

Estudio de la afectación neuropsicológica asociada al VIH: revisión de aspectos metodológicos

M. Rodríguez Álvarez y D. Rodríguez Salgado

Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología. Facultad de Psicología. Universidad de Santiago de Compostela

Study of HIV-related neuropsychological impairment: a review of methodological aspects

Resumen

En la investigación sobre la afectación neuropsicológica asociada al VIH destaca la variedad y discrepancia de resultados, principalmente por lo que respecta a las fases asintomáticas. Estas discrepancias se han asociado a diferencias entre los estudios en distintos aspectos de la metodología empleada. En el presente artículo revisamos los principales problemas metodológicos que presentan los estudios sobre afectación neuropsicológica asociada al VIH. Nuestro objetivo es recoger las recomendaciones que se han ofrecido en la literatura al respecto y que permitirán abordar esos problemas en la realización de futuros trabajos en este ámbito de estudio. Estas recomendaciones atienden a las muestras estudiadas, su selección, tamaño, los procedimientos de recogida utilizados, el grupo de riesgo estudiado, los criterios de inclusión/exclusión seguidos o la selección del grupo control. También se incluyen referencias a los instrumentos de medida o pruebas neuropsicológicas a utilizar, los enfoques estadísticos y criterios para definir la presencia de afectación neuropsicológica, así como el manejo de variables extrañas. Sin duda, atender con rigor y precisión a estos aspectos en la investigación permitirá alcanzar resultados más concluyentes sobre la incidencia y naturaleza de la afectación neuropsicológica asociada al VIH y los factores a ésta asociados.

Palabras clave: Afectación neuropsicológica. Infección por VIH. Problemas metodológicos. Recomendaciones metodológicas.

Summary

Research on the HIV-related neuropsychological impairment has been marked by the variety and discrepancy of results, mainly in regards to asymptomatic phases. These discrepancies have been associated with the different types of methodology used in these studies. In this article, we review the main methodological problems present in studies about HIV-related neuropsychological impairment. Our aim is to gather the suggestions contained in the literature, to help overcome these problems in future studies in the field. These suggestions consider the samples used, the way in which they are selected, their size, the sampling methods used, the risk group studied, the criteria for inclusion/exclusion applied, or the selection of the control group. References are also included for the measuring instruments or neuropsychological tests used, statistical methods and criteria for defining the presence of neuropsychological impairment, and for dealing with confounding factors. There can be no doubt that a precise and thorough examination of these issues will make it possible to achieve more conclusive results on the incidence and nature of HIV-related neuropsychological impairment, and the factors that are associated with it.

Key words: Neuropsychological impairment. HIV infection. Methodological problems. Methodological recommendations.

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), se asocia tanto a patología del sistema inmunológico como del sistema nervioso. La infección por VIH puede ocasionar, como consecuencia de la acción del vi-

rus en el cerebro, el desarrollo de complicaciones neurológicas y de afectación neuropsicológica cuya manifestación más grave es el complejo demencia asociado al VIH¹⁻⁴.

La asociación entre infección por VIH y afectación neuropsicológica se observó muy pronto en la historia de la infección, poco después de la descripción de los primeros casos de SIDA. Desde entonces la investigación sobre la afectación neuropsicológica asociada al VIH ha sido continua y numerosa y se ha recogido en revisiones como las de Grant y Atkinson⁵, Grant y Heaton⁶, Markowitz y Perry⁷, Grant y Martin⁸, Marcotte et al.⁹ o Neufeld y Bornstein¹⁰. En el análisis de esta literatura científica destaca la variedad y discrepancia de resultados, principalmente por lo que respecta a las fases asin-

Correspondencia:

Marina Rodríguez Álvarez
Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología
Universidad de Santiago de Compostela
15782 Santiago de Compostela.
Correo electrónico: pcpb3701@usc.es

tomáticas¹¹. Estas discrepancias se han asociado a las diferencias entre los estudios en distintos aspectos de la metodología empleada, que constituyen un obstáculo importante para la comparación de los resultados obtenidos por distintos grupos de investigación, explicando así sus inconsistencias¹²⁻¹⁴.

