

*Memoria de Tesis Doctoral para obtener
el grado de Doctor
por la Universitat Autònoma de Barcelona*

**ESTUDIO DEL FUNCIONAMIENTO NEUROCOGNITIVO
EN LA INFECCIÓN POR VIH
EN LA ERA DE LAS TERAPIAS ANTIRRETROVIRALES
COMBINADAS**

Jose Antonio Muñoz-Moreno

Directores: Dra. Maite Garolera i Freixa
Dr. Bonaventura Clotet i Sala
Tutor: Dr. Xavier Navarro Acebes

*Programa de Neurociències
Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia
Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona*

Septiembre de 2012

?



?



Germans Trias i Pujol Hospital

?

CST CONSORCI SANITARI DE TERRASSA ?

?

?

?

?

Bona tarda, heu rebut aquesta informació perquè el nostre centre és un centre de diagnòstic i tractament de la malaltia de l'hepatitis B. Els nostres serveis estan disponibles per a tots els pacients que necessiten una avaluació mèdica i diagnòstica de la malaltia de l'hepatitis B. Els nostres serveis són:

?

? Aïm? / vB y?

?

El nostre centre ofereix els serveis de diagnòstic i tractament de la malaltia de l'hepatitis B amb un enfocament multidisciplinari i amb l'assistència de professionals de la salut amb experiència en el tractament de la malaltia de l'hepatitis B. Els nostres serveis són:

?

Els nostres serveis són:

?

?

?

xCP NvN XaxexXNvN

XXXX XCP acXecvCX?ravevM?r?

?

?

A mis padres

ÍNDICE

Página

<i>Prólogo</i>	I
<i>Glosario de abreviaturas</i>	III
<i>Índice de tablas</i>	V
<i>Índice de figuras</i>	VII
1. Introducción	1
1.1. VIH y funcionamiento neurocognitivo	2
1.2. Neuropatogenia y etiología	8
1.3. Factores de riesgo y biomarcadores	12
1.4. Métodos de evaluación	27
1.4.1. Baterías de pruebas neuropsicológicas tradicionales	30
1.4.2. Baterías informatizadas	32
1.4.3. Baterías e instrumentos breves	34
1.5. Trastornos neurocognitivos asociados al VIH	36
1.5.1. Alteración neurocognitiva asintomática	40
1.5.2. Trastorno neurocognitivo leve	42
1.5.3. Demencia asociada al VIH	43
1.6. Consecuencias clínicas y funcionales	46
1.7. Intervenciones y manejo clínico	49
1.7.1. Intervenciones relacionadas con el tratamiento antirretroviral	49
1.7.2. Intervenciones basadas en tratamientos coadyuvantes ..	54
1.7.3. Intervenciones no farmacológicas	57
2. Hipótesis y objetivos	63
3. Métodos	67
4. Resultados	77

5. Discusión	89
6. Conclusiones	99
7. Referencias	103
Anexo: Publicaciones	129
- Estudio I: <i>Nadir CD4 Cell Count Predicts Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients.</i>	
- Estudio II: <i>Interruptions of Antiretroviral Therapy in HIV Infection: Are They Detrimental to Neurocognitive Functioning?</i>	
Agradecimientos / Agraïments	151

PRÓLOGO

Se presenta esta memoria de tesis doctoral para la obtención del grado de Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona.

Las publicaciones presentadas en el siguiente trabajo se han realizado en el marco de la actividad asistencial y científica de la Unidad de VIH del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona), gracias al desarrollo de una línea de investigación promovida por la Fundació Lluita contra la SIDA, la cual ha profundizado en el estudio del funcionamiento neurocognitivo en la infección por VIH.

Durante el período como doctorando desde febrero de 2003 hasta la fecha actual he superado los créditos de docencia requeridos, he presentado el proyecto de investigación docente y el trabajo de suficiencia investigadora obteniendo el Diploma d'Estudis Avançats (DEA) por la Universitat Autònoma de Barcelona, y ahora presento el siguiente proyecto de tesis doctoral propuesto como compendio de publicaciones por artículos originales.

Los siguientes trabajos han sido publicados en revistas científicas con factor de impacto internacional como artículos originales, consiguiendo por ello el reconocimiento de la Comissió de Doctorat de la Universitat Autònoma de Barcelona para la presentación de esta tesis:

- **ESTUDIO I: *Nadir CD4 Cell Count Predicts Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients.*** Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Prats A, Negrodo E, Garolera M, Pérez-Álvarez N, Moltó J, Gómez G, Clotet B. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008 Oct; 24(10): 1301-1307.

- **ESTUDIO II: *Interruptions of Antiretroviral Therapy in HIV Infection: Are They Detrimental to Neurocognitive Functioning?*** Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Prats A, Ferrer MJ, Negrodo E, Pérez-Álvarez N, Moltó J, Gómez G, Garolera M, Clotet B. *J Neurovirol* 2010 Jun; 16(3): 208-218.

Adicionalmente, como consecuencia del mismo trabajo en este período doctoral, otros artículos científicos han sido publicados por el doctorando constando siempre como primer autor. Parte de los resultados y conclusiones de esos otros trabajos han sido incluidos en la redacción de esta memoria y, específicamente, han consistido en un capítulo de libro y dos artículos de revisión también publicados en revistas con factor de impacto internacional:

- ***Neurocognitive and Motor Disorders in HIV Infection: Assessment and Intervencions.*** Muñoz-Moreno, JA (2007). In: *Research Focus on Cognitive Disorders* (Eds: Plishe, VN). Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, 133-147.

- ***Trastornos Neurocognitivos en la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.*** Muñoz-Moreno, JA, Blanch Andreu, J. *Med Clin* 2009 May; 132(20): 787-791.

- ***Neuropsychiatric Symptoms Associated with Efavirenz: Prevalence, Correlates and Management. A Neurobehavioral Review.*** Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, González-García M, Moltó J, Negredo E, Clotet B. *AIDS Rev* 2009 Apr-Jun; 11(2): 103-109.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AIDS	<i>Del inglés "Acquired Immunodeficiency Disorder Syndrome".</i>
ANI	<i>Del inglés "Asymptomatic Neurocognitive Impairment".</i>
BDI	<i>Del inglés "Beck Depression Inventory".</i>
CaICAP	<i>Del inglés "California Assessment Package".</i>
CAMCI	<i>Del inglés "Computer Assessment of Mild Cognitive Impairment".</i>
CDC	<i>Del inglés "Centers for Disease Control".</i>
Céls	<i>Células.</i>
COWAT	<i>Del inglés "Controlled Oral Word Association Test".</i>
CPT	<i>Del inglés "Conner's Performance Test".</i>
CVLT	<i>Del inglés "California Verbal Learning Test".</i>
DTI	<i>Del inglés "Difussion Tensor Imaging".</i>
EEUU	<i>Estados Unidos de América.</i>
ETT	<i>Del inglés "Electronic Tapping Test".</i>
fMRI	<i>Del inglés "functional Magnetic Resonance Imaging".</i>
GPT	<i>Del inglés "Grooved Pegboard Test".</i>
HAD	<i>Del inglés "HIV-Associated Dementia".</i>
HAND	<i>Del inglés "HIV-Associated Neurocognitive Disorder".</i>
HNRC	<i>Del inglés "HIV Neurobehavioral Research Center".</i>

IRIS	<i>Del inglés "Inflammatory Reconstitution Immune Syndrome".</i>
LCR	<i>Líquido Cefalorraquídeo.</i>
NIMH	<i>Del inglés "National Institute of Mental Health".</i>
MND	<i>Del inglés "Mild Neurocognitive Disorder".</i>
PASAT	<i>Del inglés "Paced Auditory Serial Addition Tests".</i>
SDMT	<i>Del inglés "Symbol Digit Modalities Test".</i>
SIDA	<i>Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.</i>
SNC	<i>Sistema Nervioso Central.</i>
STAI	<i>Del inglés "State-Trait Anxiety Inventory".</i>
TMT	<i>Del inglés "Trail Making Test".</i>
TOL	<i>Del inglés "Tower of London".</i>
VHC	<i>Virus de la Hepatitis C.</i>
VIH	<i>Virus de la Inmunodeficiencia Humana.</i>
vs	<i>Versus.</i>
WAIS	<i>Del inglés "Wechsler Adult Intelligence Scale".</i>

ÍNDICE DE TABLAS

Página

Tabla 1. <i>Complicaciones neurológicas descritas en la infección por VIH</i>	3
Tabla 2. <i>Principales factores de riesgo descritos en relación a la existencia de alteración neurocognitiva por VIH</i>	13
Tabla 3. <i>Funciones recomendadas en la evaluación neurocognitiva en la infección por VIH y ejemplos de las pruebas neuropsicológicas más frecuentemente utilizadas</i>	32
Tabla 4. <i>Principales comorbilidades a considerar en el proceso diagnóstico de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH (HAND)</i>	40
Tabla 5. <i>Criterios diagnósticos para la alteración neurocognitiva asintomática asociada al VIH (ANI)</i>	41
Tabla 6. <i>Criterios diagnósticos para el trastorno neurocognitivo leve asociado al VIH (MND)</i>	42
Tabla 7. <i>Criterios diagnósticos para la demencia asociada al VIH (HAD)</i>	44
Tabla 8. <i>Características clínicas principales en el diagnóstico de demencia asociada al VIH (HAD)</i>	45
Tabla 9. <i>Señales diferenciales entre la demencia asociada al VIH (HAD) e infecciones oportunistas con características clínicas similares</i>	45
Tabla 10. <i>Estimación del rango de penetrabilidad del SNC de los fármacos antirretrovirales</i>	52

Tabla 11. *Substancias propuestas como posibles tratamientos coadyuvantes para la prevención y/o mejora de la alteración neurocognitiva por VIH*..... 55

ESTUDIO I

Tabla 12. *Características de los grupos de estudio*..... 79

Tabla 13. *Frecuencia de alteración neurocognitiva según diferentes puntos de corte de recuentos de células CD4 nadir* 80

Tabla 14. *Funcionamiento neurocognitivo de la muestra* 81

ESTUDIO II

Tabla 15. *Características de los grupos de estudio*..... 83

Tabla 16. *Características de las interrupciones de tratamiento en el grupo de interrupción* 85

Tabla 17. *Funcionamiento neurocognitivo de la muestra* 87

ÍNDICE DE FIGURAS

Página

Figura 1. Prevalencia de alteración neurocognitiva según el estadio inmunológico en la época previa a la introducción de las terapias antirretrovirales combinadas.....	5
Figura 2. Prevalencia de alteración neurocognitiva según el estadio inmunológico en la época posterior a la introducción de las terapias antirretrovirales combinadas.....	5
Figura 3. Áreas neurocognitivas más frecuentemente alteradas en las épocas previa y posterior a la introducción de las terapias antirretrovirales combinadas.....	6
Figura 4. Frecuencia de alteración neurocognitiva en personas con VIH en España según la presencia de terapia antirretroviral.....	7
Figura 5. Frecuencia de alteración neurocognitiva en personas con VIH en España en comparación a la observada en otros países	7
Figura 6. Invasión del SNC por el VIH y principales procesos implicados.....	10
Figura 7. Regiones cerebrales en las que se ha hallado mayor presencia de VIH en pacientes con y sin encefalitis	11
Figura 8. Diferencias del funcionamiento en diferentes áreas de la vida diaria de personas con VIH, con y sin alteración neurocognitiva	47
Figura 9. Persistencia de VIH en el LCR a pesar de la indetectabilidad en plasma y asociación con la existencia de alteración neurocognitiva.....	50
Figura 10. Factores ambientales que influyen en el funcionamiento del SNC.....	61

ESTUDIO II

Figura 11. Screening y reclutamiento 82

Figura 12. Funcionamiento neurocognitivo de la muestra 86

1. INTRODUCCIÓN

1.1. VIH y funcionamiento neurocognitivo

Una de las áreas afectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es el sistema nervioso central (SNC). El VIH penetra la barrera hematoencefálica ya en las primeras semanas después de la infección sistémica y lleva a cabo una invasión que puede conllevar diferentes complicaciones neurológicas. Algunas de esas complicaciones se consideran de tipo primario, es decir, causadas directamente por la acción del propio VIH. El resto pueden considerarse secundarias, haciendo referencia a procesos patológicos suplementarios desencadenados a consecuencia del efecto del virus.¹ Ejemplos de las primeras son las alteraciones neurocognitivas o la meningitis por VIH. Ejemplos de las segundas son otras infecciones del SNC, como la toxoplasmosis o la leucoencefalopatía multifocal progresiva, o los linfomas relacionados con el sistema nervioso. Por tanto, las alteraciones neurocognitivas en la infección por VIH se consideran complicaciones neurológicas de tipo primario, es decir, asociadas directamente al efecto del virus, y entre sus síntomas destacan cambios cognitivos, motores y otros cambios conductuales. Este tipo de cambios pueden derivar en múltiples consecuencias clínicas y/o funcionales y, a pesar de que se muestran de forma más clara en fases avanzadas de la enfermedad, suelen existir igualmente en fases iniciales o asintomáticas de la infección. La **Tabla 1** muestra una clasificación de las principales complicaciones neurológicas descritas en la infección por VIH.

Complicaciones Neurológicas Primarias
Trastornos neurocognitivos asociados al VIH
Trastorno neurocognitivo leve asociado al VIH
Demencia asociada al VIH
Otras complicaciones neurológicas asociadas al VIH
Meningitis por VIH
Mielopatía vacuolar por VIH
Neuropatías por VIH
Polineuropatía distal sensoria
Síndrome neuromuscular ascendente
Mononeuritis múltiple
Polineuropatías inflamatorias desmielizantes
Polimiositis asociada al VIH
Complicaciones Neurológicas Secundarias
Infecciones
Toxoplasmosis cerebral
Meningitis criptocócica
Retinitis por citomegalovirus / encefalitis / poliradiculitis
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Otras infecciones del SNC
Neoplasias
Linfoma primario o secundario del SNC
Sarcoma de Kaposi
Otras neoplasias
Complicaciones cerebrovasculares relacionadas con la infección por VIH
Otras complicaciones
Hipoxemia, hipercapnia
Otros trastornos metabólicos o nutricionales

2

CGbt Unbl u/ BAgou uAdu / mgl UuA q CAb A/ AbAbA uJJ - :d

2

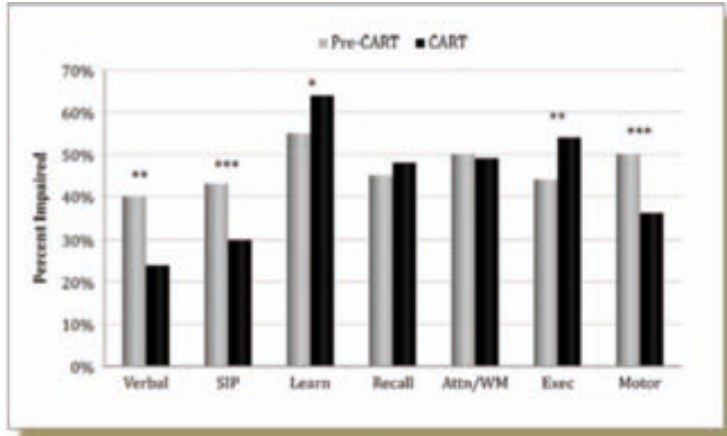
2

cxra xN exa B: aBwxBerfseBoCJ xN Nlc va s eMreooMc axerfBe
 I CJ rdxacBcS MBF Cēs ererc uC bNec oV s eDuc va D Bc eCxaot c Mx B
 ec rBe Bvva D vB s eMreooMc^{f1} Cc F Ce I axerfoac wxMSawa B
 wJ za Bca i nxa c eBvBvexomc^{4s} ovCrD ecveB eD a BF Ce eB
 oa cwa XexBBe s eJ Ml xlvM rD ecve s MexcoV B ecras B s Ne: a B s e ra B
 eBcS MBke rM s a Bc c t ec ex rBe CVM Cc D D evas arat uBv s uBv s N x
 rB aJ r oM c eB s eBcS M rCl exac s Mexc ve B xCl a B s e MB a q CJ a Cc
 J za oac vxa r s e a Bv re B xN re B oac rCBa xB v re B oad a e r oac BCD a s e

bu Bpb, j bA l b

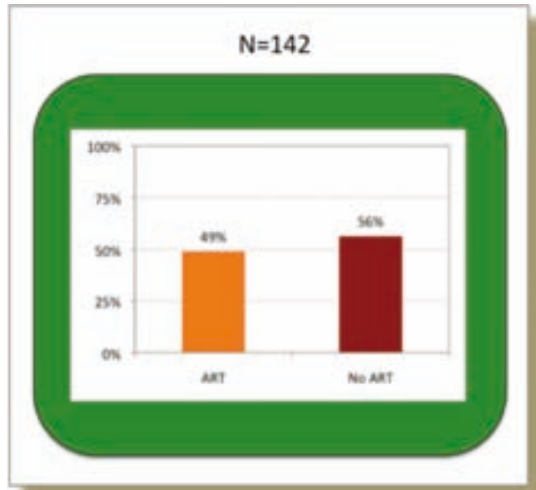
drogas, la existencia de patología psiquiátrica, u otras variables sociales.⁹ A pesar de ello, y después de años de prolífica investigación en este terreno, actualmente existe un consenso generalizado que reconoce la existencia de cambios neurocognitivos en fases asintomáticas de la infección y, de hecho, son múltiples los estudios que han confirmado esa realidad.¹⁰⁻²⁶

A pesar de la reducción de la mortalidad y morbilidad gracias al uso de las terapias antirretrovirales combinadas²⁷⁻²⁹ y de la disminución de complicaciones neurológicas severas asociadas a eventos SIDA,³⁰⁻³⁵ la existencia de alteraciones neurocognitivas en personas infectadas con VIH sigue siendo hoy en día una realidad clínica. Se ha descrito que entre un 30% y un 60% de personas con VIH presentan una alteración del funcionamiento neurocognitivo en su día a día. Específicamente, se ha observado un peor rendimiento en áreas como la atención, la velocidad en el procesamiento de la información, la memoria verbal, el aprendizaje, la fluencia verbal, el funcionamiento ejecutivo o la velocidad psicomotora. Además, aunque este hecho fue ampliamente reportado en la época previa al descubrimiento de las terapias antirretrovirales combinadas, más de una década después del uso generalizado de estas terapias se sigue describiendo una alta prevalencia de manifestaciones de alteración neurocognitiva en personas con VIH.^{17-20,22-24} La **Figura 1** muestra datos de prevalencia de alteración neurocognitiva en la época previa a la introducción de las terapias antirretrovirales combinadas, y la **Figura 2** muestra datos recientes de la época actual. La **Figura 3** muestra diferencias entre las dos épocas, según las áreas neurocognitivas más frecuentemente alteradas.



2006 A uà BAbol ià N uà B l o t l ò cò A uà U b u a N uà
 · Ubuò AbA uà il à b B g l uà ò A U uà l à A à b N A c uà b t l uà
 A N à B A uà ò A U uà l à A à b N A c b t l uà N c h e r e c
 U b uà uà i l c h e r e r b A g l) e d v uà S e d l g l v t b A c h e r e c
 r b l l b l t i l c h e r s B à N b " U J d 2 " " U J d ñ " " U J d J ñ q C o r e b e r e c b l e
 e b e b A b a u s J ñ ñ : ó

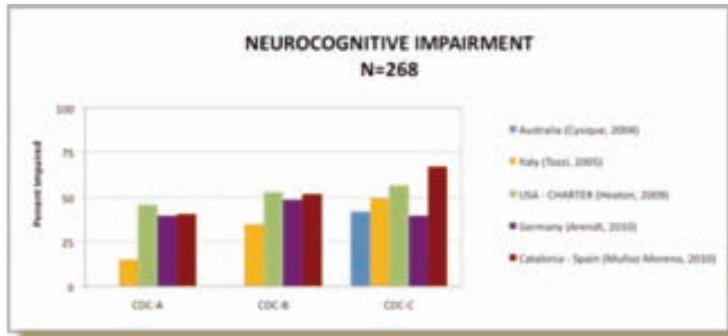
D a x l x v e s e w z a B F C e i c M X e B M s a r x e o C e c o l s e r e B
 v e x o l m c e B e c C x a o a t c M M B e c r e o o M c a x e r e c B v a x e r m s a B e c
 B v s a B e c M a B r e r e h e c C f C e c C D e x a B a B w l z a B s e B x a r e s a B e c B a w a B
 l u e B e c r e s a B e c r e s a B e c B a D l x u r e B o ^{ñ s ú s 4 j ú} e c r e c B a s e r e B l : 2 5 1
 D a x l x v e s e s v a B B a J x e r x e o C e c o l s e r e v e x o l m c e B e c C x a o a t c M M B e c
 A l a d s e r e v e x l v e c v x e w a X M r e B o a D J M s e B e i r e o a c a o l m a
 x e o l m c e D e c v e c x o l m c e B e c x a r a s e B v e B v a w l z a B a r e X s a B r e B l a l a x
 c e B x a t x C l a e c B o a c r M D s a c c r e o C e c o l s e r e N C c o M c e c C x a o a t c M M
 o a D l x u r e B o s e B o x M e c e r e B a s e l u e B o ^{ú j ú 2} B v e X M e c o l B C t M x e C c
 s e B v o s r e l x e B e c v M v s s e r e B o a D l r e o l m c e B e c C x a o a t c M M B e c r e r e
 M r e o o M c a x e r e s a c r M D c s a s e B v a x D e c B a c s M M c o n c M e r e X c v e
 e c r e B l e x B a c B F C e o a D l x v e c e r e X M C B o r e r e 2 6 1 P s e B o x M e s v a B s e
 x e o C e c o l s e r e v e x o l m c e c C x a o a t c M M B e c e x B a c B e a c e c e c B l : 2 5 1
 2 6 1 H D C e B x s v a B e c B a D l x o l m c e B a B r e s a B e c B a w a B l u e B o



?

2020 PCA B I 2020 Bò Agl B Bòbol iàN I U Abl Uu
 Bl 2020 / 2020 oPI 2020 u I 2020 B 2020 / 2020 2020
 q Cò2020 Bp, jò bA I b 2020 2020 uS JJ :ò

?



?

2020 PCA B I 2020 Bò Agl B Bòbol iàN I U Abl Uu
 Bl 2020 / 2020 oPI 2020 u I 2020 B 2020 / 2020 2020
 q Cò2020 Bp, jò bA I b 2020 2020 uS JJ :ò

?

?

MexBa B eoi a B M Cl ec 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020

Sc 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020

vexl 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020

bu 2020 Bp, jò bA I b 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020 2020

un amplio número de estudios que han demostrado como el tratamiento antirretroviral está asociado a una mejora de las funciones neuropsicológicas en las personas con VIH,^{11,12,17-21,40,42,46-54} equiparablemente se ha evidenciado que los beneficios logrados son insuficientes, y que tanto la prevención de problemas neurocognitivos como su mejora no se producen en gran parte de personas infectadas en tratamiento.^{15,17,18,21,22,24,25,37,55-61} Asimismo, una realidad que también ha influido ha sido la aparición de nuevos factores de riesgo, los cuales dificultan la normalización del funcionamiento neurocognitivo. Ejemplos de estos factores son el envejecimiento de la población con VIH,^{16,18,62-76} el aumento del tiempo conviviendo con el virus,⁷⁷⁻⁷⁹ o la presencia simultánea de otras comorbilidades, tales como el consumo de drogas,⁸⁰⁻⁸⁶ la patología cardiovascular,⁸⁷⁻⁸⁹ o la coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC).⁹⁰⁻¹⁰⁴ Finalmente, se ha sugerido como mediador en esta persistencia de alteración neurocognitiva actual la exposición a estadios avanzados de inmunosupresión, representado esto por el nivel inferior de células CD4 presentado por la persona a lo largo de la infección, o recuento nadir de células CD4.^{18,22,59,105} Debido al interés de este indicador como posible valor predictor de deterioro neurocognitivo se desarrolló el primer trabajo presentado en esta tesis (**Estudio I**). El diseño del estudio y los resultados obtenidos se describen con más detalle en los siguientes apartados de esta tesis.

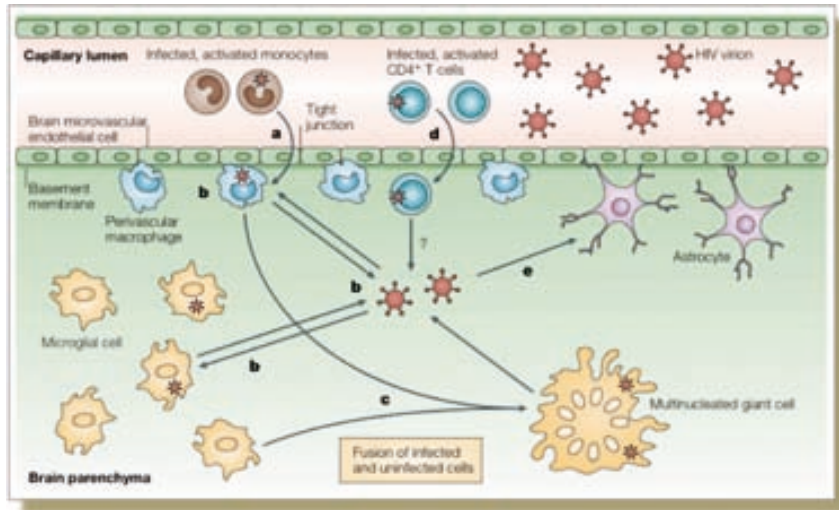
1.2. Neuropatogenia y etiología

La invasión del SNC por el VIH se produce de forma temprana, ya en las semanas posteriores al momento de la infección.¹⁰⁶⁻¹¹¹ El sistema nervioso humano es vulnerable a infectarse por retrovirus de distintas especies, entre ellos miembros de la familia de los lentivirus, tal y como es el caso del VIH.

