cognitivas, incluso que se consiguen remisiones muy significativas cuando el deterioro es de naturaleza leve o moderada; sin embargo, esta eficacia de los antirretrovirales no se observa por igual en todas las funciones cognitivas⁵¹. Esto se debe probablemente a las diferencias en las propiedades farmacológicas de estos medicamentos, en la distribución en el SNC, en la concentración en el líquido cefalorraquídeo (CSF), en la capacidad para reducir la viremia e, incluso, en su capacidad para tratar los TNAV⁵².

No obstante, los resultados de la investigación son claros sobre el hecho de que los antirretrovirales que tienen una mejor penetración en el SNC mejoran la atención, las habilidades visoespaciales y la velocidad psicomotora, si bien son poco o nada eficaces en el tratamiento de los déficits mnésicos y de las funciones ejecutivas¹¹. La disminución de la viremia medida en el SNC produce una mejoría clínica general, y, en este momento es el mejor predictor del éxito del tratamiento antidemencia y de la mejoría del deterioro neurocognitivo en general. Por tanto, el cumplimiento terapéutico estricto de la medicación, especialmente de los fármacos que han demostrado ser eficaces para mejorar las funciones cognitivas, se convierte en una cuestión crucial. En este contexto, Letendre *et al*. han propuesto una clasificación tentativa de la eficacia de los antirretrovirales en función de su capacidad de penetrar en el SNC (Tabla 3).

Estos autores asignaron una puntuación a cada antirretroviral según su capacidad de penetrar en el SNC (CPSNC) basada en sus propiedades físicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas. La CPSNC de cada fármaco puede ser baja (0), intermedia (0,5) o alta (1)⁵². Sin embargo, no existe ninguna prueba fiable que permita hacer un seguimiento de la eficacia de cada fármaco.

Siguiendo este método, se llega a la conclusión de que los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (*abacavir*, *zidovudina*), los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (*delavirdina*, *nevirapina*) y los inhibidores de la proteasa (*amprenavir-r*, *indinavir-r*, *lopinavir-r*, *darunavir*) parecen ser los antirretrovirales más eficaces desde el punto de vista neurocognitivo por tener una mejor penetración en el SNC, por lo que, en principio, estos deberán ser los fármacos de elección para la prevención y el tratamiento de los TNAV⁵².

La investigación reciente se ha centrado en la interferencia en la cascada inflamatoria, en el estrés oxidativo y en la liberación de neurotoxinas, así como en la disminución de la replicación y en los efectos apoptóticos, además de en la neuroprotección⁵³. Los resultados de estas investigaciones han demostrado que no existen efectos yatrogénicos relevantes.

No obstante, aunque los antirretrovirales, incluidos los que son eficaces como neuroprotectores, se han asociado recientemente con el deterioro del rendimiento cognitivo⁵⁴, parece que la estrategia farmacoterapéutica más apropiada para la prevención del deterioro cognitivo consiste en administrar desde las primeras fases de la enfermedad antirretrovirales en politerapia (generalmente, más de tres fármacos) que tengan una puntuación elevada en CPSNC⁵⁵, moduladores del sistema inmunológico y psicoestimulantes.

Además de los antirretrovirales, se han estudiado otros muchos medicamentos para el tratamiento adyuvante del deterioro neurocognitivo asociado con la infección por VIH, tales como selegilina, memantina, minociclina, nifedipino, lexicapant, citocinas inflamatorias, sustancia P, factores neurotróficos (NGF, FGF y BDNF) y antiinflamatorios (IL4 y IL10), metilfenidato, dextroanfetamina, ácido valproico y litio, además del tratamiento nutricional adyuvante (p. ej., complementos de vitamina E y selenio en la dieta diaria). Los resultados terapéuticos han sido modestos en todos los casos⁵³.

El seguimiento psiquiátrico de los pacientes con TNAV o que presentan riesgo de padecer es, en nuestra opinión, obligatorio, no sólo por los síntomas directos que presentan estos pacientes, sino también, y sobre todo, debido a la elevada comorbilidad que se observa. La depresión es el trastorno psiquiátrico comórbido más prevalente asociado con la infección por el VIH; sin embargo, aún no se ha podi-

do determinar de forma concluyente qué papel desempeñan los déficits neurocognitivos asociados con el VIH⁵⁶. En todo caso, es importante tener en cuenta que el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo tiene un efecto positivo en estos pacientes. En muchos estudios se ha observado que el tratamiento con psicofármacos redundaba en una mejoría considerable⁵⁷, ya sea porque se consigue controlar la sintomatología psiquiátrica o porque sus beneficios se solapan con los de la TARGA, especialmente en el caso de los antidepresivos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los estimulantes del SNC y los estabilizadores del estado de ánimo, especialmente el carbonato de litio⁵⁸.