Así, en cuanto a las muestras estudiadas, hay disparidad en su selección, tanto en el tamaño como en los procedimientos de recogida utilizados, en el grupo de riesgo estudiado, los criterios de inclusión/exclusión seguidos o la selección del grupo control. Por otra parte, no hay acuerdo sobre los instrumentos de medida o pruebas neuropsicológicas a utilizar. Además, también se ha recurrido a distintos métodos de análisis estadísticos y diversos criterios para definir la presencia de afectación neuropsicológica. Por último, a veces se ha descuidado el control de toda una serie de variables extrañas, distintas de la propia infección, que pueden coexistir en el sujeto seropositivo, y que potencialmente pueden incrementar o atenuar el riesgo de desarrollar afectación neuropsicológica¹².

En el presente artículo revisamos los principales problemas metodológicos que presentan los estudios sobre afectación neuropsicológica asociada al VIH, en especial cuando se estudian fases clínicamente asintomáticas. Nuestro objetivo es recoger las recomendaciones que se han ofrecido en la literatura al respecto y que permitirán abordar esos problemas en la realización de futuros trabajos en este ámbito de estudio.

MÉTODOS

Muestras

En los estudios sobre afectación neuropsicológica en pacientes seropositivos al VIH hay que tener en cuenta las características de los sujetos que componen la muestra, debiendo ser comparados sujetos con características clínicas y sociodemográficas semejantes, sobre todo en aquellas variables que pueden afectar al rendimiento neuropsicológico, tal como la fase de la infección o el nivel educativo. En este sentido es asimismo esencial tener presente que los distintos grupos de riesgo al VIH presentan características diferenciales. Así, por ejemplo, en el caso del grupo de riesgo de usuarios de drogas por vía parenteral el consumo crónico de sustancias psicoactivas podría facilitar que la afectación neuropsicológica presentara mayor severidad y un inicio más temprano que en otros grupos de riesgo¹⁵. Además, el grupo de homosexuales suele presentar un mayor nivel educativo, por lo que tienden a puntuar mucho mejor en la mayoría de las medidas cuando se comparan con la ejecución mediocre de los drogodependientes¹⁶. El hecho de incluir ambos grupos de riesgo en una misma muestra introduciría un sesgo importante que complicaría la evaluación y la interpretación de los resultados de esa evaluación. En cualquier caso siempre será recomendable que en los estudios que se realicen se especifique el grupo de riesgo estudiado.

Los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos que participan en este tipo de estudios deben ser cuida-

dosamente especificados. Puede ser de interés excluir de la muestra a los seropositivos que presenten alguna característica que pueda influir negativamente en su rendimiento en las pruebas neuropsicológicas, tal como la presencia de afectación neurológica secundaria a la infección por VIH y otras afectaciones del sistema nervioso central. Sin embargo, no hay que olvidar que la aplicación de unos criterios de exclusión muy estrictos da lugar a grupos experimentalmente adecuados, pero poco representativos de la población estudiada¹².

Dada la compleja interrelación de variables que pueden verse implicadas en la afectación neuropsicológica en pacientes seropositivos, la adecuada selección del grupo control se convierte en un aspecto esencial. El mejor grupo a utilizar como control será aquel que sólo difiera del estudiado respecto de su seropositividad al VIH. Sin embargo, cuando otras variables relevantes son introducidas como factores en el estudio puede ser necesaria la utilización de más de un grupo control. Un ejemplo claro sería cuando intentamos valorar el peso que el consumo de drogas junto con el propio VIH pueden tener en el rendimiento neuropsicológico de los drogodependientes; en este caso se hace necesaria la utilización no sólo de un grupo control de seronegativos sin historia de consumo de drogas, sino también de otro grupo de seronegativos con historia de consumo de drogas. Esta doble utilización de grupo control ayudará a discernir entre aquellos resultados neuropsicológicos relacionados con el consumo y con el VIH¹⁷. En relación con estas consideraciones también debemos destacar las ventajas de recurrir a la utilización de un grupo control mejor que a hacer comparaciones con los baremos existentes para las pruebas neuropsicológicas, ya que los grupos de riesgo al VIH, en especial los usuarios de drogas por vía parenteral, al margen de su seropositividad, parecen presentar un rendimiento general por debajo de los datos normativos¹⁸. Finalmente no debemos olvidar la importancia de realizar estudios longitudinales que nos permiten utilizar al propio sujeto como control, comparando su rendimiento a lo largo del tiempo, lo que permite controlar las variables de confusión, conocer cuál es la evolución del deterioro cognitivo e identificar los factores que predicen su aparición.