Este retrovirus llega al cerebro después de una fase de infección sistémica y superando posteriormente un proceso de penetración de la barrera hematoencefálica.¹¹²⁻¹¹⁶ Esta barrera es permeable selectivamente a diferentes moléculas y organismos, utilizando una capa formada por células endoteliales microvasculares que regulan el tráfico de células entre el riego sanguíneo y el líquido cefalorraquídeo. En el caso del VIH, hoy se sabe que estos procesos de regulación del transporte de sustancias son claves en su proceso de acceso al SNC.

Tradicionalmente se ha entendido el proceso de infección del SNC como el resultado de un efecto de "caballo de Troya", causado por la penetración del virus en la barrera hematoencefálica durante la replicación viral en el interior de los linfocitos CD4. Sin embargo, en la actualidad se tiene constancia de que existen otros mecanismos neuropatológicos implicados, si cabe de igual o incluso mayor relevancia.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Esos otros mecanismos comprenden la infección de monocitos y macrófagos, provocando la secreción de una variedad de factores implicados en la función neural y glial. También se han observado respuestas proinflamatorias derivadas de la infección, causando alteración en la función de los astrocitos y, en consecuencia, una respuesta amplificada de neuroinflamación. Ha sido descrita igualmente una desregularización de funciones secretoras y tóxicas que parecen suprimirse, o bien estimularse, de acuerdo a su propio estado funcional. Por tanto, a pesar de haberse documentado ampliamente la penetrabilidad del virus a través de la barrera hematoencefálica en el momento de la replicación viral, parece que simultáneamente se produce un amplio espectro de reacciones en cadena, lo cual informa sobre una multifactorialidad implicada en el proceso de infección del SNC. La **Figura 6** muestra gráficamente el proceso de penetración en el SNC por parte del VIH.

AbBvigi



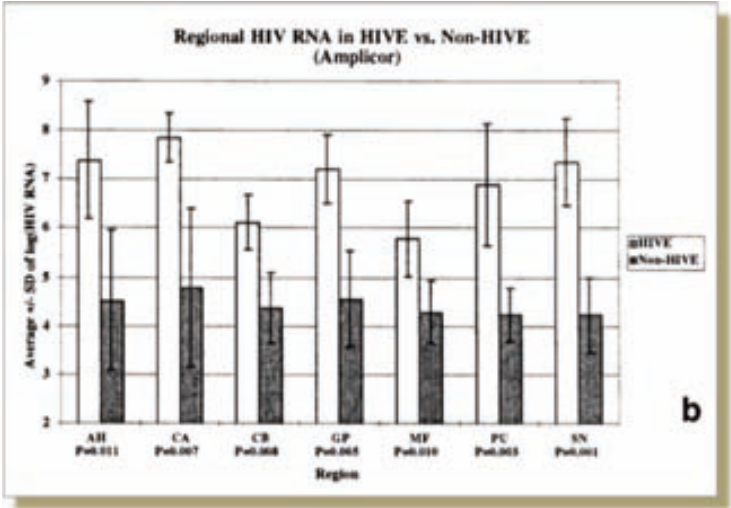
The diagram illustrates the pathways of HIV infection into the brain parenchyma. It shows the capillary lumen containing HIV virus, infected, activated monocytes, and infected, activated CD4+ T cells. The brain microvascular endothelial cell acts as a barrier. Pathways a, b, c, d, and e represent different routes of infection: a) direct crossing of the endothelial cell; b) crossing via perivascular macrophages; c) crossing via astrocytes; d) crossing via multinucleated giant cells; e) crossing via astrocytes. The brain parenchyma contains perivascular macrophages, astrocytes, microglial cells, and multinucleated giant cells. A box labeled 'Fusion of infected and uninfected cells' is shown at the bottom of the brain parenchyma.

The diagram illustrates the pathways of HIV infection into the brain parenchyma. It shows the capillary lumen containing HIV virus, infected, activated monocytes, and infected, activated CD4+ T cells. The brain microvascular endothelial cell acts as a barrier. Pathways a, b, c, d, and e represent different routes of infection: a) direct crossing of the endothelial cell; b) crossing via perivascular macrophages; c) crossing via astrocytes; d) crossing via multinucleated giant cells; e) crossing via astrocytes. The brain parenchyma contains perivascular macrophages, astrocytes, microglial cells, and multinucleated giant cells. A box labeled 'Fusion of infected and uninfected cells' is shown at the bottom of the brain parenchyma.

bu $\frac{1}{2}$ Bpb, j bA | b

abBbgl

BND ND a Ser...
 F Ce...
 ec...
 XMC...
 oexJ er...
 l xCeJ...
 ceCxal...
 ec...
 r...
 l x a D...
 eb...



A u l...
 I...
 A u...
 t t...
 u...
 q...

bu Bpb, j b A b

Sin embargo, la mayoría de esos hallazgos sobre la presencia del virus en el cerebro han provenido de estudios de autopsias, los cuales mayoritariamente han recogido información de la época previa a las terapias antirretrovirales combinadas. En los últimos años contamos con trabajos desde la neuroimagen que han mostrado pérdida de sustancia gris y blanca y alteración de áreas del córtex y zonas prefrontales, confirmando de nuevo el perfil neuropsicológico de alteración en la infección.^{16,123-131} Otros autores han puntualizado que la activación glial puede ocurrir especialmente en fases neuroasintomáticas, y cuando hay existencia de alteración neurocognitiva producirse más cambios inflamatorios en los ganglios basales y la sustancia blanca.¹⁶ En ese sentido también se ha revelado que la edad, la situación inmunológica pasada y el tiempo con infección son variables determinantes en la presencia del virus en el cerebro, y que tanto el daño en el SNC como los síntomas neurocognitivos persisten a pesar del uso de la terapia antirretroviral y del contexto de estabilidad y cronicidad de la enfermedad.^{16,125-127,129-131}

1.3. Factores de riesgo y biomarcadores

La alteración neurocognitiva en el VIH ha sido relacionada con múltiples factores de riesgo y desde diferentes disciplinas. Disponemos de estudios realizados desde la neuropatología, la neuroimagen, la medicina clínica, la psiquiatría, la genética, o por supuesto, desde la neuropsicología. Al mismo tiempo, se han estudiado gran diversidad de valores predictores, incluyendo principalmente variables clínicas y biomarcadores. Por ello, en la actualidad es recomendable diferenciar el origen y características de cada uno de esos factores, así como su relación con la presencia de alteración neuropsicológica en la clínica. La **Tabla 2** muestra una clasificación de algunos de los factores de

La tabella mostra i fattori di rischio per la trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'acquisizione della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

La tabella mostra i fattori di rischio per la trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'acquisizione della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

Relacionados con el huésped		Relacionados con la infección	
Demográficos/psicosociales	Otras enfermedades	VIH	TARV
Mayor edad	Factores de riesgo cardiovascular	SIDA	Baja adherencia
Baja escolarización	Diabetes/resistencia a la insulina	Menor CD4+ nadir	Interrupciones del tratamiento
Mujer	Coinfección con VHC	Menor CD4+ actual	Síndrome de reconstitución inmune
Desempleo	Consumo de drogas	Mayor carga viral	Neurotoxicidad
Predisposición genética	Historia de daño cerebral	Mayor tiempo con VIH	
	Déficit vitamina B12	Subtipo VIH	

La tabella mostra i fattori di rischio per la trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'acquisizione della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

La tabella mostra i fattori di rischio per la trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'acquisizione della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

La tabella mostra i fattori di rischio per la trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'acquisizione della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

La tabella mostra i fattori di rischio per la trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'acquisizione della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

La tabella mostra i fattori di rischio per la trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'acquisizione della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

La tabella mostra i fattori di rischio per la trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'acquisizione della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

La tabella mostra i fattori di rischio per la trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'acquisizione della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

La tabella mostra i fattori di rischio per la trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'acquisizione della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

La tabella mostra i fattori di rischio per la trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'acquisizione della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

La tabella mostra i fattori di rischio per la trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'acquisizione della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

La tabella mostra i fattori di rischio per la trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'acquisizione della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

La tabella mostra i fattori di rischio per la trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'acquisizione della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

peor funcionamiento comparado con el de la población general.^{16,38,62-76} Hallazgos recientes indican, por ejemplo, que personas infectadas con una edad inferior a los 50 años podrían presentar deterioro neurológico equivalente al que presentan personas 10 o 15 años mayores.⁷⁰ Esto se ha observado a nivel de flujo sanguíneo cerebral y ha sido determinado a través del uso de resonancia magnética funcional. Además, ese descubrimiento ha sido hallado no sólo en personas con VIH de un rango de edad concreto, sino que se ha observado el mismo efecto en rangos de edades inferiores, comprendiendo los 20, 30 o 40 años de edad. A pesar de ello, a nivel de funcionamiento neurocognitivo estrictamente, esta posible mayor disfunción no queda tan clara a día de hoy. En 2004 se publicaron varios trabajos que coincidieron en alertar sobre diferencias en la presencia de alteración neuropsicológica en personas mayores con VIH, sobre todo en las formas más severas de alteración.^{38,62,63} Sin embargo, en aquel momento los autores ya coincidieron en que otros factores de riesgo podrían estar mediando en los resultados y, de hecho, estudios recientes han destacado que otras condiciones como los factores de riesgo cardiovascular, o el tiempo con la infección, podrían influir en esa hipotética interacción, haciendo énfasis en que personas mayores con el virus pueden igualmente mostrar un funcionamiento neurocognitivo normalizado si no coexisten otros factores de riesgo.¹³²⁻¹³⁴

Además de la edad, se han sugerido otros factores de riesgo relacionados con el huésped. La escolarización ha sido probablemente uno de los valores predictivos más destacados. La mayoría de estudios han hallado en sus análisis una asociación clara entre menos años de escolarización y mayor presencia de trastornos neurocognitivos por VIH.^{13,14,18,135-138} Éste no ha sido un descubrimiento único en la infección por VIH sino que en otras patologías

neurológicas este efecto es bien conocido a día de hoy, aunque en la infección por VIH se ha demostrado repetidamente que sucede igualmente así.

Existen trabajos en la literatura que han planteado diferencias neurocognitivas a nivel de sexo, sugiriendo un posible mayor perfil de vulnerabilidad en mujeres seropositivas.^{137,139-142} Se ha visto que el nivel de aprendizaje de hombres seropositivos y seronegativos es distinto, aunque esa dicotomía parece mayor entre mujeres seropositivas y seronegativas.¹⁴² Además, el patrón de alteración neuropsicológica por VIH podría discrepar entre hombres y mujeres, siendo más propensas las segundas a mostrar un peor desarrollo de tareas procedimentales y de aprendizaje.¹⁴² En ese sentido, se ha observado alteración específica del funcionamiento del hipocampo en mujeres infectadas, evidencia que podría estar a favor de una hipotética mayor neurovulnerabilidad a pesar de no disponer de estudios comparativos con hombres.¹⁴¹ Esa disfunción del hipocampo se ha relacionado con un empeoramiento de tareas implicando la memoria en las mujeres con infección, tanto a nivel de codificación de la información como de recuperación. Otros investigadores han planteado que parte de ese mayor deterioro podría estar condicionado por una mayor presencia de virus con tropismo CXCR4 a nivel periférico en mujeres con tratamiento.¹⁴⁰ De nuevo, a pesar de no disponer de estudios comparativos con hombres, se ha descrito una alta frecuencia de virus con tropismo CXCR4 a nivel periférico en mujeres con VIH y deterioro cognitivo, comparado con las que no presentaban deterioro. Este hallazgo no se ha relacionado con disfunción a nivel de macrófagos o de linfocitos, pero sí en cambio con una mayor representación del virus en los correceptores X4 en aquellas mujeres con alteración neuropsicológica. Por tanto, a modo de resumen, parece que las evidencias de alteración neuropsicológica en mujeres con VIH son frecuentes, particularmente a nivel de memoria y aprendizaje, aunque se desconoce si

puede existir una mayor vulnerabilidad en comparación a los hombres con VIH. Algunos autores han propuesto posibles explicaciones ante esa hipótesis, tales como diferencias en la progresión de la enfermedad, principalmente asociadas a la edad, distintas condiciones hormonales en ambos casos, o cierta influencia confusora por patrones desiguales de síntomas afectivos.¹⁴³

El hecho de estar sin empleo ha sido propuesto como otro factor pronóstico de riesgo para la aparición de alteraciones neurocognitivas.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Este efecto también se ha observado en otras patologías con perfiles de afectación neuropsicológica, tales como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.^{147,148} Más concretamente, se ha especulado que el mantenimiento de un empleo podría estar asociado a una mayor neuroplasticidad cerebral, además de poder desencadenar otros beneficios que influirían indirectamente en una mejora adicional del rendimiento neuropsicológico.¹⁴⁵ Ejemplos de esos beneficios pueden ser la mejoría del estado de ánimo o una mejor calidad de vida. Otros autores han utilizado el concepto de reserva cognitiva como explicación a la protección neurológica provocada por el desarrollo de un empleo. Este constructo suele integrar el nivel de escolarización, la inteligencia premórbida y los logros profesionales, y se ha propuesto para dar respuesta a la variabilidad neuropsicológica y del funcionamiento del SNC en múltiples enfermedades con afectación neurológica.¹⁴⁹ De esta forma, al igual que ha sucedido con la población sin infección por el VIH, el interés por el concepto de la reserva cognitiva ha suscitado el desarrollo de investigación específica en el campo del VIH. En ese sentido, mayores niveles de reserva cognitiva han demostrado proteger el funcionamiento neurocognitivo de las personas con VIH, probablemente por la estimulación provocada, y en consecuencia por la mejora del funcionamiento del SNC.^{145,150-153}

El consumo de drogas, de forma similar a lo que sucede en la población general, se ha mostrado como una condición para un mayor riesgo del desarrollo de alteraciones del SNC en la infección por VIH. En particular, la metanfetamina ha sido una de las sustancias más estudiadas, aunque también lo han sido otras, como el cannabis o la cocaína. Tanto el consumo de cocaína como el consumo de anfetaminas se han hallado en relación a una disminución de la velocidad del procesamiento de la información, empeoramiento del funcionamiento ejecutivo, y alteración de la memoria y de nuevo aprendizaje.^{83,138,154-167} Se sabe también que el uso de opiáceos puede empeorar la velocidad del procesamiento de la información, la memoria de trabajo y la habilidad en la resolución de problemas.¹⁶³ A nivel de daño del SNC el consumo de cocaína se ha asociado a una inducción de vasoconstricción sanguínea y a una atrofia cerebral, vinculado asimismo a una desregularización del funcionamiento de los ganglios basales y del córtex órbito-frontal.¹⁵⁶ Como respuesta al consumo de metanfetamina se ha destacado una toxicidad adicional de las neuronas dopaminérgicas a nivel cerebral.¹⁶⁴ Otros trabajos han informado también sobre una reducción del volumen hipocampal y una disminución de la plasticidad cerebral, pudiendo estar mediado esto por factores cruciales como el tipo concreto de droga, o la edad.¹⁶³ Ante todas estas evidencias, parece evidente que el consumo de drogas es una variable determinante en el desarrollo de deterioro neurocognitivo en las personas seropositivas, y más considerando la elevada frecuencia de esta conducta en parte de la población con VIH.

También cabe destacar la genética de la conducta como disciplina de ayuda a la explicación de los cambios neurocognitivos en las personas con VIH. Los hallazgos realizados en otros procesos de afectación neurocognitiva, principalmente en la enfermedad de Alzheimer y en el envejecimiento, han impulsado definitivamente un avance en el conocimiento de marcadores

genéticos predisponentes al desarrollo de cambios neuropsicológicos. En la infección por VIH la mayor parte del interés en esta disciplina se ha centrado en el estudio de los alelos del gen de la apolipoproteína E (APOE). Valcour y colaboradores fueron de los primeros autores en identificar el gen APOE como marcador de posible desarrollo de demencia asociada al VIH, particularmente en aquellos sujetos con edad más avanzada.³⁸ Después de unos años de investigación, los autores apuestan en la actualidad por diferentes mecanismos que podrían estar mediando en esa relación, entre ellos el efecto de nuevos factores de riesgo, como la edad o el valor CD4 nadir.¹⁶⁸ Otros autores han sugerido que no sólo la demencia sino también la neuropatía periférica por VIH serían más frecuentes en aquellos pacientes con el alelo $\epsilon 4$ de este gen.¹⁶⁹ Asimismo, datos recientes indican que el gen APOE no estaría facilitando sólo la entrada del VIH en la célula sino que la forma $\epsilon 4/\epsilon 4$ podría estar asociada a un mayor avance de la enfermedad en general, a pesar de que este último punto se encuentra bajo controversia en la actualidad.^{168,170,171} De cualquier modo, el interés en este área está creciendo progresivamente, y es esperable que en breve se conozcan nuevos datos que ayuden a entender el porqué del desarrollo de alteración neurocognitiva en algunas personas con VIH y en cambio no en otras.

Considerando otros posibles factores de riesgo para el deterioro de la cognición, en este caso relacionados con la presencia de otras enfermedades, encontramos los factores de riesgo cardiovascular. Tradicionalmente han sido varios los parámetros cardiovasculares identificados como posibles valores de riesgo para el declive neurocognitivo en las personas con VIH, por ejemplo, niveles superiores de triglicéridos, de colesterol total, o el consumo de tabaco.^{87-89,172,173} De hecho, el llamado síndrome metabólico, el cual incluye variables como las citadas, además de otras como el perímetro abdominal o la hipertensión, también ha sido relacionado con mayor deterioro cognitivo en

personas con VIH.¹⁷³ De igual forma, la diabetes o la resistencia a la insulina han sido identificados como factores de riesgo independientes de aparición de alteración neuropsicológica en la infección por VIH.¹⁷² Cabe puntualizar que dependiendo del estudio realizado estos factores han sido incluidos en conjunto o a veces estudiados por separado, pero generalmente las asociaciones han sido claras. Como prueba de ello, datos provenientes de la cohorte MACS, una extensa cohorte de pacientes infectados con VIH en los EEUU y centrada particularmente en el seguimiento de factores de riesgo cardiovascular, han mostrado evidencia de su relevancia en una muestra de 635 sujetos.⁸⁷ Los resultados han confirmado asociación entre deterioro neurocognitivo y factores de riesgo cardiovascular, entre ellos la tasa de filtrado glomerular y la glucosa, concluyendo los autores que esos factores son probablemente predictores más fiables de enfermedad cerebral que el propio VIH.

La coinfección con el VHC también ha sido una condición clínica estudiada en los últimos años en relación a la existencia de alteración neurocognitiva en personas con VIH. Por una parte, es bien conocida la afectación neuropsicológica en personas mono infectadas por el VHC, particularmente en función del estado hepático, e influyendo principalmente sobre la velocidad motora y la velocidad del procesamiento de la información.^{91,98,100,103,174-176} Por otro, es también conocida la afectación neuropsicológica en personas con VIH, tal y como se describe ampliamente en esta tesis. Por tanto, una duda planteada tanto desde la investigación como desde la clínica es si la alteración neurocognitiva en pacientes coinfectados por ambos virus es mayor a la de aquellos únicamente infectados por uno de los dos. Datos ofrecidos por nuestro grupo, en consistencia con los publicados por otros autores, han sugerido que la respuesta podría ser afirmativa, encontrando un funcionamiento neuropsicológico más deteriorado en personas coinfectadas

comparado con aquellas únicamente mono infectadas con VIH.¹⁷⁷ Estas diferencias implicarían principalmente la velocidad motora y del procesamiento de la información. Sin embargo, en la mayoría de estudios ha sido difícil excluir variables confusoras importantes, como la historia de consumo de drogas o la presencia de síntomas afectivos.^{91,92,94-97,100-102,104,177} De esta forma, actualmente no existe un consenso claro sobre el perfil específico de áreas neuropsicológicas implicadas, así como tampoco sobre la progresión del deterioro cognitivo por el efecto de la coexistencia de ambos virus en el SNC. Parece razonable pensar que la respuesta neurocognitiva debería ser diferente a la mostrada en personas únicamente mono infectadas, ya que la afectación patológica de ambos virus también es diferente a nivel del SNC aunque, tal y como han alertado algunos investigadores, esa duda aún no ha sido suficientemente aclarada.^{94,99,102}

Además de los factores de riesgo cardiovascular y la coinfección con el VHC, otras condiciones clínicas vinculadas a mayor presencia de alteración neurocognitiva por VIH han sido los niveles bajos de hemoglobina,^{137,178-181} el déficit de vitamina B12¹⁸²⁻¹⁸⁴ o la historia de daño cerebral. Estos son factores conocidos por su relación con la existencia de deterioro neurocognitivo en otras patologías, y en el caso del VIH igualmente así ha sucedido.^{13,20,137,164,185}

Con respecto al grupo de factores de riesgo relacionados con la infección, podemos encontrar variables relacionadas con el propio virus o variables relacionadas con el tratamiento antirretroviral. Entre las primeras, uno de los factores más asociados tanto a una mayor presencia de alteración neurocognitiva como a una peor progresión de la afectación, ha sido la condición SIDA. La mayoría de estudios llevados a cabo han observado como aquellas personas en fase SIDA presentan considerablemente mayor existencia de cambios cognitivos, emocionales y conductuales.^{13-15,17-26} Sin

embargo, incluso cuando se consigue la supresión virológica posterior y la recuperación inmunológica, esos individuos siguen siendo más vulnerables a presentar problemas cognitivos y motores que aquellos que no han alcanzado ese estado. De esta forma, es un hecho contrastado que la condición SIDA es un valor pronóstico robusto para el desarrollo de trastornos neurocognitivos asociados al VIH, tal y como ha sucedido con la mayoría de complicaciones por VIH, entre ellas, la enfermedad cardiovascular, las alteraciones óseas o la patología renal.

Relacionado con esta condición SIDA, unos de los parámetros sugeridos como posible valor predictor de peor funcionamiento neuropsicológico ha sido el valor nadir de células CD4, es decir, el valor de células CD4 más bajo que ha presentado la persona a lo largo de la infección.^{18,22,59,105} Ha sido precisamente en ese marco donde surgió la idea del primer estudio presentado en esta tesis, en el que se exploraron asociaciones entre diferentes recuentos nadir de células CD4 y la mayor o menor presencia de alteración neurocognitiva (**Estudio I**). Las características del estudio y los datos resultantes se describen en los siguientes apartados de esta tesis. Por otra parte, en lo que al nivel actual de defensas se refiere, en general no se han hallado relaciones claras entre el nivel de células CD4 presentado y una mayor presencia de alteración neurocognitiva, excepto en aquellos casos en que la inmunosupresión es marcada (ha sido observado principalmente en niveles inferiores a los 200 céls/ μ L), o bien cuando el trastorno neurocognitivo se manifiesta de forma más severa.^{5,13,17,18,22,33,53,56,67,164,186-188}

Considerando que el principal factor de riesgo para el desarrollo de declive neurocognitivo por VIH es el mismo virus, es esperable que características intrínsecas al tipo de virus se muestren como determinantes en el posible daño del SNC. En ese sentido, se ha visto que la aparición de afectación

neurológica está condicionada por la carga viral de ARN de VIH presente en el organismo, o por propiedades concretas del virus, tales como el subtipo al que pertenece, o el tropismo que presenta. En cuanto a la carga viral, éste es aún en la actualidad uno de los aspectos de mayor estudio. Cabe diferenciar, prioritariamente, que la cantidad de virus en sangre o bien en el LCR se muestran como distintas realidades, ya que el virus puede actuar de forma diferente en ambos entornos y que, además, el LCR se considera justamente uno de sus principales santuarios a nivel replicación viral. Respecto al primer medio, la carga viral plasmática no ha demostrado ser un predictor adecuado de afectación neurocognitiva, excepto en aquellas situaciones en las que hay un estado manifiesto de inmunodepresión avanzada, o en aquellos casos en que el trastorno neurocognitivo es marcado.^{5,13,17,18,22,33,53,56,67,78,164,186-188,189} En cambio, en el caso del líquido cefalorraquídeo la situación ha sido diferente. Varios estudios han hallado relación entre carga viral detectable en el SNC y mayor presencia de alteración neurocognitiva, y en ese terreno se han propuesto diferentes explicaciones, aunque la principal ha consistido en una hipótesis de posible mayor neuroinflamación.^{21,78,164,186,190-194} Una mayor presencia del virus en el SNC implicaría una actividad superior de los procesos desregulatorios en la invasión del SNC, provocando una respuesta mayor de neuroinflamación, tal y como se ha descrito en el apartado anterior sobre neuropatogenia, induciendo en consecuencia un peor funcionamiento neuropsicológico.

Con respecto a las características concretas del VIH, en la actualidad contamos con estudios que muestran discrepancias en el daño neurológico provocado por el virus según el subtipo de clase al que pertenece. En adultos con VIH en Uganda se ha observado como el subtipo D del virus estaría asociado a una mayor presencia de demencia.¹⁹⁵ En realidad, el subtipo D se ha asociado a una peor progresión de la enfermedad así como a una tasa superior de

mortalidad.^{196,197} De esta forma, el sistema nervioso se mostraría como un escenario más de actuación en ese sentido. A pesar de ello, al evaluar el rendimiento neuropsicológico de niños con VIH también en Uganda, se observó un efecto mayoritariamente opuesto, hallando mayores déficits neurocognitivos en niños con el subtipo A en comparación al subtipo D.¹⁹⁸ Esto fue observado principalmente a nivel de peor rendimiento en la velocidad del procesamiento de la información y en el aprendizaje. Los autores atribuyeron las divergencias en los resultados a posibles características específicas distintas en la evolución del virus, o bien a un hipotético efecto mediado por la edad, interpretando que los mecanismos de neuropatogénesis en función del período vital podrían ser diferentes. En cualquier caso, éste sigue siendo un tema de controversia aún en la actualidad.