Si bien hay acuerdo en la literatura médica sobre las ventajas de la rehabilitación cognitiva en los pacientes que presentan lesiones cerebrales, se han realizado muy pocos estudios sobre la eficacia de este tipo de rehabilitación en los pacientes con TNAV, si bien hay algunos estudios⁵⁹ en los que, utilizando diferentes técnicas, se han conseguido resultados esperanzadores.

Una técnica de rehabilitación cognitiva que se utiliza con frecuencia en pacientes con daño cerebral se basa en el concepto de neuroplasticidad, y consiste en la estimulación y el entrenamiento. Las estrategias principales consisten en la restauración y la recuperación, en la compensación y la sustitución, en estrategias mixtas y en el trabajo grupal y en la familia. Actualmente, se dispone de técnicas y tareas para todas las funciones cognitivas, lo que permite que el tratamiento sea más específico y se pueda adaptar a las necesidades de cada paciente. Los resultados que se obtienen varían dependiendo de la forma de inicio del déficit, de la gravedad y localización de las lesiones, del nivel de funcionamiento premórbido, de la edad, de la lateralización, del sexo y del nivel socioeconómico⁶⁰.

Dado que hoy es factible conseguir la estabilización de la enfermedad gracias a los nuevos tratamientos farmacológicos, cada vez se presta más atención a la calidad de vida de los pacientes seropositivos para el VIH. Por esta razón, actualmente hay que prestar atención no sólo a las decisiones estrictamente médicas, sino también a todo aquello que tiene que ver con los diferentes aspectos sociales y profesionales de la vida diaria. Como ya hemos dicho, la inestabilidad del diagnóstico de TNAV hace que la toma de decisiones esté siempre rodeada de cierta confusión; sin embargo, dado que hoy pensamos más en términos de la reversibilidad del deterioro y menos en términos de la reversibilidad del deterioro característico de las demencias, es posible que las cuestiones éticas se conviertan en un problema menos incierto y de menor complejidad⁶¹.

Por último, convendría no olvidar que las estrategias terapéuticas y sus resultados dependen del estado en el que se encuentre la enfermedad (CDC 1993 Classification),

fundamentalmente de la edad del paciente y del momento en el que tuvo lugar la primoinfección. El aumento de la esperanza de vida en estos pacientes plantea nuevos problemas relacionados con la mayor prevalencia de la comorbilidad (médica, neurológica y psiquiátrica), con los factores yatrogénicos y con el aumento de las interacciones farmacológicas y los efectos cruzados de la medicación, sin olvidar la mayor complejidad que tiene actualmente el diagnóstico diferencial debido a las consecuencias del envejecimiento normal.