Por lo que respecta al tamaño de la muestra estudiada, la escasa fiabilidad estadística que nos ofrecen tamaños muestrales pequeños es una noción básica de la investigación experimental que desborda el contenido de la presente revisión. El tamaño muestral, además, es un aspecto directamente relacionado con el amplio número de medidas neuropsicológicas con que se evalúa a los sujetos seropositivos, especialmente cuando se estudian fases asintomáticas. Por ello, dada la relación que algunos autores han establecido entre la sensibilidad para detectar afectación neuropsicológica y el tamaño muestral, se recomienda el estudio de muestras amplias de no menos de 100 sujetos¹¹. En esta línea la realización de estudios multicéntricos presentará grandes ventajas al permitirnos acumular un número de sujetos amplio y de forma relativamente breve; sin em-

bargo, no debemos olvidar los posibles inconvenientes que presentan este tipo de estudios, tal como la «fiabilidad intercentros o interexaminadores», o las diferencias entre los sujetos reclutados en distintas regiones geográficas o culturales.

Relacionado con este aspecto tendríamos otra cuestión metodológica relativa a las muestras estudiadas: la selección o reclutamiento de los sujetos. La revisión de los estudios existentes nos muestra cómo se ha recurrido a diversos sistemas de reclutamiento; sin embargo, destaca la falta de trabajos que hayan utilizado a pacientes no seleccionados previamente que acuden a consulta de forma consecutiva. Aunque pueda resultar más costosa en tiempo, ésta, en principio, sería la forma de reclutamiento recomendada en cuanto que es la forma más válida de que las tasas y características de la afectación neuropsicológica de la población general se reflejen en los sujetos que van entrando en el estudio.

Instrumentos y procedimientos de evaluación

Una de las cuestiones importantes con las que se enfrenta el investigador a la hora de estudiar la afectación neuropsicológica asociada a la infección por VIH es la selección de los instrumentos de medida.

El diseño de la evaluación neuropsicológica de seropositivos debe seguir procedimientos similares a los utilizados para cualquier otra condición clínica. Se debe evaluar un amplio rango de funciones cognitivas para perfilar cuáles se ven alteradas y cuáles permanecen preservadas, prestando especial atención a aquellas funciones que según la literatura son más vulnerables¹⁹. En esta línea, la mayoría de las investigaciones han llevado a cabo la evaluación neuropsicológica con baterías construidas para tal fin y elaboradas a partir de la selección de pruebas que se suponen sensibles a los déficit neuropsicológicos asociados al VIH.

No nos detendremos aquí en hacer una revisión y valoración extensas del proceso de evaluación neuropsicológica en la infección por VIH y de las características específicas de las baterías o pruebas a utilizar, sino que daremos unas breves indicaciones referentes a estos aspectos que el lector puede consultar en una exhaustiva revisión recientemente publicada en castellano²⁰.

Se ha señalado que las pruebas neuropsicológicas sensibles al complejo demencia asociado al VIH, en tanto que es compatible con un proceso de demencia subcortical, tienen tres rasgos comunes: son pruebas con tiempo límite, requieren de concentración y atención y evalúan la ejecución motora rápida y precisa^{21,22}. Cuando la evaluación está dirigida a la valoración de déficits neuropsicológicos más tempranos hay menor acuerdo sobre qué pruebas utilizar y cómo de exhaustiva debe de ser la exploración, si bien se recomienda que con estos pacientes se recurra a la utilización de baterías más extensas²³ y que incluyan medidas neuropsicológicas computadorizadas, por ejemplo, medidas de tiempos de reacción, ya que distintos estudios las han relacionado con

una mayor sensibilidad para detectar afectación neuropsicológica en los asintomáticos²⁴⁻²⁶.