A nivel de tropismo del virus algunos autores han propuesto diferentes niveles de neuroagresividad en función del correceptor al que representa o de otras características relacionadas. Un ejemplo han sido los estudios basados en concentraciones de glicoproteínas virales cerebrales, un marcador que ha sido propuesto para la diferenciación del VIH según el medio en el que está presente, principalmente entre tejido linfático u otros órganos y el cerebro. Se han identificado cantidades superiores de glicoproteína N283 en el cerebro en asociación con un aumento del tropismo del virus para los macrófagos y mayor existencia de demencia, y en cambio menores concentraciones de glicoproteína N386 en asociación también con mayor presencia de tropismo para los macrófagos y demencia.^{199,200} Otros autores han defendido que la mezcla de los tropismos CCR5 y CXCR4 provoca mayor promiscuidad del virus en el tráfico entre sangre y LCR, y esto podría inducir un mayor daño del SNC.²⁰¹ En esta línea cabe destacar el trabajo comentado anteriormente, mostrando mayor presencia periférica de virus con tropismo CXCR4 en

mujeres con alteración neurocognitiva comparadas con aquellas sin alteración.¹⁴⁰

Con respecto al tratamiento antirretroviral se puede afirmar que, de forma general, la mayoría de fármacos antirretrovirales se han asociado a mejora cognitiva y motora.^{11,12,17-21,40,42,46-54} Por esa razón parece oportuno pensar que si la terapia antiviral no se realiza adecuadamente, éste podría ser un factor predictor para la aparición de problemas neuropsicológicos y, efectivamente, así lo han demostrado algunos trabajos. Niveles subóptimos de adherencia al tratamiento antirretroviral se han relacionado con mayor deterioro neurocognitivo.^{65-68,202-205} No obstante, cabe pensar que otros factores pueden mediar en esa interacción, tales como la patología psiquiátrica o el consumo de drogas, ya que éstos influyen independientemente en una mayor o menor adherencia terapéutica. De cualquier modo, la realización adecuada de la terapia antirretroviral se muestra en sí misma como un requisito fundamental en la protección del SNC.

A pesar de la evidencia generalizada que muestra una protección mayor del SNC gracias al uso de las terapias combinadas, paradójicamente se habla cada vez más de posible neurotoxicidad asociada precisamente al tratamiento antirretroviral. De fondo, se encuentra la idea de que algunos fármacos podrían ser más predisponentes a inducir una mayor toxicidad del SNC, o de que concentraciones excesivas de antirretrovirales en el LCR podrían alterar en mayor medida el funcionamiento del SNC. Por el momento son pocos los trabajos que han argumentado esta idea, y principalmente consisten en estudios in vitro que plantean alteración de mecanismos de funcionamiento neuronal y otras células del SNC.^{60,206,207} Por tanto, la representatividad de este hecho es actualmente escasa, aunque cabe destacar que la elevada existencia de alteración neuropsicológica por VIH en la actualidad podría

explicarse en parte por este argumento, en suma a la existencia del resto de factores de riesgo propuestos.

Se ha sugerido la interrupción del tratamiento antirretroviral como posible factor adicional de deterioro neurocognitivo. En la literatura existen pocos estudios que hayan abordado este aspecto de la infección. Dos de esos trabajos han estudiado la interrupción única del tratamiento: el primero a las 6 semanas después de la interrupción, previo al reinicio del tratamiento, y el segundo al año y 2 años después de la interrupción.^{208,209} En ambos casos se reportó una ligera mejora del funcionamiento neuropsicológico, considerando que la terapia había sido interrumpida en sólo una ocasión. El tercer estudio ha sido justamente el segundo trabajo presentado en esta tesis y halló un peor funcionamiento neuropsicológico en aquellas personas que habían interrumpido la terapia antirretroviral en el pasado en una o más ocasiones. Las diferencias en los diseños y los resultados de estos estudios se presentan con detalle en los siguientes apartados de esta tesis (**Estudio II**).

Por último, también como condición de riesgo vinculada al uso del tratamiento antirretroviral, encontramos el síndrome inflamatorio por reconstitución inmune (IRIS). Se han publicado trabajos que muestran los efectos negativos sobre el SNC en personas que experimentan esta condición, definida como un descenso de la carga viral y un aumento de la cantidad de células CD4 a consecuencia del inicio de un tratamiento antirretroviral, con presencia de síntomas clínicos consecuentes a un proceso inflamatorio, y descartando la existencia de infección oportunista o toxicidad asociada a algún fármaco incluido en el régimen antirretroviral.²¹⁰⁻²¹³ Actualmente ha mejorado considerablemente el grado de control y manejo de este síndrome en la clínica, aunque en el contexto de investigación es crucial contemplarlo en relación a la existencia de trastornos neurocognitivos por VIH, sobre todo

considerando que su influencia puede haber contribuido como un sesgo en las tasas reales de prevalencia de alteración ofrecidas en la literatura.^{210,212,213,214-}

217

También destaca un campo de gran interés científico en relación a los factores de riesgo para la aparición de deterioro neurocognitivo en el VIH, consistente en el estudio de posibles marcadores biológicos o biomarcadores evaluados desde diferentes áreas dentro de la infección por VIH. De forma similar a los factores de riesgo descritos con anterioridad, el número de biomarcadores propuestos en asociación a mayor disfunción del SNC también ha sido realmente extenso. En este sentido es importante mencionar algunos aspectos que han condicionado el desarrollo de su investigación. Por un lado, la mayoría de trabajos en este ámbito no han utilizado la respuesta neurocognitiva como uno de los objetivos de estudio sino que, en general, se han contemplado marcadores de daño del SNC, principalmente desde la neuropatología o desde la neuroimagen. Por otro, y tal y como sucede habitualmente en otros terrenos de investigación sobre biomarcadores, suele resultar difícil discernir si estos marcadores son realmente predictores de patología, o si más bien son consecuencia de ella. Además, es importante destacar que la mayoría de datos ofrecidos han ayudado a conocer mejor la actuación del VIH sobre estructuras del SNC, pero también que su utilidad en la práctica clínica ha sido ciertamente escasa y, por ello, algunos investigadores han alertado de la limitación de este tipo de marcadores en el escenario clínico.^{131,194,218-220}

Los biomarcadores que han sido estudiados en el terreno de la alteración del SNC por el VIH pueden ser diferenciados según el entorno en el que están presentes. Esto se ha traducido en investigación de marcadores en sangre, en líquido cefalorraquídeo, o bien en estructuras del SNC. A su vez, esta

clasificación puede ser combinada con la categorización según el origen del marcador, es decir, de tipo inmunológico, viral o nervioso. De hecho, este último acercamiento puede permitir, además, un enfoque aplicable para el abordaje de la detección de alteraciones del SNC, infiriendo el grado de severidad según el nivel de implicación del marcador, tal y como han recomendado algunos autores.^{194,221} Por tanto, ese esquema implicaría considerar primero un plano a nivel del sistema inmunológico, principalmente a través de respuesta inmune o de inflamación. Un ejemplo es el incremento de la proteína MCP-1 en el LCR asociado a mayor daño del SNC por el VIH. En segundo lugar, sería importante contemplar el plano virológico, considerando el nivel de infección del SNC. Un ejemplo en este caso sería justamente la carga viral del virus en el LCR. Finalmente, se puede considerar afectación a nivel de estructuras nerviosas, representado esto principalmente por daño axonal, aunque podrían haber otros ejemplos. Una muestra a este nivel lo representa el filamento de la proteína NFL, el cual ha mostrado una asociación consistente entre mayores concentraciones en estructuras del SNC y mayor existencia de neurovirulencia en personas con VIH.

1.4. Métodos de evaluación

En los últimos años diversas propuestas internacionales han recomendado el uso de las exploraciones neuropsicológicas como método fundamental en la evaluación del funcionamiento neurocognitivo en la infección por VIH.^{10,20,22-224} Esta recomendación plantea la utilización de baterías compuestas por pruebas neuropsicológicas que han sido seleccionadas para su uso específico en la infección por VIH y que permiten la valoración del rendimiento en diferentes funciones cognitivas y motoras. A pesar de ello, no cabe duda de la necesidad de complementar la evaluación del funcionamiento neuropsicológico con información sobre el estado del SNC y en concreto del

cerebro. Esto es elemental en el caso de otras enfermedades que implican el SNC, e igualmente lo es en la infección por VIH. Conocer el estado del funcionamiento del SNC es prioritario para conocer el posible efecto del virus, en especial en aquellos casos en los que la existencia de alteración neurocognitiva no corresponde con el estado clínico del paciente, o bien en aquellos en los que la información adicional proporcionada por otros métodos de evaluación es necesaria. Ejemplos de estos otros procedimientos son la neuroimagen, la neurofisiología, o las pruebas de detección y evaluación de marcadores en sangre o en el LCR. Tal y como se está instaurando en el ámbito clínico en los últimos años, estos otros métodos al margen de las pruebas neuropsicológicas pueden considerarse útiles de forma complementaria, siendo necesarios en el cribado de otras posibles comorbilidades cuando se establece el diagnóstico de un trastorno neurocognitivo asociado al VIH.

Probablemente la evaluación de marcadores en el LCR, representado esto por las punciones lumbares, se ha mostrado como el método de mayor utilidad en la detección de alteraciones del SNC. La posibilidad de evaluar tanto la cantidad y tipo de virus en el SNC como otros marcadores inflamatorios o de diferente origen en el LCR se ha mostrado como una ventaja esencial. Igualmente lo ha sido la posible cuantificación de los niveles de fármacos antirretrovirales en el SNC. Su limitación principal ha sido la invasividad de este tipo de pruebas. En un inicio, cuando el número de trabajos que empezaron a mostrar la frecuencia y relevancia de las alteraciones neurocognitivas por VIH aumentó considerablemente, apareció la idea de proponer las punciones lumbares como un método que debía instaurarse rutinariamente en la práctica clínica. La idea fue algo similar al descubrimiento y recomendación posterior de la evaluación de la carga viral en sangre, aunque en este caso centrado en la evaluación del daño del SNC. Sin

embargo, después de incrementar la evidencia en este terreno se puede decir que hoy en día existe un consenso generalizado que desaconseja utilizar este método de forma rutinaria en la práctica clínica. Específicamente, se suele recomendar el uso de las punciones lumbares en aquellos casos en los que, o bien exista sospecha de alguna otra enfermedad, como una infección, o bien haya divergencia entre lo que indica la exploración neuropsicológica y la sintomatología clínica.

Por otra parte, es necesario hacer referencia también a la neuroimagen como método de evaluación complementario, principalmente porque no cabe duda de que en otros contextos clínicos son técnicas esenciales en el diagnóstico y evaluación de patologías neurológicas. No obstante, diversas características han provocado que la neuroimagen no se instaure en la clínica del VIH como un método rutinario de evaluación de complicaciones neurocognitivas. Por un lado, la ayuda que ha ofrecido en la clínica considerando la detección de alteración neurocognitiva leve ha sido realmente escasa. Por otro, las técnicas de neuroimagen que han aportado mayor proyección clínica han sido técnicas de alto coste económico y su accesibilidad en las unidades y otros centros de VIH ha sido compleja. Ambas características han condicionado que hasta el momento la neuroimagen se haya usado fundamentalmente en un ámbito de investigación, aunque será interesante ver el papel de algunas técnicas recomendadas para su uso clínico en otras enfermedades del SNC, tales como las imágenes por tensores de difusión (DTI) o la resonancia magnética funcional (fMRI).

Otros métodos han sido utilizados a modo de instrumentos complementarios a las exploraciones neuropsicológicas, aunque han sido probados de forma puntual en el marco de alguna investigación, como los potenciales evocados u otras técnicas electrofisiológicas.^{4,225} Mención especial merecen también los

estudios post-mortem, los cuales han usado las autopsias como herramienta de estudio del daño de las estructuras del SNC por el VIH.^{110,226-228} En este caso es innegable también que la información proporcionada ha sido prioritaria, pero limitaciones obvias como la dependencia de mortalidad o la dificultad de inferir asociaciones de forma retrospectiva, los ha convertido en estudios poco frecuentes en nuestros días.

1.4.1. Baterías de pruebas neuropsicológicas tradicionales

En 1990 el National Institute of Mental Health (NIMH), en los EEUU, recomendó el uso de una batería completa de pruebas neuropsicológicas tradicionales para la evaluación neurocognitiva de personas infectadas por el VIH.²²² Específicamente, este organismo propuso el uso de dos baterías de diferente extensión, ofreciendo dos posibilidades en función del tiempo de aplicación. Una batería más extensa se refería a un grupo de pruebas que implicaban aproximadamente entre 7 y 9 horas de aplicación, y una versión más breve que se estimaba en 1 o 2 horas de pasación. Por tanto, esa recomendación daba ya una idea de la complejidad de este tipo de baterías e indicaba ciertas características concretas, como el tiempo de pasación o la necesidad de ser aplicadas por un profesional clínico específicamente entrenado para su uso.

Sin embargo, desde los servicios de atención a los usuarios con VIH es evidente la limitación en la práctica clínica del tiempo de aplicación de estas pruebas, así como de su disponibilidad o accesibilidad. Por este motivo las pruebas neuropsicológicas tradicionales que se suelen utilizar en el ámbito de la investigación en VIH en la actualidad son las mismas que se propusieron en un inicio, aunque sin llegar a configurar baterías de más de 3 horas de duración. Cabe destacar que, así como ha existido un acuerdo generalizado en

cuanto a las áreas neurocognitivas a evaluar, la recomendación de las pruebas exactas a utilizar no ha sido tan precisa. La conclusión principal en este sentido determina que es importante usar instrumentos que valoren las áreas recomendadas, aunque considerando que existen diferentes pruebas que permiten medir las mismas funciones. Por ello, las baterías utilizadas en los trabajos publicados en la literatura han diferido en alguna medida en las pruebas usadas, a pesar de que el perfil de funciones neurocognitivas valoradas ha sido esencialmente el mismo.

Gracias al desarrollo de esta tesis se ha publicado en EEUU un capítulo de libro en inglés sobre investigación en neurociencias, en el que también se enfatiza el uso de baterías de pruebas neuropsicológicas en la infección por VIH.²²⁹ En él se describen las pruebas neuropsicológicas que han sido más comúnmente utilizadas en el ámbito de la infección, así como los dominios recomendados para su evaluación, tal y como muestra la **Tabla 3**.

Funciones Cognitivo-Motoras / Pruebas Neuropsicológicas	
Atención / Memoria de Trabajo	
California Computerized Assessment Package (CalCAP)	
Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)	
WAIS-III Digits Test	
WAIS-III Letter-Numbers Test	
Continuous Performance Tests - Second Edition (CPT-II)	
Velocidad en el Procesamiento de la Información	
Trail Making Tests (TMT) - Part A	
Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	
CalCAP	
Función Motora	
Grooved Pegboard Test (GPT)	
Electronic Tapping Test (ETT)	
Memoria Verbal / Aprendizaje	
California Verbal Learning Test - Second Edition (CVLT-II)	
Rey Auditory Verbal Learning Test	
Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R)	
Funciones Ejecutivas	
Stroop Test	
TMT - Part B	
Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	
Category Test	
Fluencia Verbal	
Controlled Oral Word Association (COWAT)	
Animals Test	
Boston Naming Test	

AbB22igI uBA Bbt I NAbB22igI BAbBol iàN
 I m2igI UbA..... s t UbuB BAbUuBbago.....
 t nA B I ò t I ò B Bàá, CòAbB22igI Bpb, j2 bA I b2 - 2
 BbB22igI bA uS J ññ: ó: 2

yantf aFVÉCTMN FPD 2C

rt Cc B22e s e22B22 2vexuB22CVM22s B22 2x2222eX22rC22oMc22eCxal Bvar. t M22ec2222
 MreooMc22 ax222222 2c22M22orC22M22a22 xCeJ 22B22M22raxD 22VM22s 22BO^{áj- áú}22B2222 xCeJ 22B22
 i 2c22B22M22a22s N22e: 22s 22B22 2x22B22C22B22a22eC22C22BaI axve22M22raxD 22M22a22e22s eom2222x22XAB22
 s e22C22a22xs eC22s axS22 22B22X22ec v2222B22 22c22v22e22s 22B22 22x22B22C22B22a22 22c22B22M22a22X22M22B22C22ax22C22
 r22s a222222D a22s M2222s B22s Cx22c22v222222 22B22oMc22s e222222 xCeJ 2222 2222D ecax22B22C22 exX22M22c22
 s e2222eX22rC22s axS22 22F22Ce22e22r22axs ec22s ax22I exD M2222D a B22x22M22B22x22C22ool22ic e2222ec22r2222
 I 22c22v22222222a22M22vet x2222s M2222e22c22v2222e2222ec22C22D M22D a22BaI axve2222ax22ava S22r2222
 22Cva D 22M22oMc22s e22r22 xa oe Ba22s e22ba x22e ooMc22s eX22M22c22s a2222B22B22o22roCra B22D 22c22C22re22B22a22
 exxa22e22M22c22eoe22x22M22B22C22F22Ce2222X22ec v222222D 22B22s e22M22o22s 2222 2222M22a222222 a B22M22M22s 22

bu Bpb, j2 bA I b..... j 2

de conseguir una mayor fiabilidad, utilizando pruebas más sensibles y pudiendo detectar por tanto cambios más sutiles.

A raíz de estas propuestas diferentes autores han evaluado la utilidad de estas pruebas y han comparado su potencia estadística con respecto a las pruebas tradicionales. González y colaboradores, por ejemplo, valoraron el uso de ambas baterías y sus resultados permitieron concluir que ambos métodos evaluaban diferentes entidades, a pesar de que por separado mostraban igualmente una buena sensibilidad estadística detectando cambios cognitivos.²³¹ Esto permitió a los autores concluir que un método y otro no tienen porqué ser incompatibles, y que una gran ventaja de estas pruebas puede ser usarlas de forma simultánea. De hecho, eso es justamente lo que suele ocurrir en la actualidad, considerando ambos tipos de pruebas como instrumentos complementarios en la evaluación neuropsicológica en el VIH. Después del estudio de González han aparecido otros trabajos comparando la utilidad de estas pruebas, y realmente en la actualidad ésta es una línea de trabajo bastante activa, aunque las conclusiones no han diferido demasiado de lo que ya dijeron estos autores en su día.²³²⁻²³⁴ Cabe igualmente destacar que la sensibilidad y fiabilidad de este tipo de pruebas suelen estar condicionadas a los dominios concretos que pretenden evaluar. Prueba de ello han sido los tiempos de reacción, unos de los primeros instrumentos neuropsicológicos utilizados en soporte informático en la infección por VIH, y que han demostrado buena fiabilidad esencialmente en la velocidad motora, del procesamiento de la información, o la atención. Ejemplos de esos instrumentos son el Paced Auditory Serial Addition Tests (PASAT), el California Computerized Assessment Package (CalCAP) o la Conner's Performance Test (CPT). Otras pruebas estudiadas más recientemente, en cambio, se han dedicado a valorar índices más globales, tal y como han demostrado la Computer Assessment of Mild Cognitive Impairment (CAMCI) o el CogState.

1.4.3. Baterías e instrumentos breves

No hay duda de que existen limitaciones actuales que dificultan la integración del uso de las baterías neuropsicológicas en las unidades clínicas de VIH, siendo principalmente tres. La primera es la incorporación de profesionales neuropsicólogos en el ámbito de la infección. Históricamente las pruebas neuropsicológicas han sido poco utilizadas en el marco de las enfermedades infecciosas y por tanto no existe tradición en la colaboración rutinaria con los equipos de profesionales neuropsicólogos en el VIH. El factor económico ha sido otro inconveniente, ya que la incorporación de estos profesionales implica costes económicos para su remuneración. Y por último, la duración y el tiempo destinado a las evaluaciones. La exploración neuropsicológica debe ser preciosa, rigurosa, y además contemplar la evaluación de diferentes áreas cognitivas. Por ello, los resultados no suelen ser obtenidos inmediatamente y se requiere de un tiempo para la corrección de las pruebas y la elaboración de los informes correspondientes. Por estos motivos en la actualidad aún resulta difícil hallar centros que colaboren con estos equipos de profesionales en las unidades de VIH, aunque justamente en los últimos años es cuando más se está planteando esta cuestión.

Tal dificultad de colaboración multidisciplinar ha provocado la necesidad de hallar instrumentos de evaluación accesibles, breves y fáciles de aplicar, pero a su vez demostrando adecuada sensibilidad y fiabilidad. En ese sentido se ha propuesto el uso de instrumentos neuropsicológicos breves, la mayoría de ellos planteados como instrumentos de screening.²³⁵⁻²⁴² Lógicamente el hecho de reducir el tiempo de aplicación de una batería neuropsicológica provoca la reducción de su espectro de evaluación y, en consecuencia, la decisión obligatoria de prescindir de algunas medidas de evaluación de la cognición.

Así, han habido variaciones en las diferentes propuestas. Algunos investigadores han relativizado el tiempo de aplicación, creando instrumentos substancialmente más breves, aunque considerados puramente de screening.^{235,236,239,242} Otros autores, en cambio, han priorizado la necesidad de una duración superior, optando entonces por la obtención de alguna medida cuantitativa más representativa.^{237,238,240} En cualquier caso, cabe mencionar que en ninguna de esas elecciones se puede establecer el diagnóstico de un trastorno neurocognitivo concreto, y que la intención que se persigue fundamentalmente es detectar la sospecha de alteración cognitiva, siempre dependiendo de la evaluación de otras variables prioritarias, tales como el estado de ánimo u otras variables confusoras.

Una alternativa diferente ha sido la propuesta por Cysique y colaboradores.⁷⁷ Estos autores, gracias a su experiencia y trayectoria en este terreno, han propuesto el uso de algoritmos predictivos para la detección de posibles pacientes en riesgo de alteración neurocognitiva basados en variables demográficas o clínicas. Se contempla que información sobre esas variables puede ayudar en la predicción de problemas cognitivos en perfiles de individuos más vulnerables a la aparición de alteración por VIH. De forma similar, resultados comparables presentados por nuestro equipo han utilizado una estrategia similar.⁷⁹ A través de la información de variables demográficas y clínicas se decidió elaborar modelos predictivos que informaran sobre la existencia de alteración neurocognitiva en pacientes con VIH. Los resultados permitieron establecer algoritmos de ayuda en la detección de posible declive neurocognitivo, demostrando ciertamente altos niveles de correcta clasificación, aunque siempre con la intención de ser posteriormente complementados con información relevante proveniente de la exploración neuropsicológica.

1.5. Trastornos neurocognitivos asociados al VIH

Ya desde el descubrimiento de la infección por VIH los síntomas de demencia asociada a SIDA fueron bien identificados en la clínica de los pacientes, debido principalmente a su elevada frecuencia y a la gravedad de estos síntomas. En cambio, las alteraciones neurocognitivas menos severas han supuesto más esfuerzos en su descripción y categorización. En 1991, el organismo de la AIDS Task Force perteneciente a la Academia Americana de Neurología de los EEUU publicó una descripción de las alteraciones neurocognitivas más comúnmente observadas en las personas infectadas con VIH, y ese trabajo permitió informar y alertar sobre los efectos del virus a este nivel.²²³ Simultáneamente, el HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) en San Diego (California, EEUU) también se centró en la investigación de estas complicaciones y hasta el día de hoy se ha dedicado intensamente al estudio del virus y de sus efectos a nivel del SNC.²⁴³ Las publicaciones de ambos centros provocaron el avance en el conocimiento de las manifestaciones clínicas asociadas al virus, y esto resultó en la propuesta de dos clasificaciones similares para la identificación de trastornos neurocognitivos asociados al efecto del VIH. Las dos propuestas incluyeron la existencia de un trastorno considerado de tipo severo, en este caso la demencia por SIDA (AIDS-related dementia), pero también la existencia de un trastorno más leve denominado trastorno cognitivo-motor menor (minor cognitive-motor disorder). El primero de ellos, tal y como se ha comentado anteriormente, ha sido reconocido desde el descubrimiento inicial de la infección y fue identificado principalmente por su sintomatología a nivel de cambios cognitivos, motores y conductuales. De hecho, los primeros casos declarados con SIDA en homosexuales se caracterizaron en gran parte por la existencia de síntomas de una demencia desconocida.²⁴⁴ El segundo trastorno, en cambio, no ha sido reconocido tan fácilmente en el ámbito clínico del VIH.

Por un lado, ha influido su aparición más sutil y una existencia controvertida en aquellos pacientes asintomáticos y, además, el cuestionamiento de su trascendencia clínica y consecuencias en la vida diaria. Esto ha conllevado, pues, que la definición de ese segundo trastorno propuesto hace dos décadas haya sido más compleja. En realidad, el concepto de trastorno cognitivo-motor menor, o de deterioro cognitivo leve, no ha sido exclusivo de la infección por VIH sino que se ha aprovechado su reconocimiento en otras patologías para definir un perfil de afectación cognitiva y motora similar en la infección.^{245,246}

Sin embargo, a pesar de estas clasificaciones iniciales de la AIDS Task Force y del HNRC han pasado años hasta que se ha dedicado más atención al manejo de las complicaciones neurocognitivas por VIH desde la práctica clínica. Esto ha sido así por diferentes motivos. Probablemente la razón más importante haya sido la complejidad en la identificación de cambios neurocognitivos sutiles en la población con VIH. Las personas infectadas se han caracterizado frecuentemente por presentar variados factores de riesgo para la aparición de deterioro neuropsicológico, característica que ha hecho difícil relacionar cambios psicológicos y conductuales con el efecto del virus. Ejemplos han sido el consumo de drogas por vía parenteral, el abuso de otras sustancias tóxicas o la coinfección con el virus de la hepatitis C. Una segunda razón ha sido el tipo de métodos de evaluación utilizados. Recomendaciones internacionales han defendido tradicionalmente el uso de las pruebas neuropsicológicas para la detección y evaluación de problemas neurocognitivos en la infección por VIH, aunque esta metodología, tal y como se ha descrito anteriormente, no ha sido fácilmente incorporada en los servicios de atención a personas con VIH. Otro punto importante se basa en que durante años no ha existido una propuesta terapéutica consensuada que abordara específicamente el manejo de los trastornos neurocognitivos en la infección. Cabe destacar, a su vez, que

parte de la dificultad en el conocimiento de estas complicaciones ha provenido de los cambios en la realidad clínica de la infección. El cambiante espectro del perfil del paciente con VIH, los cambios a nivel de morbilidad y los avances a nivel de estrategias clínicas, han sido ejemplos de características que han dificultado el acercamiento hacia abordajes del SNC. Por tanto, han sido diferentes razones las que han provocado este retraso en el afrontamiento de las complicaciones neurocognitivas desde el ámbito clínico, y esto ha sido una realidad que ha condicionado tanto el abordaje clínico como la investigación en este terreno.