BIBLIOGRAFÍA

- White DA, Heaton R, Monsch AU. Neuropsychological studies of asymptomatic human immunodeficiency virus type 1 infected individuals. *Journal of the International Neuropsychological Society* 1995;1:304-15.
- Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983;14(4):403-18.
- Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive Neuropsychology of HIV-Associated Neurocognitive Disorders. *Neuropsychol Rev* 2009;19:152-68.
- Heaton RK, Butters N, Grant I, et al. The HNRC 500: neuropsychology of HIV infection at different disease stages. *J Int Neuropsychol Soc* 1995;1(3): 231-51.
- Brew BJ. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS*. 2004 Jan 1;18 Suppl 1:S75-8.
- Grant I. Neurocognitive disturbances in HIV. *International Review of Psychiatry* 2008;20(1):33-47.
- Antinori A, Arendt G, Becker, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007;69:1789-99.
- Clifford DB. HIV-associated neurocognitive disease continues in the antiretroviral era. *Top HIV Med* 2008 Jun-Jul;16(2):94-8.
- Carey CL, Woods SP, Rippeth JD et al. Initial validation of a screening battery for the detection of HIV-associated cognitive impairment. *The Clinical Neuropsychologist* 2004;18:234-48.
- American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology* 1991;41:778-85.
- Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *J Neurovirol* 2004 Dec;10(6):350-7.
- Bornstein RA, Nasrallah HA, Para MF, Whitacre CC, Fass RJ. Change in neuropsychological performance in asymptomatic HIV infection: 1-year follow-up. *AIDS*. 1993 Dec;7(12):1607-11.
- Moulinier A. Dementia complex due to HIV disease and aging. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2007 Sep;5(3):193-207.
- Aquaro S, Ronga L, Pollicita M, Antinori A, Ranazzi A, Perno CF. Human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome dementia complex: role of cells of monocyte-macrophage lineage. *J Neurovirol* 2005;11 Suppl 3:58-66.
- Ghafouri M, Amini S, Khalili K, Sawaya BE. HIV-1 associated dementia: symptoms and causes. *Retrovirology* 2006;19(3):28.
- Kadiu I, Ricardo-Dukelow M, Ciborowski P, Gendelman HE. Cytoskeletal protein transformation in HIV-1-infected macrophage giant cells. *J Immunol* 2007 May 15;178(10):6404-15.
- Kramer-Hämmerle S, Rothenaigner I, Wolff H, Bell JE, Brack-Werner R. Cells of the central nervous system as targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus. *Virus Res* 2005;111(2):194-213.
- Everall IP, Heaton RK, Marcotte TD, Ellis RJ, McCutchan JA, Atkinson JH, et al. Cortical synaptic density is reduced in mild to moderate human immunodeficiency virus neurocognitive disorder. HNRC Group. HIV Neurobehavioral Research Center. *Brain Pathol* 1999 Apr;9(2):209-17.
- Ellis R, Langford D, Masliah E. HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuronal injury and repair. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(1):33-44.
- Tate DF, Conley JJ, Meier DS et al. Neuroimaging Among HIV-Infected Patients: Current Knowledge and Future Directions. In: Paul RH, Sacktor NC, Valcour V, Tashima KT, eds. *HIV and the Brain. New Challenges in the Modern Era: Humana Press* 2009; p. 75-108.
- Tarasów E, Wierci ska-Drapała A, Kubas B, et al. Cerebral MR spectroscopy in neurologically asymptomatic HIV-infected patients. *Acta Radiol* 2003 Mar;44(2):206-12.
- Bell JE. An update on the neuropathology of HIV in the HAART era. *Histopathology* 2004 Dec;45(6):549-59.
- Haughey NJ, Cutler RG, Tamara A, McArthur JC, Vargas DL, Pardo CA, et al. Perturbation of sphingolipid metabolism and ceramide production in HIV-dementia. *Ann Neurol*. 2004 Feb;55(2):257-67.
- Li W, Malpica-Llanos TM, Gundry R, Cotter RJ, Sacktor N, McArthur J, et al. Nitrosative stress with HIV dementia causes decreased L-prostaglandin D synthase activity. *Neurology* 2008 May 6;70(19 Pt 2):1753-62.
- Sporer B, Missler U, Magerkurth O, Koedel U, Wiesmann M, Pfister HW. Evaluation of CSF glial fibrillary acidic protein (GFAP) as a putative marker for HIV-associated dementia. *Infection* 2004;32(1):20-3.
- McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005 Sep;4(9):543-55.
- Schifitto G, McDermott MP, McArthur JC, Marder K, Sacktor N, McClernon DR, et al. Markers of immune activation and viral load in HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology* 2005 Mar 8;64(5):842-8.
- Johnson T, Nath A. Neurological complications of immune reconstitution in HIV-infected populations. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Jan;1184:106-20.
- Helke KL, Queen SE, Tarwater PM, Turchan-Cholewo J, Nath A, Zink MC, et al. 14-3-3 protein in CSF: an early predictor of SIV CNS disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005 Mar;64(3):202-8.
- Zink MC, Uhrlaub J, DeWitt J, Voelker T, Bullock B, Mankowski J, et al. Neuroprotective and anti-human immunodeficiency virus activity of minocycline. *JAMA* 2005 Apr 27;293(16):2003-11.
- Ciborowski P, Gendelman HE. Human immunodeficiency virus-mononuclear phagocyte interactions: emerging avenues of biomarker discovery, modes of viral persistence and disease pathogenesis. *Curr HIV Res* 2006 Jul;4(3):279-91.
- Stern Y, McDermott MP, Albert S, Palumbo D, Selnes OA, McArthur J, et al. Factors associated with incident human immunodeficiency virus-dementia. *Arch Neurol* 2001 Mar;58(3):473-9.