Por lo que respecta a la realización de estudios de seguimiento será de suma importancia tener en cuenta el efecto de la práctica en el rendimiento en las tareas. Si se realizan evaluaciones frecuentes es recomendable utilizar baterías abreviadas cuyos tests tengan formas paralelas. Una solución factible para controlar los efectos de la práctica intraindividualmente consiste en la realización de varias evaluaciones durante la fase inicial del estudio utilizando los mismos tests. Los efectos de la práctica se producirían al principio del estudio y los sujetos podrían ser evaluados mediante la comparación del rendimiento inicial óptimo con el rendimiento en evaluaciones posteriores^{13,27,28}.

En todo caso, y aunque parezca obvio, es importante señalar la necesidad de elegir los tests neuropsicológicos y los demás instrumentos de medida en función del diseño experimental y las cuestiones específicas de la investigación en particular.

Análisis estadísticos

Otro aspecto metodológico a destacar es el relativo al análisis de los datos y los distintos criterios que se utilizan para inferir la presencia de afectación neuropsicológica.

Las cuestiones estadísticas con respecto al tipo de análisis a emplear según el tamaño de la muestra y de la batería son especialmente críticas cuando se estudian seropositivos asintomáticos. La naturaleza exploratoria de los estudios sobre las posibles alteraciones neuropsicológicas tempranas asociadas al VIH requiere de la evaluación adecuada de muchas funciones cognitivas, ya que lo más probable es que solamente algunas estén afectadas. El gran número de análisis estadísticos a efectuar, en el caso de baterías neuropsicológicas extensas, aumenta el riesgo de que se produzca un error tipo I que llevaría a la conclusión de que existen diferencias significativas entre los grupos cuando en realidad no existen tales diferencias, por lo que se hace necesario el uso de métodos estadísticos adecuados para comparaciones múltiples²⁹. Pero al mismo tiempo, un criterio más restringido podría incrementar, a su vez, la probabilidad de que se produzca un error tipo II, es decir, llegar a la conclusión de que no existen diferencias entre los grupos cuando en realidad se dan. Los estudios deben, por tanto, ponderar las posibilidades y riesgos de cometer estos errores a la hora de elegir el número de sujetos y de medidas a utilizar¹³.

Sobre todo al principio de la investigación sobre la afectación neuropsicológica asociada al VIH, la mayoría de los estudios realizaban análisis de comparación de las puntuaciones medias obtenidas en los tests neuropsicológicos por seronegativos y seropositivos en distintos estadios de la infección (asintomáticos, complejo relacionado con el SIDA), utilizando las medidas neuropsicológicas como variables continuas. Pero debido a la variabilidad en la ejecución neuropsicológica de los seropositivos,

especialmente de los asintomáticos, y a la heterogeneidad en la naturaleza de la afectación, cada vez se reconoce más la importancia de realizar análisis de la proporción de sujetos cuya ejecución, en distintas funciones o en la batería en conjunto, excede algún criterio o punto de corte definido como afectación. Este tipo de análisis ayuda a definir mejor los patrones de afectación asociados con la infección por VIH y evita que cada rendimiento en particular se vea oscurecido por el rendimiento general del grupo^{12,30}.

La definición que se hace de «afectación neuropsicológica» tiene una importancia crucial para los resultados, convirtiéndose este aspecto en una cuestión no sólo metodológica, sino también de nivel conceptual. Algunos autores han utilizado este término como sinónimo de demencia, mientras que otros lo utilizan como indicativo de la presencia de anomalías neuropsicológicas que no cumplen los criterios formales de demencia, por lo que el modelo conceptual del que se parte va a perfilar el criterio operativo para determinar la afectación. Gran parte de los estudios han operativizado la afectación neuropsicológica en términos de la desviación que presentan los sujetos con respecto a algún tipo de puntuación normativa, mientras que otros³¹ han utilizado juicios clínicos emitidos por los investigadores. En los primeros, la definición se basa en tres factores principales: la referencia con la que se compara a los sujetos, el grado de desviación exigido con respecto de la referencia y el número de medidas o tareas con desviación que se requieren para inferir afectación¹². En los tres aspectos ha habido variedad de criterios en los distintos estudios llevados a cabo, lo que implica una dificultad añadida para determinar adecuadamente la prevalencia de afectación neuropsicológica asociada a la infección por VIH¹³.