Justamente con el objetivo de definir mejor estos trastornos, un grupo de expertos internacionales se reunió en Frascati (Italia) y publicó en 2007 en *Neurology* un trabajo de consenso en el que propusieron una clasificación diagnóstica actualizada sobre los trastornos neurocognitivos asociados al VIH.²⁰ En este trabajo, Antinori y colaboradores plantearon la existencia de la demencia asociada al VIH (HIV-associated dementia, o HAD), pero también la existencia de otros dos trastornos de tipo más leve: la alteración neurocognitiva asintomática (asymptomatic neurocognitive impairment, o ANI) y el trastorno neurocognitivo leve (mild neurocognitive disorder, o MND). En España, y también como resultado de la investigación para esta tesis, se ha publicado un documento de revisión donde se propone la misma clasificación que ofrecieron Antinori y colaboradores en *Neurology*.²⁴⁷ Esta idea surgió gracias al desarrollo de este proyecto de tesis y motivó la aparición del que ha sido uno de los pocos trabajos publicados en España revisando la clasificación diagnóstica de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH. Tanto en la publicación en *Neurology* como en la propuesta española, destacan dos condiciones previas para el establecimiento de un diagnóstico de trastorno neurocognitivo asociado al efecto del VIH: por un lado, se requiere alguna evidencia de que la alteración neurocognitiva no existía

previamente al momento de producirse la infección y, por otro, que exista la sospecha de que el trastorno no puede ser explicado por otras causas al margen del VIH. Esto indica, pues, que el proceso diagnóstico de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH debe ser especialmente preciso y que igualmente se debe descartar la existencia de otras patologías susceptibles de influir en el rendimiento neuropsicológico. La interferencia en el funcionamiento diario, por ejemplo, es un aspecto esencial también en este diagnóstico. Principalmente, el diagnóstico diferencial de estos trastornos debería centrarse de forma prioritaria en diferenciar el trastorno neurocognitivo de una infección oportunista, de cualquier otro daño cerebral de diferente origen, o de la existencia de patología psiquiátrica o alteración del estado de ánimo. La **Tabla 4** muestra las comorbilidades más relevantes propuestas en el diagnóstico diferencial de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH.

Condición	Definición
Depresión	Humor deprimido o trastorno depresivo mayor con o sin características psicóticas, y sin indicación clínica de esfuerzos o motivación inadecuada para realizar la exploración neuropsicológica.
Historia de traumatismo cerebral	Traumatismo cerebral con o sin apariencia de limitación funcional (referido a la realización de las actividades de la vida diaria de forma autónoma, o del empleo y/o tareas escolares, y comparado siempre con el nivel inicial de funcionamiento).
Historia de discapacidad en el desarrollo	Problema académico recurrente con actuación mínima para seguir las clases académicas (no educación especial), acompañado por dificultades para el desarrollo de tareas de la vida diaria de forma autónoma.
Historia de abuso de alcohol o drogas	Historia de consumo de drogas cumpliendo o sin cumplir los criterios DSM-IV para el abuso o dependencia de sustancias en los últimos 6 meses. Sin evidencia clínica de intoxicación o de abandono de la conducta en el momento de la evaluación. Sin presencia previa de síndrome con secuelas significativas. A pesar del trastorno por consumo de sustancias la persona puede haber mantenido o no el empleo y/o desarrollo de las actividades de la vida diaria de forma autónoma.
Enfermedad oportunista relacionada con el SNC	Historia de lesiones cerebrales con aumento del contraste y edema, tales como tumor o absceso; espacio ocupando lesiones sin aumento y edema, tales como leucoencefalopatía multifocal progresiva; meningitis sintomática, por ejemplo por criptococo o sífilis. El paciente no ha recuperado la cognición normal y experimenta declive cognitivo y funcional.
Enfermedad sistémica	Condición médica crónica, estable, sistémica, tal como hipertensión o asma, con o sin secuelas cognitivas y con consecuente declive cognitivo y funcional.
Coinfección con el virus de la hepatitis C	Evidencia de infección previa por el virus de la hepatitis C (VHC) con o sin aclaración exitosa (p.ej., seropositivo con VHC indetectable en plasma), o espontáneamente con tratamiento, y en ausencia de descompensación hepática (definido por un nivel de bilirrubina total de ≥ 1.5 mg/dL; INR ≥ 1.5 ; albúmina ≤ 3.4 g/dL; recuento de plaquetas $< 75,000$ K/MM ³ ; o evidencia de encefalopatía hepática o ascitis). Evidencia de declive cognitivo y funcional consecuente.
Complicación neurológica no relacionada con el VIH	Ataque cardíaco o cirugía con bypass con recuperación o no de una cognición normal después del evento, sin intervención de otro evento (otro ataque cardíaco o cirugía con bypass de nuevo), y con declive cognitivo y funcional consecuente.

El diagnóstico de depresión se establece cuando el paciente cumple con los criterios de depresión mayor o depresión menor de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) (1). El diagnóstico de historia de traumatismo cerebral se establece cuando el paciente ha sufrido un traumatismo craneoencefalal (TCE) que ha causado una lesión cerebral traumática (LCT) que ha resultado en una discapacidad funcional o en una limitación de la vida diaria (2). El diagnóstico de historia de discapacidad en el desarrollo se establece cuando el paciente ha tenido un problema académico recurrente que ha resultado en una actuación mínima para seguir las clases académicas (3). El diagnóstico de historia de abuso de alcohol o drogas se establece cuando el paciente ha tenido un consumo de drogas que ha resultado en un trastorno por consumo de sustancias (4). El diagnóstico de enfermedad oportunista relacionada con el SNC se establece cuando el paciente ha tenido una lesión cerebral que ha resultado en un aumento del contraste y edema (5). El diagnóstico de enfermedad sistémica se establece cuando el paciente ha tenido una condición médica crónica que ha resultado en un declive cognitivo y funcional (6). El diagnóstico de coinfección con el virus de la hepatitis C se establece cuando el paciente ha tenido una infección previa por el virus de la hepatitis C que ha resultado en una evidencia de infección previa por el virus de la hepatitis C (7). El diagnóstico de complicación neurológica no relacionada con el VIH se establece cuando el paciente ha tenido un ataque cardíaco o cirugía con bypass que ha resultado en un declive cognitivo y funcional (8).

YCOYD PEVDRCEHWMUCDDE?C?CPM?PD?P?P?P?

El diagnóstico de depresión se establece cuando el paciente cumple con los criterios de depresión mayor o depresión menor de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) (1). El diagnóstico de historia de traumatismo cerebral se establece cuando el paciente ha sufrido un traumatismo craneoencefalal (TCE) que ha causado una lesión cerebral traumática (LCT) que ha resultado en una discapacidad funcional o en una limitación de la vida diaria (2). El diagnóstico de historia de discapacidad en el desarrollo se establece cuando el paciente ha tenido un problema académico recurrente que ha resultado en una actuación mínima para seguir las clases académicas (3). El diagnóstico de historia de abuso de alcohol o drogas se establece cuando el paciente ha tenido un consumo de drogas que ha resultado en un trastorno por consumo de sustancias (4). El diagnóstico de enfermedad oportunista relacionada con el SNC se establece cuando el paciente ha tenido una lesión cerebral que ha resultado en un aumento del contraste y edema (5). El diagnóstico de enfermedad sistémica se establece cuando el paciente ha tenido una condición médica crónica que ha resultado en un declive cognitivo y funcional (6). El diagnóstico de coinfección con el virus de la hepatitis C se establece cuando el paciente ha tenido una infección previa por el virus de la hepatitis C que ha resultado en una evidencia de infección previa por el virus de la hepatitis C (7). El diagnóstico de complicación neurológica no relacionada con el VIH se establece cuando el paciente ha tenido un ataque cardíaco o cirugía con bypass que ha resultado en un declive cognitivo y funcional (8).

òAbBgl

yed oVÓMCMCEHMMUCDBMEBE i

cWVaxca Be xBec vCcs aEbWeCovCoMc rveCs aBa

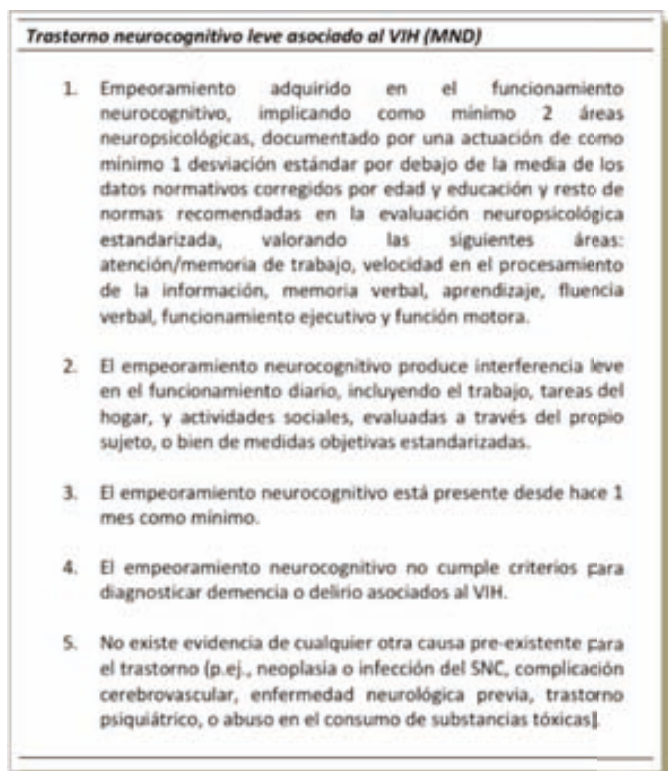
D BxeBceXoa cMM Ce5eD B5Beoa D : eVexrecoV e

rCcoMc D Mc va s VMO r MC r F Ce ec e r oBa s e r wBaxca Cc

eXCioMc ceCxa l Bar. t M eCs eBceoeBxV xBCs It c. Ma 5B

oaD a xaxoMc e rCcoMc D Mc va ec rXs VMO SPS eBoxMe

raBxVxMB It c. Ma B x r B J reoV Mc va eCcaVaxca



Sò Abu ol guòbu Ueò òuòbA b l BAòbol iàNb c N
ubbbcc d : q Còab Bpb, jò bA l b b l r JJ ? :ó⁰¹

bu o Bpb, jò bA l b

1.5.3. Demencia asociada al VIH (HAD)

La demencia por VIH se suele caracterizar por la presencia del complejo demencia-SIDA (CDS), un síndrome representado por cambios cognitivos, emocionales y conductuales, y que se presenta cuando existe un marcado empeoramiento adquirido en el funcionamiento neurocognitivo, implicando dos o más áreas neuropsicológicas, y sumado a una marcada interferencia en el funcionamiento diario. Al igual que los otros dos trastornos presentados anteriormente la demencia debe ser rigurosamente diagnosticada, aplicando en este caso una evaluación neuropsicológica adaptada a la valoración de demencia. La **Tabla 7** describe los criterios diagnósticos para el establecimiento de un HAD.

Demencia asociada al VIH (HAD)

1. Empeoramiento adquirido en el funcionamiento neurocognitivo, implicando como mínimo 2 áreas neuropsicológicas, documentado por una actuación de como mínimo 2 desviaciones estándar por debajo de la media de los datos normativos corregidos por edad y educación y resto de normas recomendadas en la evaluación neuropsicológica estandarizada, valorando las siguientes áreas: atención/memoria de trabajo, velocidad en el procesamiento de la información, memoria verbal, aprendizaje, fluencia verbal, funcionamiento ejecutivo y función motora.
2. El empeoramiento neurocognitivo produce interferencia marcada en el funcionamiento diario, incluyendo el trabajo, tareas del hogar, y actividades sociales, evaluadas a través del propio sujeto, o bien de medidas objetivas estandarizadas.
3. El empeoramiento neurocognitivo está presente desde hace 1 mes como mínimo.
4. El empeoramiento neurocognitivo no cumple criterios para diagnosticar delirio (p.e., obnubilación).
5. No existe evidencia de cualquier otra causa pre-existente para el trastorno (p.e., neoplasia o infección del SNC, complicación cerebrovascular, enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico, o abuso en el consumo de sustancias tóxicas).

Abbigli

Abbigli

Características clínicas en la demencia asociada al VIH (HAD)	
• Condición:	Seropositividad con HIV-1.
• Síntomas:	Historia de declive cognitivo-conductual adquirido y progresivo, con apatía, pérdida de memoria y lentitud en el procesamiento mental.
• Examen Neurológico:	Señales difusas y simétricas, incluyendo lentitud del movimiento ocular y de las extremidades, apraxia, hiperreflexia, hipertonia y respuesta a los estímulos.
• Evaluación Neuropsicológica:	Alteración marcada en ≥2 áreas neurocognitivas entre las 7 recomendadas: atención/memoria de trabajo, velocidad del procesamiento de la información, memoria verbal, aprendizaje, fluencia verbal, funcionamiento ejecutivo y función motora.
• Análisis del Líquido Cefalorraquídeo (LCR):	Exclusión de neurosífilis, tuberculosis y meningitis criptocócica.
• Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética:	Atrfia cerebral difusa con hiperintensidades simétricas profundas difusas de la sustancia blanca.
• Criterios de Exclusión:	Trastorno psiquiátrico mayor, intoxicación o cualquier otra causa para la demencia (p.ej., alteración metabólica, hipoxia, infección oportunista activa relacionada con el SNC, etc.).

2

El Síndrome Asociado a la Demencia Asociada al VIH (HAD) se caracteriza por un declive cognitivo-conductual adquirido y progresivo, con apatía, pérdida de memoria y lentitud en el procesamiento mental. El diagnóstico se basa en la historia clínica, el examen neurológico, la evaluación neuropsicológica, el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la tomografía computarizada y resonancia magnética. Los criterios de exclusión incluyen trastorno psiquiátrico mayor, intoxicación o cualquier otra causa para la demencia (p.ej., alteración metabólica, hipoxia, infección oportunista activa relacionada con el SNC, etc.).

2

	HAD	Encefalitis por citomegalovirus	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Signos clínicos	Alteraciones de la memoria, lentitud motora, trastorno de la marcha	Delirio, bloqueo, alteración sensorial o motora	Signos neurológicos focalizados
Evolución	Varios meses	Días a semanas	Semanas a meses
Resonancia magnética	Atrfia difusa, hiperintensidades simétricas profundas difusas de la sustancia blanca	Normal o periventriculitis	Dispersión, lesiones asimétricas subcorticales de la sustancia blanca
Líquido cefalorraquídeo	Sin diagnóstico específico: activación inmune menos marcada en pacientes tratados con HAART	PCR positiva para citomegalovirus (90%)	PCR positiva para virus JC o BK (60%)

2

El Síndrome Asociado a la Demencia Asociada al VIH (HAD) se caracteriza por un declive cognitivo-conductual adquirido y progresivo, con apatía, pérdida de memoria y lentitud en el procesamiento mental. El diagnóstico se basa en la historia clínica, el examen neurológico, la evaluación neuropsicológica, el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la tomografía computarizada y resonancia magnética. Los criterios de exclusión incluyen trastorno psiquiátrico mayor, intoxicación o cualquier otra causa para la demencia (p.ej., alteración metabólica, hipoxia, infección oportunista activa relacionada con el SNC, etc.).

1.6. Consecuencias clínicas y funcionales

La existencia de alteración neurocognitiva por VIH ha sido vinculada a múltiples contribuciones negativas. Entre ellas destacan dos escenarios: consecuencias a nivel de funcionamiento diario y de calidad de vida, y contribuciones indeseadas a nivel de manejo clínico.

Con respecto al funcionamiento diario, han destacado dos tipos de hallazgos. Por una parte se ha observado una relación entre presencia de alteración neurocognitiva asociada al VIH y una peor calidad de vida, y por otra, una asociación con un peor desarrollo de diferentes áreas de la vida diaria. En el primer caso, se han observado asociaciones con una peor calidad de vida general, pero también en dimensiones concretas, tales como la salud mental percibida, la salud física, o la calidad del rendimiento cognitivo percibido.^{249,250} Asimismo, se ha observado que ese empeoramiento de la calidad de vida asociado a la existencia de deterioro cognitivo por VIH puede mejorar gracias al uso de la terapia antirretroviral.²⁵¹ En el segundo ámbito, se han publicado más trabajos que en el caso de la calidad de vida, y eso ha configurado la creación de una línea de investigación dedicada al estudio de los cambios neurocognitivos por VIH y sus posibles consecuencias funcionales. La mayoría de estos trabajos han evaluado el rendimiento en diversas áreas de la vida diaria, entre ellas el manejo de la economía, el cuidado de la higiene, el desarrollo de las tareas de limpieza, de actividades sociales, el manejo de la medicación, o el funcionamiento yendo de compras.²⁵²⁻²⁵⁷ El resumen de sus hallazgos muestra asociaciones entre un funcionamiento neurocognitivo alterado y un peor desarrollo de las áreas evaluadas. Estudios posteriores han incluido áreas adicionales, como la habilidad para conducir, y los resultados

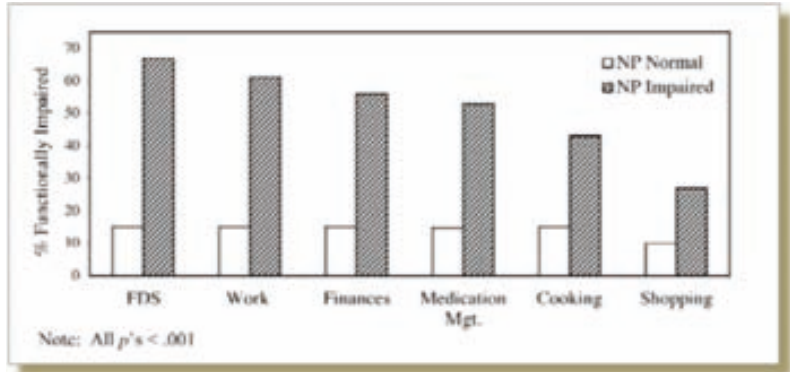
?

?

i c n s a x e o m c e B m o r C B a e c w e r e B a B e o i e s e d J M B e X e B C c D a x c S D e x a e e x x a e s e b a c s C o o M c z a s e D e c a x o a c o e c w o m c e c r a v e O^{245 27} 2007 C e B w s M e x e c o B e c e r s e B x a r a s e s M e x e c v e B x e B s e a r e K M s M e c l e x B a c B o a c 2005 B e t S c r e l x e B e c o m a c a s e t i n v e x o m c e C x a o a t c M M

?

?



?

?

2007 imA / u u o b l i b l t i l c b l i m A l o u A u u o m o r e A u u A u A u l u u b l o o o u b l o u i l o o a A i g l l B A b o l i a N e o A N o c A u y o o o A l i t i l c b l B A u i b g o i b j o o o o o o o b l i b l t i l c b l i m o r e A u u o o s t o l s b c l o t l a C o a b o c b l o o b o b A u s J J u : o²²

?

?

e s e m o x F C e r a B i n t v t a B e c e B e v e x e r e c D a X M M e s a t x c i n v e x A B B a J x e r e o a c B e o C e c o m e r C c o m c r e B F C e l C e s e r n o l r o x e r e r e l x o m c e s e o o D J M B e C x a l B v a r . t m a B e c e r e B e x B a c B e a c e r e e o i a t a v X e s a r e x e o a D e c s o m c e r c B a s e B o r e B s e m v e x r e c o m e c e r e X M e s M M B a D a C c x e F C M v e B e c o m e c e r e B v J r e o n o m c v a s e C c e s m t c . B m a s e C c e x v B a x c a c e C x a o a t c M M a i a x e r e 5 v r i o a D a B e e B o x M a e c e r e l x v s a r e c v e x v s e r e X r C o m c s e r e m v e x r e c o m e c e r e r r C c o m c D m c v a s M M l e x D M e r e r s M e x e c o m c e r a B w B v a x a B e r e r e c e r F C e r r a B o B a B e c r a B F C e b v e C c e v e x v a t c M M a e X e

No obstante, no sólo se han observado contribuciones negativas a nivel del funcionamiento diario, sino que también se han reportado otras consecuencias a nivel clínico y de manejo terapéutico asociadas a la disfunción neurocognitiva por VIH. Tozzi y colaboradores hallaron en uno de sus trabajos que la alteración neurocognitiva por VIH está asociada a una mayor existencia de fallo virológico, y esto ha sido posteriormente confirmado por otros autores.^{58,78} Estos resultados, a pesar de no haber sido confirmados en estudios prospectivos, alertan sin duda sobre posibles dificultades en el manejo clínico de los pacientes con VIH, así como enfatizan la relevancia de la detección precoz de cambios neuropsicológicos con el objetivo principal de prevenir la aparición del fracaso de la terapia antiviral. En esta misma línea, uno de los aspectos de investigación que más ha crecido en los últimos años ha sido el estudio de las relaciones entre la adherencia al tratamiento antirretroviral y el deterioro neurocognitivo por VIH. Este aspecto concierne al desarrollo de las actividades de la vida diaria, considerando la habilidad para el manejo de la medicación, tal y como se ha descrito con anterioridad, pero también implica el escenario clínico y las posibles consecuencias en la progresión de la enfermedad. En 2003, Selnes y colaboradores publicaron una primera revisión donde sugerían diversos vínculos entre el hecho de presentar cambios neuropsicológicos y la consecuencia de seguir peor un tratamiento antirretroviral.²⁰² Años después, Woods y otros colaboradores de la Universidad de California en San Diego han publicado un estudio en el que encuentran un cumplimiento subóptimo del tratamiento antirretroviral asociado a una mayor presencia de cambios neurocognitivos, sugiriendo que esa conexión puede estar mediada por el grado de severidad de la enfermedad, por factores psicosociales, o por la presencia de patología psiquiátrica.²⁰⁴

Uno de los descubrimientos que ha remarcado la importancia clínica de la aparición de alteración neurocognitiva en pacientes con VIH ha sido la detección de tasas superiores de casos de muerte. Esto es algo conocido en la población general, donde la existencia de demencia es un indicador de complicación cerebrovascular, otros eventos físicos, y mayores tasas de mortalidad, habiendo sido observado también en las personas con VIH.²⁶¹⁻²⁶⁴

1.7. Intervenciones

Hasta el momento se desconocen estrategias terapéuticas que hayan demostrado una efectividad significativa en el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos por VIH, ya sea a nivel de prevención o a nivel de mejora. A pesar de ello, contamos con datos que han mostrado diferentes beneficios gracias al uso de diversas intervenciones clínicas. Este hecho ha motivado el desarrollo de algunas líneas de investigación en marcha que están generando un mayor conocimiento en la mejora del funcionamiento del SNC en personas con VIH. Esas líneas de investigación pueden clasificarse en 3 categorías: intervenciones relacionadas con el uso del tratamiento antirretroviral, intervenciones basadas en tratamientos coadyuvantes, u otras intervenciones no farmacológicas.

1.7.1. Intervenciones relacionadas con el tratamiento antirretroviral

A pesar de que hasta el momento no se han hallado estrategias que logren revertir de forma significativa la alteración neurocognitiva por VIH, la intervención que mayores beneficios ha mostrado ha sido justamente el uso de las propias terapias antirretrovirales combinadas. Tal y como se ha descrito a lo largo de este apartado, múltiples estudios han descrito las relaciones

nuevas pautas. Aparte de esos dos motivos, también parece razonable pensar que si el VIH es justamente el causante de las complicaciones neurocognitivas asociadas a su efecto, toda actuación en su contra debería mostrarse como una línea de actuación prioritaria. Actualmente aún no se sabe bien si el beneficio que provocan las terapias antirretrovirales combinadas sobre el SNC es debido específicamente al control del virus, y por ello, a su menor presencia en ese entorno, o si lo es, en cambio, gracias a efectos terapéuticos adicionales. Según los datos de los que disponemos en la actualidad, probablemente sea una combinación de ambas condiciones. Hallazgos recientes desde la neuropatología informan de cómo el control del virus ayuda al funcionamiento normalizado del SNC, pero también de cómo la acción de las terapias combinadas puede abarcar diferentes niveles terapéuticos en el SNC, por ejemplo, a nivel de reducción de la activación inmune, o del control de mecanismos suplementarios implicados en la invasión del SNC.^{118,119,263,271,272}

Una de las líneas de investigación que ha cobrado más interés en los últimos años se basa en la relevancia de la penetrabilidad y efectividad de los fármacos antirretrovirales en el SNC. De fondo, la hipótesis que se plantea es que los fármacos antirretrovirales con más efectividad en el SNC pueden combatir de forma más efectiva el efecto del virus y, por tanto, inducir un menor daño de estructuras nerviosas. Esta teoría defiende pues la elección de fármacos específicos para lograr un efecto más beneficioso también sobre el funcionamiento neurocognitivo y eso ha sido factible gracias a la asignación de un índice de penetrabilidad a cada fármaco. Concretamente, la obtención de esos índices no se ha basado únicamente en el acceso potencial de la barrera hematoencefálica sino que ha considerado 3 variables: las propiedades farmacocinéticas de cada sustancia, las propiedades farmacodinámicas y otras características moleculares. Como resultado, el uso

supuestamente vincula un mayor valor de penetrabilidad a una mejora neurocognitiva. Distintos trabajos han mostrado resultados en esa dirección, aunque diferencias en los diseños de estudio dificultan la posibilidad de comparar sistemáticamente las respuestas observadas.²⁷³⁻²⁷⁹ Algunas de esas diferencias implican el número de fármacos incluidos en la pauta antirretroviral, el tiempo en tratamiento, o métodos de evaluación distintos. De cualquier modo, y gracias a toda la actividad investigadora que se está llevando a cabo en la actualidad, es esperable que en breve conozcamos mejor la relación entre la penetrabilidad de los fármacos antirretrovirales en el SNC y su posible beneficio sobre la alteración neurocognitiva por VIH.