33. De Ronchi D, Faranca I, Berardi D, et al: Risk factors for cognitive impairment in HIV-1-infected persons with different risk behaviors. *Arch Neurol* 2002;59(5):812-8.
34. Sevigny JJ, Albert SM, Mcdermott MP, et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. *Neurology* 2004;63(11):2084-90.
35. Mitrushina M. Cognitive Screening Methods. In: Grant I, Adams KM, eds. *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric and Neuromedical Disorders*: Oxford University Press, Third Edition 2009; p. 101-26.
36. Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry* 2001 May;158(5):725-30.
37. Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA, London AS, Caetano R, Burnam MA, et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *J Stud Alcohol* 2002 Mar;63(2):179-86.
38. Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003 Jul;9(5):679-89.
39. Griffin WC 3rd, Middaugh LD, Tyor WR. Chronic cocaine exposure in the SCID mouse model of HIV encephalitis. *Brain Res* 2007;1134(1):214-9.
40. Raul Gonzalez R, Quartana PJ, Martin EM. Co-Occurrence of HIV, Hepatitis C and Substance Use Disorders: Effects on Brain Functioning. In: Paul RH, Sacktor NC; Valcour V, Tashima KT, eds. *HIV and the Brain. New Challenges in the Modern Era*: Humana Press 2009; p. 213-32.
41. Ferrando SJ, Freyberg Z. Neuropsychiatric aspects of infectious diseases. *Crit Care Clin* 2008 Oct;24(4):889-919.
42. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology* 2004;63:822-7.
43. Baldewicz TT, Leserman J, Silva SG, et al. Changes in neuropsychological functioning with progression of HIV-1 infection: results of an 8-year longitudinal investigation. *AIDS Behav* 2004 Sep;8(3):345-55.
44. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. The neuropsychological profile of symptomatic AIDS and ADC patients in the pre-HAART era: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2006;12:368-82.
45. Wachtman LM, Skolasky RL, Tarwater PM, et al. Platelet decline: an avenue for investigation into the pathogenesis of human immunodeficiency virus associated dementia. *Arch Neurol* 2007 Sep; 64(9):1264-72.
46. Grover G, Shakeri N. Nonparametric estimation of survival function of HIV+ patients with doubly censored data. *J Commun Dis* 2007 Mar;39(1):7-12.
47. Sevigny JJ, Albert SM, Mcdermott MP, et al. An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection. *Arch Neurol* 2007 Jan;64(1):97-102.
48. Ellis RJ, Deutsch R, Heaton RK, Marcotte TD, McCutchan JA, Nelson JA, et al. Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. *Arch Neurol* 1997 Apr;54(4):416-24.
49. Sacktor N, Nakasujja N, Skolasky R, et al. Antiretroviral therapy improves cognitive impairment in HIV+ individuals in sub-Saharan Africa. *Neurology* 2006 Jul 25;67(2):311-4.
50. Tozzi V, Balestra P, Murri R, Galgani S, Bellagamba R, Narciso P, et al. Neurocognitive impairment influences quality of life in HIV-infected patients receiving HAART. *Int J STD AIDS* 2004 Apr;15(4):254-9.
51. Tucker KA, Robertson KR, Lin W, Smith JK, An H, Chen Y, et al. Neuroimaging in human immunodeficiency virus infection. *J Neuroimmunol* 2004 Dec;157(1-2):153-62.
52. Letendre SL, Marquie-Beck J, Capparelli EV and the CHARTER Group. Validation of the CNS penetration-effectiveness (CPE) score for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Archives of Neurology* 2008;65(1):65-70.
53. Dearborn JT, Maloney SE, Hicklin N, Lane EM, Paul R. Adjunctive Therapy for Long-Term Support of Cognitive Impairment. In: Paul RH, Sacktor NC; Valcour V, Tashima KT, eds. *HIV and the Brain. New Challenges in the Modern Era*: Humana Press 2009; p. 249-66.
54. Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS* 2009;23:1359-66.
55. Wright E. Neurocognitive impairment and neuroCART. *Curr Opin HIV AIDS* 2011 May 5.
56. Vázquez-Justo E, Rodríguez Alvarez R, Ferraces Otero MJ. Influence of depressed mood on neuropsychologic performance in HIV-seropositive drug users. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:251-8 .
57. Fernandez F, Ruiz P. *Psychiatric Aspects of HIV/AIDS*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2006; p. 149-60.
58. Letendre SL, Woods SP, Ellis RJ, Atkinson JH, Masliah E, van den Brande G, et al. Lithium improves HIV-associated neurocognitive impairment. *AIDS* 2006 Sep 11;20(14):1885-8.
59. Neundorfer MM, Camp CJ, Lee MM, Skrajner MJ, Malone ML, Carr JR. Compensating for Cognitive Deficits in Persons Aged 50 and Over with HIV/AIDS -- A Pilot Study of a Cognitive Intervention. *Journal of HIV/AIDS & Social Services* 2004;3(1):79-97.
60. Medalia A, Richardson R. What predicts a good response to cognitive remediation interventions? *Schizophr Bull* 2005 Oct;31(4):942-53.
61. Gruskin S, Mills EJ, Tarantola D. History, principles, and practice of health and human rights. *Lancet* 2007 Aug 4;370(9585):449-55.