Las recomendaciones dadas para establecer la presencia de afectación en un seropositivo indican que se utilicen medidas combinadas de funciones neuropsicológicas mejor que puntuaciones individuales de tests y se utilicen criterios de afectación en dos o más de estas funciones^{12,32}. Es importante señalar que, independientemente del criterio específico utilizado para definir la presencia de afectación neuropsicológica, las comparaciones entre estudios se facilitarían si en éstos se indicaran los instrumentos de medida utilizados y el número de sujetos que presentan déficit de una o dos desviaciones típicas en cada test³³.

Factores contaminantes

La variabilidad de los datos sobre afectación neuropsicológica en la infección por VIH que se observa al revisar la literatura también puede ser debida a un control poco riguroso de factores contaminantes o variables extrañas. En esta línea en un estudio llevado a cabo para valorar la influencia de distintos factores contaminantes en los déficit neuropsicológicos descritos en seropositivos asintomáticos se apreció que los estadios tempranos de la infección se asocian con una prevalencia de afectación

neuropsicológica del 30% cuando son controladas las variables extrañas; sin embargo, cuando no se controlaba el efecto de estos factores, el 61% de los asintomáticos presentaban afectación neuropsicológica¹⁶.

Resulta obvio recomendar que antes de atribuir la presencia de afectación neuropsicológica a la infección por VIH es necesario descartar que ésta se deba a otras causas. Así, especialmente en las fases iniciales de la infección, existe la posibilidad de que la afectación neuropsicológica observada se deba a variables extrañas y no al propio VIH o, por lo menos, que ésta se vea modulada por la influencia de éstas^{6,16}. Por ello atenderemos a todas las posibles variables relevantes, manipulando aquellas que se introducen como factores en el estudio y controlando las restantes.

Se han realizado diversas investigaciones con el propósito de identificar cuales son las variables que pueden incrementar o atenuar el riesgo de desarrollar afectación neuropsicológica en el curso de la infección por VIH^{34,35}. Algunas de estas variables están asociadas al curso y manejo de la infección por VIH, tal como los tratamientos antirretrovirales, el deterioro inmunológico que sufre el paciente en el avance de la infección, la carga viral y la fase de la infección³⁶. Otras, si bien no están directamente relacionadas con la infección, sí lo están con el paciente seropositivo, destacando aspectos sociodemográficos como la edad, el sexo y el grupo de riesgo al VIH; aspectos clínicos como la historia de patología neurológica y psiquiátrica, el estado de ánimo y el consumo de drogas, y aspectos socioculturales como el nivel educativo, y en relación con éste, la llamada reserva cognitiva³⁷.

Las recomendaciones más actuales señalan el interés de evaluar el peso de estos factores y no limitarse a controlarlos examinando las diferencias entre seropositivos y seronegativos sin más. Este enfoque prometedor nos permitiría confirmar los datos de algunos trabajos que sostienen que la infección por VIH *per se* no se asocia con la presencia de afectación neuropsicológica a menos que los seropositivos presenten otros factores de riesgo como historia de daño cerebral³⁸ o baja reserva cognitiva¹⁷.

CONCLUSIONES

Como se puede extraer de la revisión hasta aquí realizada, la valoración de la afectación neuropsicológica asociada a la infección por VIH es una tarea compleja que se ve dificultada por aspectos metodológicos y por el gran número de factores neuropsicológicamente relevantes que están asociados a la enfermedad y a los sujetos que la padecen.

Aunque la investigación al respecto ha permitido establecer ciertas bases sobre la incidencia, prevalencia, naturaleza y curso de la afectación neuropsicológica asociada al VIH, así como de los factores asociados a su presencia, la discrepancia de resultados que se observa en la literatura deja todavía numerosas cuestiones por resol-

ver. Existen una serie de variables metodológicas que nos permiten determinar la corrección con la que se realiza la investigación en este ámbito de estudio y el tratamiento que se ha dado a estos aspectos metodológicos en los trabajos llevados a cabo ha variado ampliamente.