Al margen de la hipótesis de penetrabilidad del SNC existen otras intervenciones relacionadas con el uso del tratamiento antirretroviral, persiguiendo el mismo objetivo de lograr mejora neurocognitiva. Ejemplos de ello son los resultados ofrecidos por los dos estudios que fundamentan esta tesis. Tanto en el caso del **Estudio I** como en el caso del **Estudio II** se han investigado dos posibles factores de riesgo asociados a una mayor aparición de alteración neurocognitiva por VIH, pero ambos relacionados también con el manejo del tratamiento antirretroviral. El recuento nadir de células CD4, estudiado en el primer trabajo, presenta relación con el momento de inicio del tratamiento así como con el manejo clínico a lo largo de la infección, y el segundo, la interrupción previa del tratamiento antirretroviral, igualmente está relacionado con el manejo de la terapia a lo largo del curso de la infección. Por tanto, existen factores de riesgo potencialmente modificables en la práctica clínica y que, en consecuencia, pueden actuar como posibles intervenciones terapéuticas centradas en la mejora del deterioro neurocognitivo. Otros ejemplos de intervenciones basadas en la terapia antirretroviral implican el manejo del síndrome de reconstitución inmune, o la promoción de la adherencia. La primera condición, tal y como se ha descrito

en apartados anteriores, se caracteriza por contribuciones negativas en el funcionamiento del SNC. De esta forma, en beneficio de un mejor funcionamiento neuropsicológico se muestra como prioritario el hecho de monitorizar e intervenir en la posible aparición de este síndrome. De forma similar, la adherencia al tratamiento antirretroviral se muestra como un requisito esencial en el logro del éxito virológico y, por tanto, del control del virus y la posible consecuente mejora neuropsicológica.

1.7.2. Intervenciones basadas en tratamientos coadyuvantes

Simultáneamente a las actuaciones basadas en el uso del tratamiento antirretroviral se están estudiando estrategias farmacológicas coadyuvantes que buscan la protección del SNC. La cuestión principal que se plantea en este escenario es la elección del tipo de sustancia específica a utilizar. En ese sentido no se ha propuesto únicamente una familia de fármacos, sino que el rango de ensayos ha sido heterogéneo y se han probado distintas clases de terapias, contemplando fármacos neuroprotectores, neuroestimuladores, psicoestimulantes o antioxidantes, entre otros. En general, la razón principal por la que se ha planteado el uso de determinados tratamientos coadyuvantes en la infección por VIH han sido los beneficios obtenidos en otras patologías con afectación neuropsicológica, si bien es cierto que también se está planteando el uso de nuevas moléculas, con apenas experiencia previa en la clínica. La **Tabla 11** muestra las sustancias que han sido propuestas en el marco de la infección por VIH como posibles tratamientos coadyuvantes para la prevención y/o mejora neurocognitiva.

Abolig

Clase	Substancia Propuesta
Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA	Memantina
Antibióticos	Minociclina
Anticonvulsiantes	Ácido valproico
Antioxidantes	CPI-1189
Bloqueadores de los canales de calcio	Nimodipino
Estabilizadores del humor	Litio
Factores de crecimiento neurotrófico	Péptido T
Inhibidores de la MAO	Selegilina
Inhibidores del PAF	Lexipafante
Inhibidores de la recaptación de la serotonina	Sertralina, citalopram, trazodona
Nanoagentes	---
Psicoestimulantes	Metilfenidato, dextroanfetamina

GGG uo UaUB uo ut b Uuic u oit i l bu
 b·BNl o u UA UA N l igl · v t sh q q q q q w igl
 l BAbol àNubA

Pa Bx D Coa BD BBeBcs Ms a B c BvA eD c v v Ma o v Se r o Ma
 Xr l xa Na 5 r Beret M i er r M D eD c v v s e B o a x BC ereova
 c eCxa l xaveova xBaJ xe r r x v o r D ec ve kes Co Mc s a r s : a c eCxc r
 l xe X Ma c s a D ed c ND a B s e c eCxa v b v s c r e c Ba s er r r i i l s a B
 e vCs m l l CJ r s a B Cc F Ce c Mt Cc a s e erra B i o a c Bet C Ma D a B x
 xe B Cr s a B r xa B c e z a x e Cxa oa t c M U e r x v exa Ba c Cc B e t C N l v
 r r j g Be D c B r l r e r a v a / g Be D c B O ^{AS 4ñ} v o v Be r Ba o v
 v D J M c C c e reova c eCxa l xaveova x Cc F Ce s eD B B Ces e r ov C x o a D a
 r x D o a c v n r D v a x l e c eCxa ereov Ma s el Ma B C r v e c ew M l s s er
 r r b v e c s a B x l a B CJ r s a B e c r v e x C x c c a e c D o o a B a wa

bu q Bpb, j bA l b

en pacientes con VIH, los cuales tampoco han hallado una mejora neurocognitiva clara.^{282,283} Existen dos estudios que han investigado los posibles beneficios del ácido valproico en este escenario, aunque en este caso los resultados han sido incluso contradictorios. El primero de ellos, publicado en 2006, observó una tendencia a la mejora neuropsicológica durante 10 semanas de seguimiento.²⁸⁴ El segundo, en cambio, con una media de observación de hasta 15 meses, indicó más bien un empeoramiento de diferentes funciones cognitivas.²⁸⁵ En el caso de la selegilina son cuatro los trabajos publicados, a pesar de que ninguno de ellos ha encontrado tampoco resultados claros en la esperada mejora neuropsicológica.²⁸⁶⁻²⁸⁹ Ello ha provocado que la mayoría de pruebas clínicas que incluían la selegilina en estos momentos estén interrumpidas. Por último, en el caso de litio se han publicado dos estudios, encontrando ambos mejoras cognitivas asociadas a su uso.²⁹⁰⁻²⁹¹ El segundo de ellos complementó incluso el hallazgo de la mejora cognitiva con una reducción del daño del SNC, valorado a través de pruebas de neuroimagen. Por tanto, como conclusión principal, se puede considerar que la mayoría de sustancias utilizadas de forma concomitante al tratamiento antirretroviral han mostrado buena seguridad y tolerancia en personas con VIH, aunque el beneficio sobre el funcionamiento neuropsicológico sigue sin ser observado de forma clara, excepto en el caso del litio.

Otros trabajos han sugerido ventajas potenciales de moléculas que no se han caracterizado por haber sido probadas clínicamente en patologías con afectación neuropsicológica y que, en cambio, han sido probadas en animales y/o planteadas como posibles futuras intervenciones. Se han propuesto algunos componentes que han mostrado mejora de marcadores del funcionamiento del SNC en personas con VIH sin contemplar específicamente el funcionamiento neuropsicológico, tales como la molécula PMS-601, un

antagonista de activación de plaquetas,²⁹² el compuesto CEP-1347, un inhibidor de quinasas,²⁹³ u otros inhibidores cannabinoides.²⁹⁴ Interesantemente, otros autores han puesto de relieve el uso de estrategias por vía nasal, defendiendo una actuación alternativa a la penetración de la barrera hematoencefálica a través de la sangre.²⁹⁵ De cualquier modo, la aplicación de este tipo de intervenciones coadyuvantes se encuentra en una fase inicial y se espera que en un futuro cercano conozcamos mejor sus efectos potenciales sobre el SNC.

1.7.3. Intervenciones no farmacológicas

Este último apartado de intervenciones pretende contemplar otras estrategias terapéuticas en la prevención y/o tratamiento de los trastornos neurocognitivos por VIH sin implicar el uso de tratamientos farmacológicos. Esas otras intervenciones se caracterizan por tener diferente origen y metodología, aunque todas ellas pueden considerarse psicológicas o conductuales. Si bien es cierto que no existen demasiados trabajos que hayan puesto a prueba estas intervenciones en la infección por VIH actualmente disponemos de ciertos resultados preliminares y de datos relevantes provenientes de otras enfermedades. A continuación se resumen los hallazgos más importantes en este sentido.

Probablemente la línea más atractiva en este escenario es la rehabilitación cognitiva. Esta técnica se basa en la estimulación del funcionamiento neuropsicológico a través de estrategias centradas en la mejora de habilidades cognitivas de una forma sistematizada y estructurada. De forma general, la estimulación cognitiva ha mostrado beneficios en el desarrollo de actividades cognitivas en la vida diaria, así como un menor empeoramiento neuropsicológico a lo largo del tiempo.^{296,297} Las enfermedades en las que

mayores efectos ha demostrado han sido la esquizofrenia y el daño cerebral, aunque también se han observado beneficios logrando un menor riesgo de padecer demencia en la enfermedad de Alzheimer.²⁹⁸⁻³⁰³ En el caso de personas con daño cerebral se ha visto que las terapias de estimulación cognitiva pueden lograr el inicio de nuevas habilidades funcionales y cognitivas, asociado esto con mejoras del riego sanguíneo cerebral, y tales logros han sido observados incluso en personas que habían sufrido el daño cerebral 2 años antes de la intervención.³⁰⁴⁻³⁰⁵ Además, las mejoras que se han descrito en algunos de estos estudios se han producido a nivel de zonas prefrontales del cerebro y consiguiendo una mejora de las funciones ejecutivas. En este sentido, ese perfil de resultados implicando áreas cerebrales prefrontales coincide en parte con el patrón observado en la infección por VIH y ofrece una sospecha más de la posible utilidad de esta técnica en las personas infectadas con deterioro neurocognitivo por VIH.

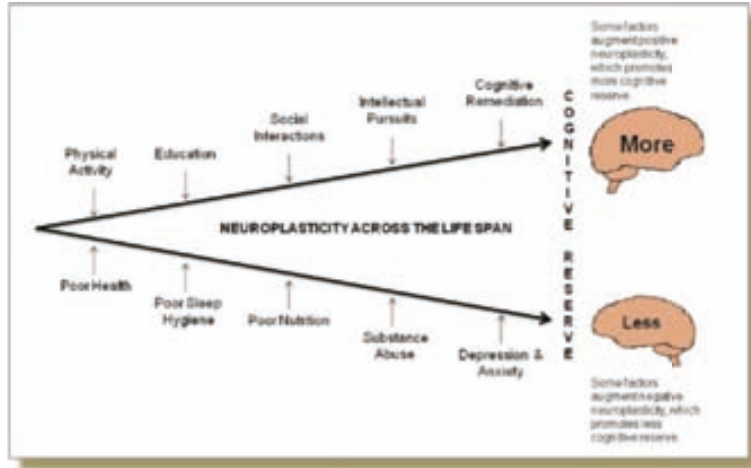
Recientemente, Boivin y colaboradores probaron el uso de un programa informatizado de rehabilitación cognitiva en niños con HIV en Uganda, obteniendo resultados esperanzadores.³⁰⁶ Por una parte, comprobaron que la aplicación de un programa de este tipo era factible y viable en poblaciones de estudio con limitaciones sociales y de acceso a los recursos sanitarios. Por otra, observaron que el funcionamiento neuropsicológico mejoró en algunas áreas, principalmente el aprendizaje y otras tareas de atención. Dichos descubrimientos fueron obtenidos al margen de la influencia de la terapia antirretroviral, y esa condición no correlacionó con el estado neuropsicológico basal o con la mejora a partir del desarrollo del programa. A conclusiones parecidas han llegado Potterton y colaboradores usando otros programas de estimulación similares en adolescentes.³⁰⁷ En la misma línea es prometedor un caso presentado por Rourke y colaboradores en el que mostraron como un adulto homosexual de 52 años infectado por VIH y con alteración

neurocognitiva mejoró significativamente en atención, memoria de trabajo, aprendizaje, fluencia verbal y velocidad psicomotora, además del funcionamiento percibido.³⁰⁸ De forma similar, resultados presentados por nuestro grupo también han puesto de manifiesto la posible utilidad de la estimulación cognitiva en pacientes con VIH y alteración neuropsicológica.³⁰⁹ Un grupo de 27 pacientes en nuestro centro siguieron un programa de estimulación cognitiva diario durante 3 meses basado en la realización de múltiples ejercicios que implicaban la estimulación de la atención, la memoria y la planificación. A pesar de que los resultados presentados fueron preliminares, y de que se basaron en un subgrupo de 10 pacientes, en un análisis a los 2 meses pudo verse como el rendimiento neuropsicológico evaluado a través de un cuestionario autoreferido mejoró en casi la mitad de los participantes, así como lo hizo el estado de ánimo y el desarrollo de las actividades de la vida diaria en casi toda la muestra. Esta es sin duda otra prueba más de la posible utilidad de la rehabilitación cognitiva en pacientes con VIH y deterioro neurocognitivo.

Por otra parte, tal y como se ha descrito a lo largo de esta tesis en los últimos años se han identificado múltiples condiciones de riesgo asociadas a un peor desarrollo del rendimiento neurocognitivo en personas con VIH. Considerando ese conocimiento podrían contemplarse pues actuaciones sobre tales factores con el objetivo de prevenirlos o estimularlos, y buscando en consecuencia la mejora neuropsicológica. Lógicamente algunos de esos factores son inmodificables, como la edad o el consumo de drogas en el pasado, aunque otros son susceptibles de cambio, tales como el recuento nadir de CD4, el consumo actual de drogas o el manejo de patologías concomitantes. Así, desde una perspectiva conductual pueden plantearse intervenciones centradas en la prevención de esas condiciones de riesgo, o bien en la promoción de factores protectores. Ejemplos de ello pueden ser el apoyo a la

adherencia al tratamiento antirretroviral, el control de factores de riesgo cardiovascular o el inicio del tratamiento para la hepatitis C. De esta forma, la prevención de condiciones de riesgo previamente descritas o bien la promoción de aquellos factores que han demostrado cierto beneficio se plantean también como posibles intervenciones para la prevención o mejora de un trastorno neurocognitivo por VIH.

Otra línea de intervención conductual se basa en la mejora del estado emocional como requisito previo para la mejora neuropsicológica. Por un lado, tanto los síntomas depresivos como los síntomas de ansiedad se han relacionado con un peor funcionamiento neurocognitivo por VIH.³¹⁰⁻³²³ Por otro, es bien conocido el vínculo entre un mayor número de síntomas depresivos y un mayor número de quejas cognitivas, a pesar de considerar los problemas de estado de ánimo y el deterioro cognitivo como realidades con distinto origen, sintomatología y evolución.^{311,312,314,315,319,321,323} En este sentido, desde la clínica a veces se defiende más firmemente la intervención en la mejora del estado de ánimo y el desarrollo de actividades estimulantes diarias, y no tanto la estimulación neurocognitiva en sí misma como herramientas de ayuda a la mejora neuropsicológica. Considerando esta perspectiva más multifactorial, la **Figura 10** muestra algunos de los factores ambientales que pueden estar relacionados con una mayor o peor estimulación del SNC.



2b2GRbA uet / l c u v B / n b - / / a b l / b l / t i / c b a a p p e q C o p b b
2 / / 2 b b a a u e J n n : 6 4

2

2

axvc va Se Be rec ra F Ce Be r Ccs D ec v x l x M x M D ec ve rec x a D a o M c e
oacs Cov B ec w s B ec r C s o a c B l e x e e B s a s e r c N a o a D a C c
oacs M c B e c e r a x l e c e a r e B o a c s C o v B o r e D B e c e r o B a s e r r e r
e D e x t e c v e x a o e B a s e x o a c M s r F C e B e x M c s a r e r o o M c s e D C e B
F C e s u a w B s u B e x e F C e x e c t C e x B v e x e c o l i c e B s B e c r e D e z a x e r
e B s a s e r c N a a r r o n s s e x M e s e r B e x B a c B a c r e r a x e r a s a s
F C e r e r o v C o l i c e r C c s D e c v s B e c r e D e z a x e r e D a o M c r l C e s e c
D a B x B e o a D a C c r e r e D e c v a r o M s a x s e r o C M s a s e r r e r C s l s e r r e
e B M C r o M c s e r r o M s s x M s e c o a c B e o C e c o l i c e s e r r a B v r e D e z a x e r
r C c o l i c e D e c v a e C x o a t c M s e r B e x B a c B a c r e r

2

2

2

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Las hipótesis planteadas en los trabajos que conforman la presente tesis doctoral son las siguientes:

- **ESTUDIO I: *Nadir CD4 Cell Count Predicts Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients.***

Considerando que el estado inmunológico constituye un factor principal en relación con la aparición de alteración neurocognitiva por VIH, hipotetizamos que tener historia de un peor estado inmunológico representado por el valor de células CD4 más bajo a lo largo del curso de la infección, o recuento de células CD4 nadir, será un parámetro asociado a una mayor prevalencia de alteración neurocognitiva por VIH, incluso a pesar de que haya habido una recuperación inmunológica adecuada posterior. Asimismo, hipotetizamos que el funcionamiento neuropsicológico de pacientes infectados por VIH que presenten recuentos más bajos de células CD4 nadir será peor que el de los pacientes con niveles inmunológicos pasados más adecuados.

- **ESTUDIO II: *Interruptions of Antiretroviral Therapy in HIV Infection: Are They Detrimental to Neurocognitive Functioning?***

Considerando la elevada prevalencia de trastornos neurocognitivos por VIH en la actualidad y el descubrimiento de nuevos factores de riesgo para su aparición, nos planteamos que la interrupción del tratamiento antirretroviral podría ser uno de estos factores. Por tanto, hipotetizamos que los pacientes infectados por VIH que hayan interrumpido la terapia antirretroviral en el pasado presentarán una mayor prevalencia de alteración neurocognitiva que aquellos que no la hayan interrumpido, a pesar de que en el momento actual estén con supresión viral completa y mantenida. Asimismo, hipotetizamos

que los pacientes que hayan interrumpido su terapia antirretroviral en el pasado mostrarán un peor funcionamiento neurocognitivo que aquellos que hayan continuado ininterrumpidamente la terapia.

De esta forma, considerando el planteamiento de estas hipótesis, los objetivos propuestos en la presente tesis son los siguientes:

- **ESTUDIO I: *Nadir CD4 Cell Count Predicts Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients.***

Determinar si un valor de células CD4 nadir ≤ 200 cél/ μ L puede ser un valor predictivo para la detección de empeoramiento neurocognitivo por VIH.

Explorar las posibles diferencias entre niveles distintos de células CD4 nadir y la existencia de alteración neurocognitiva.

Estudiar las posibles asociaciones entre el recuento de células CD4 nadir y el patrón de disfunción neurocognitiva asociado al VIH.

- **ESTUDIO II: *Interruptions of Antiretroviral Therapy in HIV Infection: Are They Detrimental to Neurocognitive Functioning?***

Valorar si la prevalencia de alteración neurocognitiva por VIH difiere en función de haber interrumpido o no la terapia antirretroviral en el pasado.

Estudiar si el perfil de funcionamiento neurocognitivo es diferente según si se ha interrumpido previamente la terapia antirretroviral o no.

3. MÉTODOS

- ESTUDIO I: ***Nadir CD4 Cell Count Predicts Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients.***

Diseño y muestra de estudio

Se diseñó un estudio comparativo transversal observacional para determinar asociaciones entre el recuento de células CD4 nadir y el funcionamiento neurocognitivo en pacientes infectados por VIH. Se siguió la clasificación de los Centers for Disease Control (CDC) para el establecimiento de los grupos de estudio.³²⁵ De esta forma, basado en el valor del recuento CD4 nadir, 2 grupos de estudio fueron formados: el grupo 1 (G1) fueron pacientes con un valor nadir ≤ 200 céls/ μ L y el grupo 2 (G2) fueron pacientes con un valor nadir >200 céls/ μ L.

Desde un inicio no se consideró la presencia del tratamiento antirretroviral como variable determinante en la distribución de grupos, y eso provocó que algunos pacientes en el G2 no estuvieran en tratamiento antirretroviral. Sin embargo, se siguió una clasificación adicional para formar un tercer grupo de estudio (subgrupo G3), formado por aquellos sujetos del grupo 2 que estaban en terapia, y posteriormente se comparó tanto el porcentaje de pacientes que presentaban alteración neuropsicológica como el funcionamiento específico, entre el G1 y el G3. Ese hecho permitió explorar la relevancia de la presencia o ausencia de la terapia en el marco de la utilidad del recuento CD4 nadir como valor predictivo de deterioro neurocognitivo.

El comité ético del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona) aprobó el desarrollo de este estudio. Los pacientes fueron reclutados entre aquellos visitados en la Unidad de VIH del mismo hospital. Todos los participantes tuvieron una edad superior a 18 años y presentaron un recuento actual de células CD4 >200 céls/ μ L en el momento de la inclusión.

Aquellos pacientes con un diagnóstico previo o actual de infección oportunista relacionada con el SNC, un diagnóstico de trastorno psiquiátrico previo o actual, o aquellos refiriendo consumo actual de drogas o en tratamiento con metadona, fueron excluidos. La recogida de datos se realizó en una visita posterior, después de la inclusión de los pacientes. El periodo de inclusión fue de un año. La Fundació Lluita contra la SIDA fue el patrocinador principal del estudio.

Variables e instrumentos

Se contemplaron variables demográficas, clínicas y emocionales, relacionadas con la infección por VIH, o con posible impacto sobre el rendimiento neurocognitivo. Las siguientes variables demográficas y clínicas fueron evaluadas: edad, sexo, vía de infección, años de escolarización, estar en tratamiento antirretroviral, tiempo desde el diagnóstico de VIH, tiempo en tratamiento, recuento actual de células CD4, carga viral y coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC).

El estado emocional fue también valorado, en términos de depresión y ansiedad. La depresión fue evaluada mediante el cuestionario Beck Depression Inventory (BDI),³²⁶ específicamente la subescala cognitivo-afectiva para evitar un sesgo relacionado con síntomas somáticos.³²⁷ La ansiedad fue evaluada mediante el cuestionario State-Trait Anxiety Inventory (STAI), el cual ha sido usado extensamente en el contexto de investigación clínica en la infección por VIH.³²⁸

Siete áreas cognitivas y motoras fueron evaluadas mediante una batería de pruebas neurocognitivas. Su diseño se basó en la valoración de las áreas más representativas en la afectación neurocognitiva de pacientes con VIH.^{20,229} Las pruebas fueron las siguientes: la prueba de letras y números y la prueba de

dígitos de la batería Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III)³²⁹ para el área de la atención/memoria de trabajo; la prueba Symbol Digit Modalities Test (SDMT)³³⁰ y la parte A de la prueba Trail Making Test (TMT)³³¹ para el área de la velocidad del procesamiento de la información; la prueba California Verbal Learning Test (CVLT)³³² para la memoria verbal y el aprendizaje; la parte B de la prueba TMT,³³¹ la prueba de Stroop³³³ y la prueba Wisconsin Card Sorting Test (WCST)³³⁴ para el funcionamiento ejecutivo; la prueba Controlled Oral Word Association Test (COWAT)³³⁵ y la prueba de animales³³⁶ para la fluencia verbal; las pruebas Electronic Tapping Test (ETT)³³⁷ y Grooved Pegboard Test (GPT)³³⁸ para la función motora; y la prueba de vocabulario de la batería WAIS-III³²⁹ para la inteligencia premórbida.

Se calcularon puntuaciones T para la facilitar la obtención de porcentajes de sujetos alterados neurocognitivamente, así como para la comparación de las medidas neurocognitivas. Estas medidas fueron obtenidas gracias a un proceso de estandarización que convirtió las puntuaciones directas en puntuaciones estandarizadas, basándose en una corrección ajustada por edad, sexo y educación, según la disponibilidad de datos normativos.³³⁹⁻³⁴⁵ De esta forma, y según diferentes puntos de corte en función del valor nadir, se llevaron a cabo varias comparaciones de porcentajes de pacientes mostrando disfunción neurocognitiva. Se consideró la existencia de alteración neurocognitiva cuando el sujeto rindió una desviación estándar por debajo de la media normativa en como mínimo dos pruebas, o dos desviaciones estándar por debajo de la media normativa en como mínimo un área, al igual que han utilizado otros autores.^{17,18,20}

Análisis estadístico

Se determinó la equivalencia estadística entre grupos a través de la comparación de variables demográficas, clínicas y emocionales. La inteligencia

premórbida se incluyó en este análisis. Se usaron análisis de varianza cuando las variables cuantitativas mostraron una distribución normal (prueba de Kolmogorov–Smirnov, P valores >0.05) y pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis) cuando se distribuyeron con normalidad. Se usó una prueba de Chi Cuadrado para comparar variables categóricas entre grupos, así como para valorar diferencias entre porcentajes de pacientes alterados neurocognitivamente. Se usó también una prueba Chi Cuadrado de tendencia para proporciones con el objetivo de valorar la tendencia lineal de las diferencias entre los diferentes puntos de corte de los valores nadir.

Se usaron pruebas de comparación de medias para estudiar las diferencias en las funciones neurocognitivas entre el G1 y el G2, con un nivel de significación considerado significativo con un P valor <0.05 . Adicionalmente se llevó a cabo un análisis *post-hoc* para comparar el G1 y el G3 y así poder estudiar si la presencia o ausencia del tratamiento afectaba al valor predictivo del recuento CD4 nadir. También se calcularon pruebas del tamaño del efecto (d) para determinar la magnitud de las diferencias encontradas.³⁴⁶ Los valores se consideraron mínimos cuando las puntuaciones fueron menores a 0.40, medios cuando estuvieron entre 0.40 y 0.75, y superiores cuando estuvieron por encima de 0.75. Todos los análisis fueron realizados con el programa informático SPSS, v.12.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) y el programa R, v.2.2.0. (<http://www.r-project.org>).