En la literatura científica se han apuntado distintas recomendaciones para solventar problemas de tipo metodológico y unificar el tratamiento dado a estos aspectos. La revisión que aquí hemos presentado nos lleva a plantear que en la realización de trabajos futuros en este ámbito de estudio se sigan las recomendaciones con respecto a criterios de inclusión/exclusión de las muestras a estudiar, su modo de selección, tamaño o características. También se debe atender con precisión a la adecuada selección de los instrumentos de medida, ser rigurosos en los criterios para inferir la presencia de afectación neuropsicológica y finalmente no descuidar el control de factores asociados que puedan ser de interés. Sin duda atender con rigor a estos aspectos permitirá eliminar posibles fuentes de error para alcanzar resultados más concluyentes sobre la incidencia y naturaleza de la afectación neuropsicológica asociada al VIH y los factores asociados. Y en consecuencia nos permitirá también mejorar en los aspectos clínicos y terapéuticos de esta compleja enfermedad que es la infección por VIH.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Report of the second consultation on the neuropsychiatric aspects of HIV-1 infection. Paper presented at the Global Programme on AIDS, Geneva, Switzerland, 1990.
- Janssen RS, Cornblath DR, Epstein LG, Foa RP, McArthur JC, Price, RW. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology* 1991;41:778-85.
- Marder K, Albert S, Dooneief G, Stern Y, Ramachandran G, Todak G, et al. Clinical confirmation of the American Academy of Neurology algorithm for HIV-1-associated cognitive/motor disorder. *Neurology* 1996;47:1247-53.
- Rausch D, Stover ES. Neuroscience research in AIDS. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25:231-57.
- Grant I, Atkinson JH. The evolution of neurobehavioral complications of HIV infection. *Psychol Med* 1990;20:747-54.
- Grant I, Heaton RK. Human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) and the brain. *J Consult Clin Psychol* 1990;58:22-30.
- Markowitz JC, Perry SW. Effects of human immunodeficiency virus on the central nervous system. En: Yudofsky SC, Hales RE, editores. *Textbook of neuropsychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press; p. 499-518.
- Grant I, Martin A. *Neuropsychology of HIV infection*. New York: Oxford University Press, 1994.
- Marcotte TD, Grant I, Atkinson JH, Heaton RK. Neurobehavioral complications of HIV infection. En: Tarter RE, Butters M, et al., editores. *Medical neuropsychology. Clinical issues in neuropsychology*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2001; p. 285-331.
- Neufeld G, Bornstein RA. Neuropsychological and psychiatric aspects of HIV infection. En: Nott, KH, Vedhara K, editor. *Psychosocial and biomedical interactions in HIV infection. Biobehavioural perspectives on health and disease prevention*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 2000; p. 103-35.
- Newman SP, Lunn S, Harrison JG. Do asymptomatic HIV-seropositive individuals show cognitive deficit? *AIDS* 1995; 9:1211-20.
- Bornstein RA. Methodological and conceptual issues in the study of cognitive change in HIV infection. En: Grant I, Martin A, editores. *Neuropsychology of HIV infection*. New York: Oxford University Press, 1994; p. 146-60.
- Van Gorp WG, Lamb DG, Schmitt FA. Methodologic issues in neuropsychological research with HIV-spectrum disease. *Arch Clin Neuropsychol* 1993;8:17-33.
- Pereda M, Gómez del Barrio A, Ayuso Mateos JL. Problemas metodológicos en la evaluación del deterioro cognitivo asociado al VIH. *Neurología* 1999;14:452-8.
- Basso MR, Bornstein RA. Neurobehavioral consequences of substance abuse and HIV infection. *J Psychopharmacol* 2000;14:228-37.
- Wilkins JW, Robertson KR, Van Der Horst C, Robertson WT, Fryer JG, Hall CD. The importance of confounding factors in the evaluation of neuropsychological changes in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;3:938-42.
- Starace F, Baldassarre C, Biancolilli V, Fea M, Serpelloni G, Bartoli L, et al. Early neuropsychological impairment in HIV-seropositive intravenous drug users: evidence from the Italian Multicentre Neuropsychological HIV Study. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:132-8.
- Pereda M, Ayuso Mateos JL, Gómez del Barrio A, Echevarría S, Farinas CM, García Palomo D, et al. Datos normativos para la exploración neuropsicológica de usuarios de drogas por vía parenteral. *Actas Esp Psiquiatr* 1998;26:363-70.
- Stern Y. Neuropsychological evaluation of the HIV patient. *Psychiatr Clin North Am* 1994;17:125-34.
- Clemente-Millana L, Portellano JA. Evaluación neuropsicológica de los déficit cognitivos en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). *Rev Neurol* 2000;31:1192-201.
- Adams MA, Ferraro FR. Acquired immunodeficiency syndrome dementia complex. *J Clin Psychol* 1997;53:767-78.
- Sidtis JJ, Price RW. Early HIV-1 infection and the AIDS dementia complex. *Neurology* 1990;40:323-6.
- Butters N, Grant I, Haxby J, Judd LL, Martin A, McClelland J, et al. Assessment of AIDS-related cognitive changes: recommendations of the NIMH workshop on neuropsychological assessment approaches. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990;12:963-78.
- White DA, Heaton RK, Monsch AU, The HNRC Group. Neuropsychological studies of asymptomatic human immunodeficiency virus-type-1 infected individuals. *JINS* 1995;1: 304-15.
- Martin A, Heyes MP, Salazar AM, Kampen DL, Williams J, Law WA, et al. Progressive slowing of reaction time and increasing cerebrospinal fluid concentrations of quinolinic acid in HIV-infected individuals. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:270-9.
- Ayuso Mateos JL, Pereda M, Gómez del Barrio A, Echevarría S, Farinas MC, García Palomo D. Slowed reaction time in HIV-1 seropositive intravenous drug users without AIDS. *Eur Neurol* 2000;44:72-8.
- McCaffrey RJ, Duff K, Westervelt HJ, Palav A, Weber M, Haase RF. Preliminary serial assessment findings with the Brief NIMH neuropsychological battery for HIV infection and AIDS. *NYS Psychologist* 2000;12:51-3.