- ESTUDIO II: *Interruptions of Antiretroviral Therapy in HIV Infection: Are They Detrimental to Neurocognitive Functioning?*

Diseño y muestra de estudio

Se diseñó un estudio comparativo transversal observacional para explorar el posible efecto de interrupciones previas del tratamiento antirretroviral sobre el funcionamiento neurocognitivo en pacientes infectados por VIH. La interrupción del tratamiento fue definida como una discontinuación del tratamiento antirretroviral de más de 15 días, después de como mínimo 15 días de tratamiento y en cualquier momento a largo de la infección. Este criterio se basó en resultados previos que indican que la replicación viral puede producirse de nuevo después de una media de 15 días sin terapia antirretroviral.³⁴⁷ Por tanto, los pacientes reclutados se clasificaron en 2 grupos de estudio: pacientes que habían interrumpido la terapia antirretroviral en el pasado (grupo de interrupción o GI), y pacientes que no habían interrumpido nunca la terapia (grupo de no interrupción o GNI). El estudio fue llevado a cabo de acuerdo a la Declaración de Helsinki de 1964 (revisada en 1996) y a las guías de buenas prácticas clínicas y fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. La Fundació Lluita contra la SIDA fue el patrocinador principal del estudio.

La muestra de estudio se compuso de pacientes visitados en la Unidad de VIH del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Entre marzo de 2006 y septiembre de 2008 se informó a los pacientes visitados sobre los objetivos del estudio y se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio. Todos los pacientes tuvieron una edad superior a 18 años y estaban recibiendo una combinación de tratamiento antirretroviral en el momento de la participación en el estudio. Aquellos pacientes con un diagnóstico previo o actual de infección oportunistas, un diagnóstico de

trastorno psiquiátrico previo o actual o aquellos refiriendo consumo actual de drogas o en tratamiento con metadona fueron excluidos. Toda esta información fue recogida en la visita inicial por el investigador responsable del reclutamiento, aunque se usó también la base de datos de la Unidad de VIH para confirmar la información reportada por los pacientes. Posterior a la inclusión, todos los participantes acudieron a una nueva visita en la que se evaluaron el resto de variables y donde se recogió toda la información necesaria para el desarrollo del estudio.

Variables e instrumentos

Se contemplaron variables demográficas, clínicas, emocionales y neurocognitivas. Las variables demográficas se recogieron en la visita inicial y fueron confirmadas usando la base de datos de la Unidad de VIH. Estos datos incluyeron la edad, sexo, vía de infección y años de escolarización. Las variables clínicas fueron extraídas de la base de datos de la Unidad de VIH y de las historias médicas. En ambos grupos de estudio consistieron en el tiempo desde el diagnóstico de VIH, tiempo en tratamiento, recuento actual de células CD4, recuento de células CD4 nadir, carga viral y coinfección con el VHC. En el GI se recogió información adicional específica: número de interrupciones, números de interrupciones controladas de tratamiento, duración de la interrupción, tiempo desde la última interrupción y número de rebotes virológicos en sangre. El número de interrupciones controladas de tratamiento y el número de rebotes virológicos no se incluyeron en los análisis de datos, aunque ambas variables se recogieron para conseguir información descriptiva de las características de las interrupciones. Se consideró una interrupción controlada de tratamiento el hecho de interrumpir la terapia y posteriormente reiniciarla de acuerdo a un nivel de células CD4 <350 céls/ μ L o de una carga viral >100.000 copias/mL, y cuando el paciente había realizado al menos 2 interrupciones. El rebote viral fue definido como un aumento de la

carga viral en sangre >35.000 copias/mL durante el mes posterior a la interrupción.

Las variables emocionales que se evaluaron fueron la depresión y la ansiedad. La depresión fue evaluada usando el cuestionario Beck Depression Inventory (BDI),³²⁶ específicamente la subescala cognitivo-afectiva para evitar un sesgo relacionado con síntomas somáticos.³²⁷ La ansiedad fue evaluada mediante el cuestionario State-Trait Anxiety Inventory (STAI).³²⁸

Siete áreas cognitivas y motoras fueron evaluadas mediante una batería de pruebas neurocognitivas. Su diseño se basó en la valoración de las áreas más representativas en la afectación neurocognitiva de pacientes con VIH.^{20,229} Las pruebas fueron las siguientes: la prueba de letras y números y la prueba de dígitos de la batería WAIS-III³²⁹ para el área de la atención/memoria de trabajo; la prueba SDMT³³⁰ y la parte A de la prueba TMT³³¹ para el área de la velocidad del procesamiento de la información; la prueba CVLT³³² para la memoria verbal y el aprendizaje; la parte B del TMT,³³¹ la prueba de Stroop³³³, la prueba Wisconsin WCST³³⁴ y la Torre de Londres (TOL)³⁴⁸ para el funcionamiento ejecutivo; la prueba COWAT³³⁵ y la prueba de animales³³⁶ para la fluencia verbal; las pruebas ETT³³⁷ y GPT³³⁸ para la función motora. La prueba de vocabulario de la batería WAIS-III³²⁹ se usó para valorar la inteligencia premórbida, aunque esta variable fue tratada como variable clínica para ser incluida en los análisis de equivalencia entre los grupos de estudio. La queja cognitiva subjetiva también fue recogida. Ésta fue considerada una variable dicotómica de 2 valores (sí/no) cuando el paciente reportó síntomas de empeoramiento neurocognitivo.

Se calcularon puntuaciones T para la facilitar la obtención de porcentajes de sujetos alterados neurocognitivamente, así como para la comparación de las

medidas neurocognitivas. Estas medidas fueron obtenidas gracias a un proceso de estandarización que convirtió las puntuaciones directas en puntuaciones estandarizadas, basándose en una corrección ajustada por edad, sexo y educación, según la disponibilidad de datos normativos.³³⁹⁻³⁴⁵ Se consideró existencia de alteración neurocognitiva cuando el sujeto rindió una desviación estándar por debajo de la media normativa en como mínimo dos pruebas, o dos desviaciones estándar por debajo de la media normativa en como mínimo un área, al igual que han utilizado otros autores.^{17,18,20} Los criterios propuestos por el grupo Frascati en la publicación de Antinori y colaboradores fueron usados para clasificar a los sujetos de acuerdo a la presencia de trastornos neurocognitivos asociados al VIH.²⁰ Esta clasificación contempló por tanto la presencia de los trastornos ANI, MND y HAD. Específicamente, en nuestro trabajo los trastornos ANI y MND fueron identificados cuando la alteración fue leve e implicó dos dominios neuropsicológicos, y HAD cuando hubo alteración moderada-severa y fue confirmada por la presencia de queja subjetiva. La diferenciación entre ANI y MND se estableció en función de la presencia de quejas cognitivas: MND implicó la presencia de queja, a diferencia de ANI que no la requirió.

Análisis estadístico

Se determinó la equivalencia estadística entre grupos a través de la comparación de variables demográficas, clínicas y emocionales. La inteligencia premórbida se incluyó en este análisis. Se usaron análisis de varianza cuando las variables cuantitativas mostraron una distribución normal (prueba de Kolmogorov–Smirnov, P valores >0.05) y pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis) cuando se distribuyeron con normalidad. Se usó una prueba de Chi Cuadrado para comparar variables categóricas entre grupos así como para valorar diferencias entre porcentajes de pacientes alterados neurocognitivamente.

Ya que se trató de un estudio transversal observacional se consideró la posibilidad de falta de equivalencia estadística entre grupos, y por ello se usó regresión lineal para ajustar las medidas neuropsicológicas cuando las variables demográficas o clínicas no se mostraron como equivalentes. Adicionalmente, también se calcularon pruebas del tamaño del efecto (d) para determinar la magnitud de las diferencias encontradas.³⁴⁶ Los valores se consideraron mínimos cuando las puntuaciones fueron menores a 0,40, medios cuando estuvieron entre 0,40 y 0,75, y superiores cuando estuvieron por encima de 0,75. Todos los análisis fueron realizados con el programa informático SPSS, v.17.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) y el programa R, v.2.2.0. (<http://www.r-project.org>).

4. RESULTADOS

- ESTUDIO I: ***Nadir CD4 Cell Count Predicts Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients.***

Se informó sobre la posibilidad de participar en el estudio a 94 pacientes que acudieron a sus visitas médicas y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Un total de 67 firmaron el consentimiento informado y 64 finalmente participaron: 26 sujetos fueron incluidos en el G1 (nadir CD4 ≤ 200 céls/ μ L) y 38 sujetos en el G2 (nadir CD4 >200 céls/ μ L). La **Tabla 12** muestra las características de la muestra de estudio. Las pruebas de equivalencia estadística indicaron diferencias significativas entre grupos en la media del recuento nadir de células CD4 (valor absoluto y porcentaje), tal y como era esperable, así como en el número de pacientes en tratamiento, el número de pacientes con carga viral indetectable, y en el recuento de carga viral. En el G1 todos los sujetos estaban recibiendo terapia antirretroviral cuando fueron examinados, mientras que en el G2 aproximadamente la mitad lo estaban (56,2%). Asociado a esto, el 88,4% del primer grupo y exactamente la mitad del segundo grupo tuvieron recuentos virológicos indetectables. Adicionalmente, la media (rango intercuartil) de la carga viral fue más alta en el G2 (2,1 [1,6-4,5] log₁₀) que en el G1 (1,6 [1,6-1,6] log₁₀) ($P=0,001$). Aunque el resto de variables no se distribuyeron completamente de forma equivalente, ninguna de sus diferencias entre grupos alcanzó la significación estadística. El recuento actual de células CD4 y las puntuaciones de depresión y ansiedad fueron las características que más se diferenciaron (**Tabla 12**).

I xec ec ol... Cc va B... í úg oArB... l xal axoMc... BCl ex...

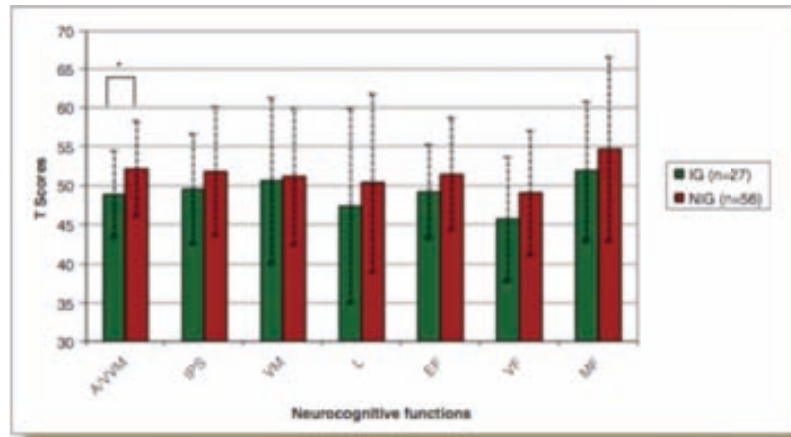
	No. of patients	% of impaired patients (n)	P value
Nadir CD4 cutoff 200 cells/ml			
Nadir ≤200	26	73.1 (19)	0.12
Nadir >200	38	52.6 (20)	
Nadir CD4 cutoff 250 cells/ml			
Nadir ≤250	33	66.7 (22)	0.31
Nadir >250	30	53.3 (16)	
Nadir CD4 cutoff 300 cells/ml			
Nadir ≤300	36	63.9 (23)	0.59
Nadir >300	23	56.5 (13)	
Nadir CD4 cutoff 350 cells/ml			
Nadir ≤350	35	57.1 (20)	0.76
Nadir >350	16	62.5 (10)	

... A B I ...

eBl eoval... oac rMD... l Cc va B... rD ec ve P... l Cc va B... rD ec ve P...

Dieciséis pacientes (59,2%) mostraron alteración neurocognitiva en el GI y 19 (33,9%) en el GNI ($P=0,02$). Los porcentajes de HAND en ambos grupos se muestran en la **Tabla 15**. La distribución fue similar entre grupos, excepto para la HAD, la cual fue superior en el GI.

Respecto a las medidas que representaron los dominios neurocognitivos, la comparación entre grupos reveló diferencias significativas en las siguientes áreas: atención/memoria de trabajo, específicamente en digit span forward (IG: 46,8; NIG: 51,3 [$P=0,03$]) y digit span backward (IG: 48,1; NIG: 53 [$P=0,008$]) y en la velocidad del procesamiento de la información en el SDMT written score (IG: 46; NIG: 50,6 [$P=0,01$]). Estas medidas indicaron, por tanto, un peor funcionamiento en el GI. De hecho, los resultados neuropsicológicos restantes revelaron que todas las puntuaciones fueron menores en el GI que en el GNI, indicando de esta forma un peor funcionamiento general en este grupo, a pesar de no alcanzar la significación estadística. Las diferencias en las medidas que representaron las áreas neurocognitivas se muestran en la **Tabla 16**.



The chart displays T Scores for seven neurocognitive functions: AVM, IPS, VM, L, EF, WF, and MF. The IG group (n=27) is represented by green bars, and the NIG group (n=56) is represented by red bars. Error bars indicate variability within each group. A significant difference is noted for the AVM function, where the NIG group has a higher mean score than the IG group.

2

2

The text below the chart is largely illegible due to heavy corruption and noise. It appears to contain several lines of text, possibly including a legend or further statistical analysis, but the characters are not recognizable.

2

5. DISCUSIÓN

- ESTUDIO I: ***Nadir CD4 Cell Count Predicts Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients.***

En consistencia con las conclusiones de estudios previos,^{18,59,105} este trabajo muestra nueva evidencia sobre la utilidad del valor recuento nadir de células CD4 como un marcador predictivo de riesgo de alteración neurocognitiva en personas con VIH. Los porcentajes de pacientes infectados y alterados neurocognitivamente tendieron a ser superiores en el grupo con valores nadir ≤ 200 céls/ μ L y, confirmando esta observación, se detectaron diferencias en algunos dominios neuropsicológicos en concreto.

La comparación de pacientes que mostraron empeoramiento neurocognitivo de acuerdo a diferentes puntos de corte de valores nadir CD4 reveló una tendencia hacia una mayor prevalencia de empeoramiento en pacientes con valores más bajos. Las diferencias entre puntos de corte no alcanzaron la significación estadística, aunque la tendencia indicó que el punto de corte superior de 350 céls/ μ L predijo mejor la protección neurocognitiva que no el punto de corte más bajo, de 200 céls/ μ L. Podría existir una conexión entre este descubrimiento y otras condiciones clínicas que han revelado la importancia del valor nadir de CD4 como un marcador de posible irreversibilidad, tales como la dificultad en la restauración inmune o la relación entre el valor nadir y disfunción física de diferente origen.³⁴⁹⁻³⁵⁴ En nuestro trabajo, la posible importancia del recuento nadir de células CD4 implicó el funcionamiento del SNC. Recientemente, McCrossan y colaboradores encontraron cambios inflamatorios relacionados con el recuento de CD4 en los cerebros de sujetos preasintomáticos.³⁵⁵ Los autores sugirieron que estas alteraciones podrían estar mediadas por la disfunción del sistema inmunitario asociada al VIH y por la consecuente disfunción de linfocitos CD4, permitiendo así el daño cerebral. Los autores encontraron

evidencia para la replicación en el SNC, a pesar de la falta de síntomas en los individuos infectados. Este descubrimiento sugiere la asunción de que el funcionamiento neurocognitivo está probablemente más afectado cuando la supresión inmune es superior, una cuestión relacionada con el objetivo principal de nuestra investigación y consistente con los resultados encontrados.

Nuestros resultados también tienen relación con la pregunta que plantea si los regímenes antirretrovirales actuales confieren suficientes beneficios sobre el funcionamiento neurocognitivo, un aspecto que está actualmente bajo debate. Las combinaciones antirretrovirales han demostrado que producen mejora de la actuación neuropsicológica, pero descubrimientos recientes advierten que la recuperación no se produce en una mayoría de los pacientes en terapia.^{15,57,105,217,356} De hecho, se ha visto que ese fracaso puede suceder en una considerable proporción de pacientes tratados.^{59,356} En nuestro estudio observamos el mismo efecto, detectando un funcionamiento alterado en el 61% de la muestra total y en el 52% de los sujetos que presentaban un valor nadir >200 céls/ μ L.

Algunos autores han sugerido la existencia de nuevos factores de riesgo potenciales, tales como la edad, la coinfección con el VHC o el nivel educacional, como posible explicación a esta persistencia.^{13,62,94} En nuestra investigación la mayoría de estos factores se distribuyeron homogéneamente entre los grupos de estudio, y por tanto, no se pudieron estudiar asociaciones en ese sentido. Otros autores han hipotetizado un efecto de "burn-out" consecuente a mecanismos de muerte neuronal.^{123,357} De acuerdo con esa hipótesis, el daño irreversible en el SNC explicaría el empeoramiento, y esto podría explicar la persistencia de las complicaciones neurológicas actuales. Otros trabajos han observado también niveles detectables de HIV en el LCR a

pesar de la presencia de terapia antiviral y del éxito virológico controlando la replicación plasmática viral.^{55,57} En ese sentido, Arendt y colaboradores recientemente mostraron como la carga viral en el LCR y algunas reacciones inflamatorias pueden ser suprimidas en pacientes tratados con antirretrovirales en fases iniciales de la infección, aunque también observaron que la actividad intratecal del virus persiste en fases posteriores en aquellos sujetos que inician tratamiento.²¹ En nuestra opinión este hecho puede demostrar la progresión de daño neuronal a pesar del uso de la terapia antirretroviral, consistentemente con los datos que aquí se presentan.

Cuando se usó el corte de 200 céls/ μ L para comparar medidas de funcionamiento neuropsicológico se encontraron diferencias estadísticas en dos de los dominios evaluados: atención/memoria de trabajo y funcionamiento ejecutivo. Los individuos con un nadir de CD4 más alto mostraron significativamente un mejor funcionamiento en esas áreas. Tanto la atención/memoria de trabajo como el funcionamiento ejecutivo han sido ciertamente dos de los dominios que tradicionalmente han demostrado cambios en personas con VIH.²²⁹ De hecho, estudios recientes han confirmado que marcadores de daño del SNC, implicando concretamente gliosis, son más evidentes en los ganglios basales y la sustancia blanca frontal, ambas regiones relacionadas con estos procesos cognitivos.³⁵⁸ Los mismos marcadores han sido hallados en relación con la función motora, aunque en nuestro trabajo esto no fue replicado, quizás por el reducido tamaño de la muestra.

Deberían considerarse ciertas limitaciones en el diseño de nuestro estudio. Primero, no existe una forma única y consensuada de clasificar a los sujetos como alterados neurocognitivamente o no. En nuestro caso aplicamos un método sugerido por Tozzi y colaboradores, aunque también se han utilizado

otros diferentes.³⁵⁶ La exploración neurocognitiva requiere el uso de pruebas rigurosas para la evaluación del funcionamiento neurocognitivo. Nosotros usamos, por tanto, una batería de instrumentos comúnmente usados en la infección por VIH, pero otras pruebas se han aplicado de forma similar.^{5,13,15,17,21,47,53,62,94,217} Segundo, el uso de comparaciones múltiples en la misma muestra puede favorecer una tendencia en los resultados estadísticos, parecidos de hecho a los encontrados. Y finalmente, debería considerarse también que el tamaño muestral y el diseño basado en un estudio transversal posiblemente limitaron la validez de los datos encontrados.

En resumen, nuestros resultados revelan una asociación entre recuentos nadir de células CD4 más bajos y empeoramiento neurocognitivo en individuos infectados por VIH. Pacientes con un nadir <200 céls/μL mostraron una prevalencia más alta de alteración neurocognitiva así como un peor funcionamiento en algunas áreas, específicamente en atención/memoria de trabajo y en el funcionamiento ejecutivo. Dado que el valor nadir de células CD4 puede considerarse, por tanto, un factor de riesgo predictivo de aparición de deterioro neurocognitivo independientemente de la presencia o ausencia de terapia antirretroviral, nuestros resultados cuestionan el momento en que la terapia antirretroviral debería ser iniciada. Actualmente, las guías internacionales recomiendan que la terapia combinada debería ser necesariamente iniciada cuando el valor nadir alcanza ≤ 200 céls/μL y que en recuentos entre 200 y 350 céls/μL eso debería ser simplemente valorado, de acuerdo a señales clínicas y virológicas.³⁵⁹ No obstante, y tal y como otros investigadores han recomendado,^{15,21,59,217,356} con la intención de evitar la aparición de alteración neurocognitiva irreversible, en nuestro caso recomendamos ser prudentes e iniciar la terapia antirretroviral previamente a lo aconsejado en la actualidad.

- ESTUDIO II: *Interruptions of Antiretroviral Therapy in HIV Infection: Are They Detrimental to Neurocognitive Functioning?*

Existen trabajos que han descrito consecuencias negativas en personas infectadas con VIH que han realizado interrupciones controladas del tratamiento antirretroviral.^{347,360,361} Nuestros datos apoyan esa relación y revelan una asociación entre el hecho de interrumpir la terapia antirretroviral y el hecho presentar un mayor deterioro neurocognitivo. En este estudio reportamos una mayor prevalencia de alteración neurocognitiva en aquellas personas que descontinuaron la terapia en el pasado, así como mostramos peores puntuaciones en los siete dominios neuropsicológicos evaluados, los cuales coinciden con aquellos reportados en otros trabajos estudiando el funcionamiento neuropsicológico en la infección por VIH.^{15,17,18,23,229,362} Esta característica refuerza nuestros resultados y remarca el rol de posibles áreas del cerebro que pueden ser más vulnerables al daño por el virus, una hipótesis también defendida por otros autores.^{121,122} El hecho de que nos centrásemos únicamente en interrupciones realizadas en el pasado, y no recientemente, enfatiza esta suposición de irreversibilidad. Otras pruebas clínicas estudiando amplias muestras de sujetos en interrupciones guiadas por el nivel de células CD4 han revelado mayores tasas de problemas a nivel cardiovascular, renal y hepático, así como un mayor número de infecciones oportunistas, e incluso mayores tasas de muerte.^{360,361} A pesar de ello, factores como el valor nadir de las células CD4, el recuento basal de CD4 y otros parámetros inmunológicos e inflamatorios, podrían haber influido en esos resultados.^{363,367} Nuestro objetivo, de cualquier modo, fue estudiar el funcionamiento neurocognitivo, aunque sin centrarnos exclusivamente en interrupciones controladas del tratamiento o guiadas por el nivel de células CD4 (realizadas en un 41,8% de nuestra muestra). En nuestro trabajo abordamos este aspecto desde una perspectiva eminentemente clínica, es

decir, examinando el posible daño neuropsicológico a largo plazo en individuos que habían interrumpido la terapia en el pasado al margen del motivo de la discontinuación.

En la 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections celebrada en Los Angeles (EEUU) en 2007, Robertson y colaboradores reportaron cambios en el funcionamiento neurocognitivo evaluado antes y después de la discontinuación de la terapia antirretroviral en pacientes con niveles altos de CD4, observando una mejora en su funcionamiento a la semana 48, 72 y 96 después de la interrupción.²⁰⁹ De forma similar, Childers y colaboradores recientemente describieron que esta práctica podría ser segura e incluso beneficiosa para el funcionamiento neuropsicológico.²⁰⁸ Sin embargo, los diseños y objetivos de ambas investigaciones fueron substancialmente diferentes a los nuestros, y esto podría explicar los resultados contradictorios. Ambos estudios evaluaron a los participantes basándose en una sola discontinuación del tratamiento, mientras que el número de interrupciones en nuestro estudio no estuvo limitado. De hecho, más de la mitad de los individuos de nuestra muestra habían discontinuado el tratamiento más de una vez (51,9%). Además, Robertson y colaboradores presentaron información sobre los sujetos que interrumpieron la terapia, pero no sobre aquellos que la reiniciaron. En este sentido creemos firmemente que los datos sobre los sujetos que reiniciaron el tratamiento es un requisito esencial para identificar posible daño reversible o permanente. Los resultados también difirieron en términos de estado inmunológico, representado esto por el valor nadir de células CD4. A diferencia del estudio de Robertson, en el que se seleccionaron a participantes con valores nadir elevados, nosotros establecimos los objetivos del estudio al margen de ese parámetro. Cabe destacar, además, que el valor nadir de células CD4 es precisamente conocido por ser uno de los factores predictores tanto de fracaso de las interrupciones

de tratamiento,^{368,369} como de empeoramiento neurocognitivo.^{18,23,362} Umbrales de menos de 350 céls/ μ L han sido asociados a una mayor probabilidad de eventos clínicos en pacientes que interrumpieron la terapia,^{347,360,361} y también a una mayor presencia de disfunción neurocognitiva.³⁶² En nuestra investigación, ambos grupos de estudio presentaron valores nadir similares de células CD4, de manera que fue difícil proporcionar datos adicionales con respecto a ese interesante aspecto. El estudio prospectivo de Childers y colaboradores ofreció información relevante sobre el funcionamiento neurocognitivo, tanto a través de una evaluación neuropsicológica extensa y rigurosa, como a través de determinaciones del LCR. Sin embargo, su muestra de estudio fue bastante reducida y la prevalencia de la alteración neurocognitiva basal fue relativamente modesta (3 sujetos, 27% de la muestra). Los investigadores reconocieron que la tasa de empeoramiento basal es un valor importante en la influencia de la aparición posterior de declive neuropsicológico. De esta forma, aunque los hallazgos de Robertson y Childers podrían ser vistos como diferentes a los nuestros, en realidad no deberían ser necesariamente considerados como contradictorios, sobre todo por los distintos diseños de estudio, pero también por las diferencias en las características de las muestras de estudio.

Existe evidencia en la literatura que indica que las interrupciones del tratamiento antirretroviral podrían estar vinculadas a un mayor grado de disfunción neurocognitiva. Primero, la alteración neurocognitiva ha sido relacionada con un mayor fallo virológico en sangre.⁵⁸ Además, elevadas concentraciones del virus en el LCR y en sangre han sido halladas en relación con deterioro neurocognitivo.^{370,371} De hecho, la obtención de este tipo de evidencias se está incrementando en los últimos años y se han planteado dos recomendaciones terapéuticas preliminares con el objetivo de proteger el funcionamiento del SNC, en contraste ambas con el hecho de interrumpir la

terapia: primero, el uso de las terapias combinadas con el objetivo adicional de atacar los reservorios del SNC,^{57,269,274} y segundo, el inicio más temprano de la terapia combinada de lo que en la actualidad se recomienda.^{21,362,372,373} En este sentido, dos pruebas randomizadas controladas están en marcha en la actualidad estudiando estas dos posibles nuevas estrategias,^{374,375} y sus resultados ofrecerán valiosa información sobre la utilidad de ambas hipótesis. La segunda evidencia empírica que conocemos es que la interrupción de la terapia ha sido relacionada con el rebote virológico en un número substancial de individuos.³⁷⁶⁻³⁸⁰ Algunos autores han descrito efectos negativos asociados a la reemergencia del virus, tales como síntomas parecidos a aquellos observados en el síndrome retroviral agudo,³⁸¹ la rápida expansión de la circulación de células CD8,³⁸² o la destrucción de las células T específicas de ayuda al virus.³⁸³⁻³⁸⁵ Ejemplos similares son la disfunción de la barrera hematoencefálica, o cambios microvasculares por la temprana inflamación del SNC, la cual induce el desarrollo de la demencia por VIH.³⁸⁶ En nuestro estudio, las comparaciones implicando la atención/memoria de trabajo y la velocidad del procesamiento de la información revelaron las diferencias más importantes, en contraste a otros dominios que han sido descritos en estudios similares, tales como el funcionamiento ejecutivo. En este sentido, trabajos previos han destacado el posible papel de la distinta implicación de funciones neurocognitivas, de acuerdo a una mayor existencia de inflamación o de la influencia de otros factores de riesgo.^{121,122,387} Por tanto, en nuestra opinión, una neuroinflamación más intensa podría ser una explicación complementaria al peor estado neurológico que se observa en la actualidad en pacientes infectados con VIH. Aún así, nuevos trabajos deberían centrarse en el estudio de los mecanismos neuropatológicos implicados en esta hipotética respuesta del cerebro a los rebotes virales.

Nuestro estudio presenta limitaciones. Su reducida muestra disminuye el poder de los resultados encontrados y, debido a su diseño transversal, otras posibles asociaciones con las interrupciones únicamente se pudieron estudiar de forma retrospectiva. Por otro lado, no queda claro si problemas neurocognitivos previos pudieron ser la causa de la interrupción de la terapia, aunque, de acuerdo a la baja tasa de interrupciones por decisión propia (36,3%), y a la minoría de participantes con más de dos interrupciones (33,3%), no parece que el declive neuropsicológico afectara mayormente a la suspensión de la terapia. Finalmente, existieron diferencias en las condiciones demográficas y clínicas de los grupos de estudio, y el tiempo desde el diagnóstico con VIH fue particularmente diferente. Esto podría haber influido en una mayor probabilidad de cesar la terapia en aquellas personas con más tiempo con VIH, aunque la regresión lineal y las pruebas suplementarias del tamaño del efecto confirmaron los resultados iniciales.

En resumen, hasta la fecha bastantes estudios han descrito disfunción del SNC en personas con VIH, pero pocos han explorado la relación entre las interrupciones repetidas del tratamiento antirretroviral y sus consecuencias a nivel neuropsicológico. Nuestros resultados son preliminares y se basan en estudio transversal, pero proporcionan evidencia de disfunción neurocognitiva persistente después de haber realizado interrupciones de la terapia, principalmente en el área de la atención/memoria de trabajo y de la velocidad del procesamiento de la información. En consecuencia, podemos concluir que las interrupciones de la terapia antirretroviral pueden ser un factor de riesgo adicional para la alteración neurocognitiva en personas infectadas por VIH y, por tanto, defendemos la importancia de continuar correctamente el seguimiento de la terapia combinada con el objetivo de proteger el funcionamiento del SNC, tal y como también han sugerido otros autores.

6. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones de esta tesis derivadas de los resultados obtenidos en el *Estudio I* y *Estudio II* son las siguientes:

I - Las alteraciones neurocognitivas asociadas al efecto del VIH son altamente prevalentes en la actualidad. Es la primera vez que se observa este hecho en España en la era de las terapias antirretrovirales combinadas y los resultados muestran datos comparables a los hallados en otros países.

II - Las terapias antirretrovirales combinadas están asociadas a una mejora del funcionamiento neurocognitivo, aunque esta mejora no se produce en gran proporción de pacientes. Por otro lado, la aparición de este tipo de complicaciones sigue siendo una realidad clínica en nuestros días, a pesar del inicio de la terapia antirretroviral.

III - Las pruebas neuropsicológicas son instrumentos sensibles en la detección de cambios neurocognitivos en la infección por VIH. Se requiere el descubrimiento de instrumentos breves y accesibles para la detección rápida de estos cambios, pero las pruebas utilizadas hasta el momento evalúan adecuadamente el funcionamiento neurocognitivo de las personas con VIH.

IV - Según los resultados presentados en esta memoria, las áreas neurocognitivas principalmente implicadas en el deterioro neuropsicológico por VIH son la atención/memoria de trabajo y la velocidad en el procesamiento de la información, aunque el aprendizaje, la memoria verbal, la fluencia verbal, el funcionamiento ejecutivo y la función motora, pueden ser áreas en las que igualmente se observe cierto empeoramiento.

V - El recuento de células CD4 nadir es un indicador predictivo de alteración neurocognitiva por VIH y se muestra como un factor de riesgo para su

aparición. Esto ha sido observado a nivel de frecuencia de la alteración, así como a nivel del funcionamiento neurocognitivo específico.

VI - Un inicio más temprano del tratamiento antirretroviral puede estar asociado a una mayor prevención y/o mejora neurocognitiva. Esto ha sido observado principalmente en estados de inmunosupresión inferiores a 200 céls/ μ L, aunque también sucede en el intervalo entre 200 y 350 céls/ μ L.

VII - La interrupción de la terapia combinada se muestra como un posible factor de riesgo adicional para la existencia de alteración neurocognitiva por VIH. Esto ha sido hallado a partir de una mayor frecuencia de alteración, pero también de un peor funcionamiento neurocognitivo general.

7. REFERENCIAS

1. Grant I. The neurocognitive complications of HIV infection. In: Ramachandran VS, Editor. *Encyclopedia of the human brain*. San Diego, CA: Academic Press; 2002: 2, pp. 475-489.
2. Grant I, Atkinson JH, Hesselink JR, Kennedy CJ, Richman DD, Spector SA, McCutchan JA. Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. *Studies with neuropsychologic testing and magnetic resonance imaging*. *Ann Intern Med*. 1987 Dec;107(6):828-36.
3. Perry S, Belsky-Barr D, Barr WB, Jacobsberg L. Neuropsychological function in physically asymptomatic, HIV-seropositive men. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1989 Summer;1(3):296-302.
4. Arendt G, Hefter H, Hoemberg V, Nelles HW, Elsing C, Freund HJ. Early abnormalities of cognitive event-related potentials in HIV-infected patients without clinically evident CNS deficits. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol. Suppl* 1990; 41:370-80.
5. Heaton RK, Grant I, Butters N, White DA, Kirson D, Atkinson JH, McCutchan JA, Taylor MJ, Kelly MD, Ellis RJ, and the HNRC Group. The HNRC 500- Neuropsychology of HIV infection at different disease stages. HIV Neurobehavioral Research Center. *J Int Neuropsychol Soc*. 1995; 1:231-251.
6. Karlsen NR, Reinvang I, Froland SS. A follow-up study of neuropsychological function in asymptomatic HIV-infected patients. *Acta Neurol Scand*. 1993 Feb;87(2):83-7.
7. Stern Y. The impact of human immunodeficiency virus on cognitive function. *Ann NY Acad Sci*. 1991; 640:219-23.
8. Selnes OA, Miller E, McArthur J, Gordon B, Muñoz A, Sheridan K, Fox R, Saah AJ. HIV-1 infection: no evidence of cognitive decline during the asymptomatic stages. The Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*. 1990 Feb;40(2):204-8.
9. White DA, Heaton RK, Monsch AU, and the HNRC Group. Neuropsychological studies of asymptomatic human immunodeficiency virus-type-1 infected individuals. *J Int Neuropsychol Soc*. 1995 May;1(3):304-315.
10. UNAIDS. *Cognitive and neuropsychological impairment in early HIV infection: report of an expert consultation*. Geneva: UNAIDS; 1998.
11. Ferrando S, van Gorp W, McElhiney M, Goggin K, Sewell M, Rabkin J. Highly active antiretroviral treatment in HIV infection: benefits for neuropsychological function. *AIDS*. 1998; 12:F65-F70.
12. Cohen RA, Boland R, Paul R, Tashima KT, Schoenbaum EE, Celentano DD, Schuman P, Smith DK, Carpenter CC. Neurocognitive performance enhanced by highly active antiretroviral therapy in HIV-infected women. *AIDS*. 2001 Feb 16;15(3):341-5.
13. De Ronchi D, Faranca I, Berardi D, Scudellari P, Borderi M, Manfredi R, Fratiglioni L. Risk factors for cognitive impairment in HIV-1-infected persons with different risk behaviors. *Arch Neurol*. 2002; May;59(5):812-8.
14. Reger M, Welsh R, Razani J, Martin DJ, Boone KB. A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002 Mar;8(3):410-24.
15. Sacktor N, Skolasky RL, Tarwater PM, McArthur JC, Selnes OA, Becker J, Cohen B, Visscher B, Miller EN; Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). Response to systemic HIV viral load suppression correlates with psychomotor speed performance. *Neurology*. 2003 Aug 26;61(4):567-9.
16. Chang L, Lee PL, Yiannoutsos CT, Ernst T, Marra CM, Richards T, Kolson D, Schifitto G, Jarvik JG, Miller EN, Lenkinski R, Gonzalez G, Navia BA; HIV MRS Consortium. A multicenter in vivo proton-MRS study of HIV-associated dementia and its relationship to age. *Neuroimage*. 2004 Dec;23(4):1336-47.
17. 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):350-357.
18. Tozzi V, Balestra P, Lorenzini P, et al. Prevalence and risk factors for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive impairment, 1996 to 2002: results from an urban observational cohort. *J Neurovirol.* 2005 Jul;11(3):265-73.
 19. Wojna V, Skolasky RL, Hechavarría R, Mayo R, Selnes O, McArthur JC, Meléndez LM, Maldonado E, Zorrilla CD, García H, Kraiselburd E, Nath A. Prevalence of human immunodeficiency virus-associated cognitive impairment in a group of Hispanic women at risk for neurological impairment. *J Neurovirol.* 2006 Oct; 12(5):356-64.
 20. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, Clifford DB, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, Gisslen M, Grant I, Heaton RK, Joseph J, Marder K, Marra CM, McArthur JC, Nunn M, Price RW, Pulliam L, Robertson KR, Sacktor N, Valcour V, Wojna VE. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007 Oct 30;69(18):1789-99.
 21. Arendt G, Nolting T, Frisch C, Husstedt IW, Gregor N, Koutsilieri E, Maschke M, Angerer A, Obermann M, Neuen-Jacob E, Adams O, Loeffert S, Riederer P, ter Meulen V, Sopper S; German Competence Network HIV/AIDS. Intrathecal viral replication and cerebral deficits in different stages of human immunodeficiency virus disease. *J Neurovirol.* 2007 Jun;13(3):225-32.
 22. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, McArthur JC, Collier AC, Evans SR, Ellis RJ. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 2007 Sep 12;21(14):1915-21.
 23. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, Woods SP, Ake C, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Rivera-Mindt M, Vigil OR, Taylor MJ, Collier AC, Marra CM, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I; CHARTER Group. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology.* 2010 Dec 7;75(23):2087-96.
 24. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, Calmy A, Chave JP, Giacobini E, Hirschel B, Du Pasquier RA. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010 Jun 1;24(9):1243-50.
 25. Harezlak J, Buchthal S, Taylor M, Schifitto G, Zhong J, Daar E, Alger J, Singer E, Campbell T, Yiannoutsos C, Cohen R, Navia B; HIV Neuroimaging Consortium. Persistence of HIV-associated cognitive impairment, inflammation, and neuronal injury in era of highly active antiretroviral treatment. *AIDS.* 2011 Mar 13;25(5):625-33.
 26. Moore DJ, Letendre SL, Morris S, Umlauf A, Deutsch R, Smith DM, Little S, Rooney A, Franklin DR, Gouaux B, Leblanc S, Rosario D, Fennema-Notestine C, Heaton RK, Ellis RJ, Atkinson JH, Grant I; CHARTER Group. Neurocognitive functioning in acute or early HIV infection. *J Neurovirol.* 2011 Feb;17(1):50-7.
 27. Michaels SH, Clark R, Kissinger P. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998;339:405-406.
 28. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998 Mar 26;338(13):853-60.
 29. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Sep;43(1):27-34.
 30. Price RW, Yiannoutsos CT, Clifford DB, Zaboriski L, Tselis A, Sidtis JJ, Cohen B, Hall CD, Erice A, Henry K. Neurological outcomes in late HIV infection: adverse impact of neurological impairment on survival and protective effect of antiviral therapy. AIDS Clinical Trial Group and Neurological AIDS Research Consortium study team. *AIDS.* 1999 Sep 10;13(13):1677-85.

31. d'Arminio MA, Duca PG, Vago L, Grassi MP, Moroni M. Decreasing incidence of CNS AIDS-defining events associated with antiretroviral therapy. *Neurology*. 2000 May 9; 54(9):1856-1859.
32. Maschke M, Kastrup O, Esser S, Ross B, Hengge U, Hufnagel A. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Sep;69(3):376-80.
33. McArthur JC, Haughey N, Gartner S, Conant K, Pardo C, Nath A, Sacktor N. Human immunodeficiency virus-associated dementia: an evolving disease. *J Neurovirol*. 2003 Apr;9(2):205-21. Review.
34. Portegies P, Solod L, Cinque P, Chaudhuri A, Begovac J, Everall I, Weber T, Bojar M, Martinez-Martin P, Kennedy PG. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol*. 2004 May;11(5):297-304.
35. Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, Walker AS, Dorrucci M, Sabin C, Phillips A, Porter K; CASCADE Collaboration. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol*. 2008 Feb;63(2):213-21.
36. Heaton R, Franklin D, Clifford D, Woods S, Rivera M, Vigil O; CHARTER Study Group. HIV-associated neurocognitive impairment remains prevalent in the era of combination ART: the CHARTER study. The 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 8-11 February 2009, Montreal, Canada. Abstract 154.
37. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, Leblanc S, Corkran SH, Duarte NA, Clifford DB, Woods SP, Collier AC, Marra CM, Morgello S, Mindt MR, Taylor MJ, Marcotte TD, Atkinson JH, Wolfson T, Gelman BB, McArthur JC, Simpson DM, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I; CHARTER Group; HNRC Group. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol* 2011. Feb;17(1):3-16.
38. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes OA, Grove J, Liu Y, Abdul-Majid KB, Gartner S, Sacktor N. Age, apolipoprotein E4, and the risk of HIV dementia: the Hawaii Aging with HIV Cohort. *J Neuroimmunol*. 2004 Dec;157(1-2):197-20.
39. Riedel D, Ghate M, Nene M, Paranjape R, Mehendale S, Bollinger R, Sacktor N, McArthur J, Nath A. Screening for human immunodeficiency virus (HIV) dementia in an HIV clade C-infected population in India. *J Neurovirol*. 2006 Feb;12(1):34-8.
40. Sacktor N, Nakasujja N, Skolasky R, Robertson K, Wong M, Musisi S, Ronald A, Katabira E. Antiretroviral therapy improves cognitive impairment in HIV+ individuals in sub-Saharan Africa. *Neurology*. 2006 Jul 25;67(2):311-4.
41. Singh D, Joska JA, Goodkin K, Lopez E, Myer L, Paul RH, John S, Sunpath H. Normative scores for a brief neuropsychological battery for the detection of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) among South Africans. *BMC Res Notes*. 2010 Jan 29;3:28.
42. Cysique LA, Letendre SL, Ake C, Jin H, Franklin DR, Gupta S, Shi C, Yu X, Wu Z, Abramson IS, Grant I, Heaton RK; HIV Neurobehavioral Research Center group. Incidence and nature of cognitive decline over 1 year among HIV-infected former plasma donors in China. *AIDS*. 2010 Apr 24;24(7):983-90.
43. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Prats A, Ferrer MJ, Negredo E, Garolera M, Clotet B. Recommended Earlier Initiation of ART Based on Nadir CD4 Cell Count as a Risk Factor for HIV-related Neurocognitive Impairment. The 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 25-28 February 2007, Los Angeles, CA. Abstract 383.
44. Muñoz-Moreno JA, Cherner M, Fumaz CR, Prats A, Ferrer MJ, Pérez-Álvarez N, Negredo E, Garolera M, Clotet B. Depression Symptoms May Influence in the Diagnosis of Neurocognitive Disorders in HIV Infection. The INS 2009 Mid-Year Meeting, 29 July - 1 August 2009, Helsinki, Finland - Tallinn, Estonia.

45. Muñoz-Moreno JA, Prats A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Negro E, González-García M, Olmedo L, Pérez-Álvarez N, Garolera M, Clotet B, and the NEU Study Group. Prevalence of HIV-Related Neurocognitive Complications in Catalonia: Results from a Cross-Sectional Multicenter Study. The 10th International Symposium on Neurovirology. 12-16 October 2010, Milan, Italy. Abstract P126.
46. Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew BJ. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999 Jul 9;13(10):1249-53.
47. Tozzi V, Balestra P, Galgani S, Narciso P, Ferri F, Sebastiani G, D'Amato C, Affricano C, Pigorini F, Pau FM, De Felici A, Benedetto A. Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1-associated neurocognitive impairment. *AIDS*. 1999 Oct 1;13(14):1889-97.
48. Deutsch R, Ellis RJ, McCutchan JA, Marcotte TD, Letendre S, Grant I; HNRC Group. AIDS-associated mild neurocognitive impairment is delayed in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001 Sep 28;15(14):1898-9.
49. Suarez S, Baril L, Stankoff B, Khellaf M, Dubois B, Lubetzki C, Bricaire F, Hauw JJ. Outcome of patients with HIV-1-related cognitive impairment on highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001 Jan 26;15(2):195-200.
50. Marra CM, Lockhart D, Zunt JR, Perrin M, Coombs RW, Collier AC. Changes in CSF and plasma HIV-1 RNA and cognition after starting potent antiretroviral therapy. *Neurology*. 2003 Apr 22;60(8):1388-90.
51. Sacktor N, Skolasky RL, Tarwater PM, McArthur JC, Selnes OA, Becker J, Cohen B, Visscher B, Miller EN; Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). Response to systemic HIV viral load suppression correlates with psychomotor speed performance. *Neurology* 2003 Aug 26;61(4):567-9.
52. McArthur JC, McDermott MP, McClernon D, St Hillaire C, Conant K, Marder K, Schifitto G, Selnes OA, Sacktor N, Stern Y, Albert SM, Kiebertz K, de Marcaida JA, Cohen B, Epstein LG. Attenuated central nervous system infection in advanced HIV/AIDS with combination antiretroviral therapy. *Arch Neurol*. 2004 Nov;61(11):1687-96.
53. McCutchan JA, Wu JW, Robertson K, Koletar SL, Ellis RJ, Cohn S, Taylor M, Woods S, Heaton R, Currier J, Williams PL. HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS*. 2007 May 31;21(9):1109-17.
54. Cysique LA, Vaida F, Letendre S, Gibson S, Cherner M, Woods SP, McCutchan JA, Heaton RK, Ellis RJ. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology* 2009 Aug 4;73(5):342-8.
55. Antinori A, Giancola ML, Grisetti S, Soldani F, Alba L, Liuzzi G, Amendola A, Capobianchi M, Tozzi V, Perno CF. Factors influencing virological response to antiretroviral drugs in cerebrospinal fluid of advanced HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2002 Sep 27;16(14):1867-76.
56. Baldewicz TT, Leserman J, Silva SG, Petitto JM, Golden RN, Perkins DO, Barroso J, Evans DL. 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.
57. Letendre SL, McCutchan JA, Childers ME, Woods SP, Lazzaretto D, Heaton RK, Grant I, Ellis RJ; HNRC Group. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Ann Neurol*. 2004 Sep;56(3):416-23.
58. Tozzi V, Balestra P, Serraino D, Bellagamba R, Corpolongo A, Piselli P, Lorenzini P, Visco-Comandini U, Vlassi C, Quartuccio ME, Giulianelli M, Noto P, Galgani S, Ippolito G, Antinori A, Narciso P. Neurocognitive impairment and survival in a cohort of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS Res Hum Retrov*. 2005 Aug;21(8):706-13.
59. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients. *Neurology*. 2006 May 9;66(50):1447-50.

60. Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, Letendre S, Evans S, Henry K, Ellis RJ, Rodriguez B, Coombs RW, Schifitto G, McArthur JC, Robertson K; AIDS Clinical Trials Group 736 Study Team. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS*. 2009 Jul 17;23(11):1359-66.
61. Clifford DB. Viral escape in cerebrospinal fluid--an achilles heel of HIV therapy? *J Infect Dis*. 2010 Dec 15;202(12):1768-9.
62. Becker JT, Lopez OL, Dew MA, Aizenstein HJ. Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. *AIDS*. 2004 Jan 1;18 Suppl 1:S11-8.
63. Cherner M, Ellis RJ, Lazzaretto D, Young C, Mindt MR, Atkinson JH, Grant I, Heaton RK; HIV Neurobehavioral Research Center Group. Effects of HIV-1 infection and aging on neurobehavioral functioning: preliminary findings. *AIDS*. 2004 Jan 1;18 Suppl 1:S27-34.
64. Ernst T, Chang L. Effect of aging on brain metabolism in antiretroviral-naive HIV patients. *AIDS*. 2004 Jan 1;18 Suppl 1:S61-7.
65. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, Castellon SA, Durvasula RS, Lam MN, Stefaniak M. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS*. 2004; 18 Suppl 1:S19-25.
66. Valcour VG, Shikuma CM, Watters MR, Sacktor NC. Cognitive impairment in older HIV-1-seropositive individuals: prevalence and potential mechanisms. *AIDS*. 2004; 18 Suppl 1:S79-86.
67. Valcour V, Paul R. HIV infection and dementia in older adults. *Clin Infect Dis*. 2006 May 15;42(10):1449-54.
68. Ettenhofer ML, Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula R, Ullman J, Lam M, Myers H, Wright MJ, Foley J. Aging, neurocognition, and medication adherence in HIV infection. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 Apr;17(4):281-90.
69. Hardy DJ, Vance DE. The neuropsychology of HIV/AIDS in older adults. *Neuropsychol Rev*. 2009 Jun;19(2):263-72. Review.
70. Ances BM, Vaida F, Yeh MJ, Liang CL, Buxton RB, Letendre S, McCutchan JA, Ellis RJ. HIV infection and aging independently affect brain function as measured by functional magnetic resonance imaging. *J Infect Dis*. 2010 Feb 1;201(3):336-40.
71. Clark US, Cohen RA. Brain dysfunction in the era of combination antiretroviral therapy: implications for the treatment of the aging population of HIV-infected individuals. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010 Aug; 11(8): 884-900. Review.
72. Morgan EE, Woods SP, Delano-Wood L, Bondi MW, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. Intraindividual variability in HIV infection: evidence for greater neurocognitive dispersion in older HIV seropositive adults. *Neuropsychology*. 2011 Sep;25(5):645-54.
73. Sacktor N, Skolasky RL, Cox C, Selnes O, Becker JT, Cohen B, Martin E, Miller EN; Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). Longitudinal psychomotor speed performance in human immunodeficiency virus-seropositive individuals: impact of age and serostatus. *J Neurovirol*. 2010 Oct;16(5):335-41.
74. Scott JC, Woods SP, Carey CL, Weber E, Bondi MW, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. Neurocognitive consequences of HIV infection in older adults: an evaluation of the "cortical" hypothesis. *AIDS Behav*. 2011 Aug;15(6):1187-96.
75. Towgood KJ, Pitkanen M, Kulasegaram R, Fradera A, Kumar A, Soni S, Sibtain NA, Reed L, Bradbeer C, Barker GJ, Kopelman MD. Mapping the brain in younger and older asymptomatic HIV-1 men: frontal volume changes in the absence of other cortical or diffusion tensor abnormalities. *Cortex*. 2012 Feb;48(2):230-41.