28. Duff K, Westervelt HJ, McCaffrey RJ, Haase RF. Practice effects, test-retest stability, and dual baseline assessments with the California Verbal Learning Test in a HIV sample. *Arch Clin Neuropsychol* 2001;16:461-76.
29. Ingraham LJ, Aiken CB. An empirical approach to determining criteria for abnormality in test batteries with multiple measures. *Neuropsychology* 1996;10:120-4.
30. Heaton RK, Grant I, Butters N, White DA, Kirson D, Atkinson JH, et al. The HNRC 500-Neuropsychology of HIV infection at different disease stages. *JINS* 1995;1:231-51.
31. Grant I, Atkinson JH, Hesselink JR, Kennedy CJ, Richman DD, Spector SA, et al. Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. *Ann Intern Med* 1987;107:828-36.
32. Grunseit AC, Perdices M, Dunbar N, Cooper DA. Neuropsychological function in asymptomatic HIV-1 infection: methodological issues. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994;16:898-910.
33. Ingraham LJ, Bridge TP, Janssen R, Stover E, Mirsky AF. Neuropsychological effects of early HIV-1 infection: assessment and methodology. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990;2:174-82.
34. Pereda M, Ayuso-Mateos JL, Gómez del Barrio A, Echevarría S, Farinas MC, García Palomo D, et al. Factors associated with neuropsychological performance in HIV-seropositive subjects without AIDS. *Psychol Med* 2000;30:205-17.
35. Stern Y, McDermott MP, Albert S, Palumbo D, Selnes OA. Factors associated with incident human immunodeficiency virus-dementia. *Arch Neurol* 2001;58:473-9.
36. Rodríguez Álvarez M, Vázquez Justo E. Influencia de factores relacionados con la infección en el rendimiento neuro-psicológico de seropositivos al VIH. *Neurología* 2002;17:328-36.
37. Vázquez Justo E, Rodríguez Álvarez M. Influencia de factores no relacionados con la infección en el rendimiento neuro-psicológico de seropositivos al VIH. *Rev Neurol* 2002;35:474-80.
38. Marder K, Stern Y, Malouf R, Tang M, Bell K, Dooneief G, et al. Neurologic and neuropsychological manifestations of human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Neurol* 1992;49:1169-75.