76. Weber E, Woods SP, Delano-Wood L, Bondi MW, Gilbert PE, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Program Group. An examination of the age-prospective memory paradox in HIV-infected adults. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011 Dec;33(10):1108-18.
77. Cysique LA, Murray JM, Dunbar M, Jeyakumar V, Brew BJ. A screening algorithm for HIV-associated neurocognitive disorders. *HIV Med*. 2010 Nov; 11(10): 642-9.
78. Letendre S, Ellis R, Deutsch R, Clifford D, Marra C, McCutchan A, Morgello S, Simpson D, Heaton R, Grant I, and the CHARTER Group. Correlates of Time-to-Loss-of-Viral-Response in CSF and Plasma in the CHARTER Cohort. 17th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections. 16-19 February 2010, San Francisco, CA, USA. Abstract 430.
79. Muñoz-Moreno JA, Pérez-Álvarez N, Letendre S, Cherner M, Fumaz CR, Prats A, Ferrer MJ, Negredo E, Garolera M, Clotet B. Predicting HIV-related Neurocognitive Dysfunction: the Relevance of Clinical Factors. The 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 16-19 February 2010, San Francisco, CA. Abstract 416.
80. Vazquez-Justo E, Rodríguez Alvarez M, Carro Ramos J. Neuropsychological performance in HIV/AIDS intravenous drug users. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003 Sep;25(6):852-65.
81. Burdo TH, Katner SN, Taffe MA, Fox HS. Neuroimmunity, drugs of abuse, and neuroAIDS. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006 Mar;1(1):41-9. Review.
82. Durvasula RS, Hinkin CH. Neuropsychological Dysfunction among HIV Infected Drug Abusers. *Am J Infect Dis*. 2006;2(2):67-73.
83. Applebaum AJ, Reilly LC, Gonzalez JS, Richardson MA, Leveroni CL, Safren SA. The impact of neuropsychological functioning on adherence to HAART in HIV-infected substance abuse patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2009 Jun;23(6):455-62.
84. Martin-Thormeyer EM, Paul RH. Drug abuse and hepatitis C infection as comorbid features of HIV associated neurocognitive disorder: neurocognitive and neuroimaging features. *Neuropsychol Rev*. 2009 Jun;19(2):215-31.
85. Byrd DA, Fellows RP, Morgello S, Franklin D, Heaton RK, Deutsch R, Atkinson JH, Clifford DB, Collier AC, Marra CM, Gelman B, McCutchan JA, Duarte NA, Simpson DM, McArthur J, Grant I; CHARTER Group. Neurocognitive impact of substance use in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Oct 1; 58(2): 154-62.
86. Purohit V, Rapaka R, Shurtleff D. Drugs of abuse, dopamine, and HIV-associated neurocognitive disorders/HIV-associated dementia. *Mol Neurobiol*. 2011 Aug;44(1):102-10. Review.
87. Becker JT, Kingsley L, Mullen J, Cohen B, Martin E, Miller EN, Ragin A, Sacktor N, Selnes OA, Visscher BR; Multicenter AIDS Cohort Study. Vascular risk factors, HIV serostatus, and cognitive dysfunction in gay and bisexual men. *Neurology*. 2009 Oct 20; 73(16): 1292-9.
88. Foley J, Ettenhofer M, Wright MJ, Siddiqi I, Choi M, Thames AD, Mason K, Castellon S, Hinkin CH. Neurocognitive functioning in HIV-1 infection: effects of cerebrovascular risk factors and age. *Clin Neuropsychol*. 2010 Feb;24(2):265-85.
89. Wright EJ, Grund B, Robertson K, Brew BJ, Roediger M, Bain MP, Drummond F, Vjecha MJ, Hoy J, Miller C, Penalva de Oliveira AC, Pumpradit W, Shlay JC, El-Sadr W, Price RW; INSIGHT SMART Study Group. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology*. 2010 Sep 7;75(10):864-73.
90. Ryan EL, Morgello S, Isaacs K, Naseer M, Gerits P; Manhattan HIV Brain Bank. Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV. *Neurology*. 2004 Mar 23;62(6):957-62.
91. Von Giesen HJ, Heintges T, Abbasi-Boroudjeni N, Kücüköylü S, Köller H, Haslinger BA, Oette M, Arendt G. Psychomotor slowing in hepatitis C and HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Feb 1;35(2):131-7.

92. Clifford DB, Evans SR, Yang Y, Gulick RM. The neuropsychological and neurological impact of hepatitis C virus co-infection in HIV-infected subjects. *AIDS*. 2005 Oct;19 Suppl 3:S64-71.
93. Fleming CA, Tumilty S, Murray JE, Nunes D. Challenges in the treatment of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: need for team care. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 15;40 Suppl 5:S349-54.
94. Hilsabeck RC, Castellon SA, Hinkin CH. Neuropsychological aspects of coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2005 Jul 1;41 Suppl 1:S38-44. Review.
95. Perry W, Carlson MD, Barakat F, Hilsabeck RC, Schiehser DM, Mathews C, Hassanein TI. Neuropsychological test performance in patients co-infected with hepatitis C virus and HIV. *AIDS*. 2005 Oct;19 Suppl 3:S79-84.
96. Richardson JL, Nowicki M, Danley K, Martin EM, Cohen MH, Gonzalez R, Vassileva J, Levine AM. Neuropsychological functioning in a cohort of HIV- and hepatitis C virus-infected women. *AIDS*. 2005 Oct 14;19(15):1659-67.
97. Parsons TD, Tucker KA, Hall CD, Robertson WT, Eron JJ, Fried MW, Robertson KR. Neurocognitive functioning and HAART in HIV and hepatitis C virus co-infection. *AIDS*. 2006 Aug 1;20(12):1591-5.
98. Soogoor M, Lynn HS, Donfield SM, Gomperts E, Bell TS, Daar ES; Hemophilia Growth and Development Study. Hepatitis C virus infection and neurocognitive function. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1482-5.
99. Letendre S, Paulino AD, Rockenstein E, Adame A, Crews L, Cherner M, Heaton R, Ellis R, Everall IP, Grant I, Masliah E; HIV Neurobehavioral Research Center Group. Pathogenesis of hepatitis C virus coinfection in the brains of patients infected with HIV. *J Infect Dis*. 2007 Aug 1;196(3):361-70.
100. Thein H, Maruff P, Krahn M, Kaldor J, Koorey Dj, Brew B, Dore G. Cognitive function, mood and health-related quality of life in hepatitis C virus (HCV)-monoinfected and HIV/HCV-coinfected individuals commencing HCV treatment. *HIV Med*. 2007 Apr;8(3):192-202.
101. Hinkin CH, Castellon SA, Levine AJ, Barclay TR, Singer EJ. Neurocognition in individuals co-infected with HIV and hepatitis C. *J Addict Dis*. 2008;27(2):11-7.
102. Thiyagarajan A, Garvey LJ, Pflugrad H, Maruff P, Scullard G, Main J, Taylor-Robinson S, Winston A. Cerebral function tests reveal differences in HIV-infected subjects with and without chronic HCV co-infection. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Oct;16(10):1579-84.
103. Winston A, Garvey L, Scotney E, Yerrakalva D, Allsop JM, Thomson EC, Grover VP, Main J, Cox JI, Wylezinska M, Taylor-Robinson SD. Does acute hepatitis C infection affect the central nervous system in HIV-1 infected individuals? *J Viral Hepat*. 2010 Jun;17(6):419-26.
104. Cohen RA, de la Monte S, Gongvatana A, Ombao H, Gonzalez B, Devlin KN, Navia B, Tashima KT. Plasma cytokine concentrations associated with HIV/hepatitis C coinfection are related to attention, executive and psychomotor functioning. *J Neuroimmunol*. 2011 Apr;233(1-2):204-10.
105. Valcour V, Yee P, Williams AE, Shiramizu B, Watters M, Selnes O, Paul R, Shikuma C, Sacktor N. Lowest ever CD4 lymphocyte count (CD4 nadir) as a predictor of current cognitive and neurological status in human immunodeficiency virus type 1 infection: the Hawaii Aging with HIV Cohort. *J Neurovirol*. 2006 Oct;12(5):387-91.
106. Grant I, Atkinson JH, Hesselink JR, Kennedy CJ, Richman DD, Spector SA, McCutchan JA. Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. Studies with neuropsychologic testing and magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med*. 1987 Dec;107(6):828-36.
107. Diederich N, Ackermann R, Jürgens R, Ortseifen M, Thun F, Schneider M, Vukadinovic I. Early involvement of the nervous system by human immune deficiency virus (HIV). A study of 79 patients. *Eur Neurol*. 1988;28(2):93-103.

108. Price RW, Brew B, Sidtis J, Rosenblum M, Scheck AC, Cleary P. The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science*. 1988 Feb 5;239(4840):586-92. Review.
109. Resnick L, Berger JR, Shapshak P, Tourtellotte WW. Early penetration of the blood-brain-barrier by HIV. *Neurology*. 1988 Jan;38(1):9-14.
110. An SF, Groves M, Gray F, Scaravilli F. Early entry and widespread cellular involvement of HIV-1 DNA in brains of HIV-1 positive asymptomatic individuals. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999 Nov;58(11):1156-62.
111. Epstein LG, Gelbard HA. HIV-1-induced neuronal injury in the developing brain. *J Leukoc Biol*. 1999 Apr;65(4):453-7. Review.
112. Rausch DM, Davis MR. HIV in the CNS: pathogenic relationships to systemic HIV disease and other CNS diseases. *J Neurovirol*. 2001 Apr;7(2):85-96. Review.
113. Annunziata P. Blood-brain barrier changes during invasion of the central nervous system by HIV-1. Old and new insights into the mechanism. *J Neurol*. 2003 Aug;250(8):901-6. Review.
114. Berger JR, Avison M. The blood brain barrier in HIV infection. *Front Biosci*. 2004 Sep 1;9:2680-5. Review.
115. Toborek M, Lee YW, Flora G, Pu H, Andrés IE, Wylegala E, Hennig B, Nath A. Mechanisms of the blood-brain barrier disruption in HIV-1 infection. *Cell Mol Neurobiol*. 2005 Feb;25(1):181-99. Review.
116. Eugenin EA, Clements JE, Zink MC, Berman JW. Human immunodeficiency virus infection of human astrocytes disrupts blood-brain barrier integrity by a gap junction-dependent mechanism. *J Neurosci*. 2011 Jun 29;31(26):9456-65.
117. Persidsky Y, Gendelman HE. Mononuclear phagocyte immunity and the neuropathogenesis of HIV-1 infection. *J Leukoc Biol*. 2003 Nov;74(5):691-701. Review.
118. González-Scarano F, Martín-García J. The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol*. 2005 Jan;5(1):69-81. Review.
119. 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 Aug;111(2):194-213. Review.
120. Wiley CA, Soontornniyomkij V, Radhakrishnan L, Masliah E, Mellors J, Hermann SA, Dailey P, Achim CL. Distribution of brain HIV load in AIDS. *Brain Pathol*. 1998 Apr;8(2):277-84.
121. Shapshak P, Segal DM, Crandall KA, Fujimura RK, Zhang BT, Xin KQ, Okuda K, Petit CK, Eisdorfer C, Goodkin K. Independent evolution of HIV type 1 in different brain regions. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999 Jun 10;15(9):811-20.
122. Berger JR, Nath A, Greenberg RN, Andersen AH, Greene RA, Bogner A, Avison MJ. Cerebrovascular changes in the basal ganglia with HIV dementia. *Neurology*. 2000 Feb 22;54(4):921-6.
123. 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. Review.
124. Gongvatana A, Schweinsburg BC, Taylor MJ, Theilmann RJ, Letendre SL, Alhassoon OM, Jacobus J, Woods SP, Jernigan TL, Ellis RJ, Frank LR, Grant I; Charter Group. White matter tract injury and cognitive impairment in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Neurovirol*. 2009 Apr;15(2):187-95.
125. Cohen RA, Harezlak J, Gongvatana A, Buchthal S, Schifitto G, Clark U, Paul R, Taylor M, Thompson P, Tate D, Alger J, Brown M, Zhong J, Campbell T, Singer E, Daar E, McMahon D, Tso Y, Yiannoutsos

- CT, Navia B; HIV Neuroimaging Consortium. Cerebral metabolite abnormalities in human immunodeficiency virus are associated with cortical and subcortical volumes. *J Neurovirol.* 2010 Nov;16(6):435-44.
126. Harezlak J, Buchthal S, Taylor M, Schifitto G, Zhong J, Daar E, Alger J, Singer E, Campbell T, Yiannoutsos C, Cohen R, Navia B; HIV Neuroimaging Consortium. Persistence of HIV-associated cognitive impairment, inflammation, and neuronal injury in era of highly active antiretroviral treatment. *AIDS.* 2011 Mar 13;25(5):625-33.
127. Jernigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Taylor MJ, Theilmann RJ, Julaton MD, Notestine RJ, Wolfson T, Letendre SL, Ellis RJ, Heaton RK, Gamst AC, Franklin DR Jr, Clifford DB, Collier AC, Gelman BB, Marra C, McArthur JC, McCutchan JA, Morgello S, Simpson DM, Grant I; CHARTER Group. Clinical factors related to brain structure in HIV: the CHARTER study. *J Neurovirol.* 2011 Jun;17(3):248-57.
128. Kúper M, Rabe K, Esser S, Gizewski ER, Husstedt IW, Maschke M, Obermann M. Structural gray and white matter changes in patients with HIV. *J Neurol.* 2011 Jun;258(6):1066-75.
129. Nath A. Changing pattern and pathophysiology of cognitive dysfunction with HIV infection in the era of antiretroviral therapy. *J Neurovirol.* 2011 Feb;17(1):1-2.
130. Towgood KJ, Pitkanen M, Kulasegaram R, Fradera A, Kumar A, Soni S, Sibtain NA, Reed L, Bradbeer C, Barker GJ, Kopelman MD. Mapping the brain in younger and older asymptomatic HIV-1 men: frontal volume changes in the absence of other cortical or diffusion tensor abnormalities. *Cortex.* 2012 Feb;48(2):230-41.
131. Valcour V, Sithinamsuwan P, Letendre S, Ances B. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2011 Mar; 8(1): 54-61. Review.
132. Cysique LA, Maruff P, Bain MP, Wright E, Brew BJ. HIV and age do not substantially interact in HIV-associated neurocognitive impairment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011 Fall;23(1):83-9.
133. Malaspina L, Woods SP, Moore DJ, Depp C, Letendre SL, Jeste D, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Programs (HNRP) Group. Successful cognitive aging in persons living with HIV infection. *J Neurovirol.* 2011 Feb;17(1):110-9.
134. Vance DE, McGuinness T, Musgrove K, Orel NA, Fazeli PL. Successful aging and the epidemiology of HIV. *Clin Interv Aging.* 2011;6:181-92.
135. Satz P, Morgenstern H, Miller EN, Selnes OA, McArthur JC, Cohen BA, Wesch J, Becker JT, Jacobson L, D'Elia LF, et al. Low education as a possible risk factor for cognitive abnormalities in HIV-1: findings from the multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993 May;6(5):503-11.
136. Starace F, Baldassarre C, Biancolilli V, Fea M, Serpelloni G, Bartoli L, Maj M. Early neuropsychological impairment in HIV-seropositive intravenous drug users: evidence from the Italian Multicentre Neuropsychological HIV Study. *Acta Psychiatr Scand.* 1998 Feb;97(2):132-8.
137. Stern Y, McDermott MP, Albert S, Palumbo D, Selnes OA, McArthur J, Sacktor N, Schifitto G, Kieburtz K, Epstein L, Marder KS; Dana Consortium on the Therapy of HIV-Dementia and Related Cognitive Disorders. Factors associated with incident human immunodeficiency virus-dementia. *Arch Neurol.* 2001 Mar;58(3):473-9.
138. Margolin A, Avants SK, Warburton LA, Hawkins KA. Factors affecting cognitive functioning in a sample of human immunodeficiency virus-positive injection drug users. *AIDS Patient Care STDS.* 2002 Jun;16(6):255-67.
139. Wojna V, Skolasky RL, Hechavarría R, Mayo R, Selnes O, McArthur JC, Meléndez LM, Maldonado E, Zorrilla CD, García H, Kraiselburd E, Nath A. Prevalence of human immunodeficiency virus-associated cognitive impairment in a group of Hispanic women at risk for neurological impairment. *J Neurovirol.* 2006 Oct; 12(5):356-64.

140. Nieves DM, Plaud M, Wojna V, Skolasky R, Meléndez LM. Characterization of peripheral blood human immunodeficiency virus isolates from Hispanic women with cognitive impairment. *J Neurovirol*. 2007 Aug;13(4):315-27.
141. Maki PM, Cohen MH, Weber K, Little DM, Fornelli D, Rubin LH, Perschler P, Gould F, Martin E. Impairments in memory and hippocampal function in HIV-positive vs HIV-negative women: a preliminary study. *Neurology*. 2009 May 12;72(19):1661-8.
142. Martin E, Gonzalez R, Vassileva J, Maki P. HIV+ men and women show different performance patterns on procedural learning tasks. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011 Jan;33(1):112-20.
143. Maki PM, Martin-Thormeyer E. HIV, cognition and women. *Neuropsychol Rev*. 2009 Jun;19(2):204-14.
144. Vance DE, Struzick TC. Addressing risk factors of cognitive impairment in adults aging with HIV: a social work model. *J Gerontol Soc Work*. 2007;49(4):51-77. Review.
145. Vance DE. Implications of positive and negative neuroplasticity on cognition in HIV. *Med Sci Monit*. 2010 Apr;16(4):HY3-5.
146. Woods SP, Weber E, Weisz BM, Twamley EW, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Programs Group. Prospective memory deficits are associated with unemployment in persons living with HIV infection. *Rehabil Psychol*. 2011 Feb;56(1):77-84.
147. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006 Apr-Jun;20(2):112-7. Review.
148. Pernecky R, Drzezga A, Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Granert O, Förstl H, Kurz A, Häussermann P. Activities of daily living, cerebral glucose metabolism, and cognitive reserve in Lewy body and Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(5):475-81.
149. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009 Aug;47(10):2015-28.
150. Stern RA, Silva SG, Chaisson N, Evans DL. Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection. *Arch Neurol* 1996 Feb;53(2):148-53.
151. Basso MR, Bornstein RA. Estimated premorbid intelligence mediates neurobehavioral change in individuals infected with HIV across 12 months. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2000 Apr;22(2):208-18.
152. Pereda M, Ayuso-Mateos JL, Gv̄mez Del Barrio A, Echevarria S, Farinas MC, García Palomo D, González Macías J, Vázquez-Barquero JL. Factors associated with neuropsychological performance in HIV-seropositive subjects without AIDS. *Psychol Med*. 2000 Jan;30(1):205-17.
153. Morgan EE, Woods SP, Smith C, Weber E, Scott JC, Grant I; The HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. Lower Cognitive Reserve Among Individuals with Syndromic HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND). *AIDS Behav*. 2012 (in press).
154. Vázquez-Justo E, Rodríguez Álvarez M, Carro Ramos J. Neuropsychological performance in HIV/AIDS intravenous drug users. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003 Sep;25(6):852-65.
155. Burdo TH, Katner SN, Taffe MA, Fox HS. Neuroimmunity, drugs of abuse, and neuroAIDS. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006 Mar;1(1):41-9. Review.
156. Durvasula RS, Hinkin CH. Neuropsychological Dysfunction among HIV Infected Drug Abusers. *Am J Infect Dis*. 2006;2(2):67-73.
157. Cadet JL, Krasnova IN. Interactions of HIV and methamphetamine: cellular and molecular mechanisms of toxicity potentiation. *Neurotox Res*. 2007 Oct;12(3):181-204. Review.

158. Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Aug 15;45(5):545-54.
159. Venkatesan A, Nath A, Ming GL, Song H. Adult hippocampal neurogenesis: regulation by HIV and drugs of abuse. *Cell Mol Life Sci*. 2007 Aug;64(16):2120-32. Review.
160. Chang L, Wang GJ, Volkow ND, Ernst T, Telang F, Logan J, Fowler JS. Decreased brain dopamine transporters are related to cognitive deficits in HIV patients with or without cocaine abuse. *Neuroimage*. 2008 Aug 15;42(2):869-78.
161. Waldrop-Valverde D, Jones DL, Weiss S, Kumar M, Metsch L. The effects of low literacy and cognitive impairment on medication adherence in HIV-positive injecting drug users. *AIDS Care* 2008. Nov;20(10):1202-10.
162. Martin-Thormeyer EM, Paul RH. Drug abuse and hepatitis C infection as comorbid features of HIV associated neurocognitive disorder: neurocognitive and neuroimaging features. *Neuropsychol Rev*. 2009 Jun;19(2):215-31.
163. Norman LR, Basso M, Kumar A, Malow R. Neuropsychological consequences of HIV and substance abuse: a literature review and implications for treatment and future research. *Curr Drug Abuse Rev*. 2009;2(2):143-56.
164. Anand P, Springer SA, Copenhaver MM, Altice FL. Neurocognitive impairment and HIV risk factors: a reciprocal relationship. *AIDS Behav*. 2010 Dec;14(6):1213-26.
165. Iudicello JE, Woods SP, Vigil O, Scott JC, Cherner M, Heaton RK, Atkinson JH, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. Longer term improvement in neurocognitive functioning and affective distress among methamphetamine users who achieve stable abstinence. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010 Aug;32(7):704-18.
166. Byrd DA, Fellows RP, Morgello S, Franklin D, Heaton RK, Deutsch R, Atkinson JH, Clifford DB, Collier AC, Marra CM, Gelman B, McCutchan JA, Duarte NA, Simpson DM, McArthur J, Grant I; CHARTER Group. Neurocognitive impact of substance use in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 Oct 1;58(2): 154-62.
167. Purohit V, Rapaka R, Shurtleff D. Drugs of abuse, dopamine, and HIV-associated neurocognitive disorders/HIV-associated dementia. *Mol Neurobiol*. 2011 Aug;44(1):102-10. Review.
168. Valcour V, Shiramizu B, Shikuma C. Frequency of apolipoprotein E4 among older compared with younger HIV patients: support for detrimental effect of E4 on survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Oct 14;105(41):E66; author reply E67-8.
169. Corder EH, Robertson K, Lannfelt L, Bogdanovic N, Eggertsen G, Wilkins J, Hall C. HIV-infected subjects with the E4 allele for APOE have excess dementia and peripheral neuropathy. *Nat Med*. 1998 Oct;4(10):1182-4.
170. Corder EH, Paganelli R, Giunta S, Franceschi C. Differential course of HIV-1 infection and APOE polymorphism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Nov 18; 105(46):E87.
171. Pomara N, Belzer K, Sidtis JJ. Deleterious CNS effects of the APOE epsilon4 allele in individuals with HIV-1 infection may be age-dependent. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008. Oct 14;105(41):E65; author reply E67-8.
172. Valcour VG, Sacktor NC, Paul RH, Watters MR, Selnes OA, Shiramizu BT, Williams AE, Shikuma CM. Insulin resistance is associated with cognition among HIV-1-infected patients: the Hawaii Aging With HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Dec 1;43(4):405-10.
173. McCutchan JA, Marquie-Beck JA, Fitzsimons CA, Letendre SL, Ellis RJ, Heaton RK, Wolfson T, Rosario D, Alexander TJ, Marra C, Ances BM, Grant I; CHARTER Group. Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive disorder. *Neurology*. 2012 Feb 14;78(7):485-92.

174. Thein HH, Maruff P, Krahn MD, Kaldor JM, Koorey DJ, Brew BJ, Dore GJ. Improved cognitive function as a consequence of hepatitis C virus treatment. *HIV Med.* 2007 Nov;8(8):520-8.
175. Vigil O, Posada C, Woods SP, Atkinson JH, Heaton RK, Perry W, Hassanein TI, Grant I, Letendre SL; HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. Impairments in fine-motor coordination and speed of information processing predict declines in everyday functioning in hepatitis C infection. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2008 Oct;30(7):805-15.
176. Huckans M, Seelye A, Parcel T, Mull L, Woodhouse J, Bjornson D, Fuller BE, Loftis JM, Morasco BJ, Sasaki AW, Storzbach D, Hauser P. The cognitive effects of hepatitis C in the presence and absence of a history of substance use disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009 Jan;15(1):69-82.
177. Muñoz-Moreno, JA; Fumaz, CR; Prats, A; Ferrer, MJ; Negredo, E; Moltó, J; López-Blázquez, R; Gómez, G; Garolera, M; Clotet, B. Differences in Neuropsychological Functioning between HIV+ and HIV+/HCV+ Infected Patients. The 3rd IAS Conference on Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, 24-27 July 2005. Abstract TuPe1.1C35.
178. McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H, Miller EN, Cohen BA, Becker JT, Graham NM, McArthur JH, Selnes OA, Jacobson LP. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology.* 1993 Nov;43(11):2245-52.
179. Qureshi AI, Hanson DL, Jones JL, Janssen RS. Estimation of the temporal probability of human immunodeficiency virus (HIV) dementia after risk stratification for HIV-infected persons. *Neurology.* 1998 Feb;50(2):392-7.
180. Wilkie FL, Goodkin K, Eisdorfer C, Feaster D, Morgan R, Fletcher MA, Blaney N, Baum M, Szapocznik J. Mild cognitive impairment and risk of mortality in HIV-1 infection. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998;10(2):125-32.
181. Wachtman LM, Skolasky RL, Tarwater PM, Esposito D, Schifitto G, Marder K, McDermott MP, Cohen BA, Nath A, Sacktor N, Epstein LG, Mankowski JL, McArthur JC. Platelet decline: an avenue for investigation into the pathogenesis of human immunodeficiency virus -associated dementia. *Arch Neurol.* 2007 Sep;64(9):1264-72.
182. Beach RS, Morgan R, Wilkie F, Mantero-Atienza E, Blaney N, Shor-Posner G, Lu Y, Eisdorfer C, Baum MK. Plasma vitamin B12 level as a potential cofactor in studies of human immunodeficiency virus type 1-related cognitive changes. *Arch Neurol.* 1992 May;49(5):501-6.
183. Herzlich BC, Schiano TD. Reversal of apparent AIDS dementia complex following treatment with vitamin B12. *J Intern Med.* 1993 Jun;233(6):495-7.
184. Shor-Posner G, Morgan R, Wilkie F, Eisdorfer C, Baum MK. Plasma cobalamin levels affect information processing speed in a longitudinal study of HIV-1 disease. *Arch Neurol.* 1995 Feb;52(2):195-8.
185. Marder K, Stern Y, Malouf R, Tang MX, Bell K, Dooneief G, el-Sadr W, Goldstein S, Gorman J, Richards M, et al. Neurologic and neuropsychological manifestations of human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users without acquired immunodeficiency syndrome. Relationship to head injury. *Arch Neurol.* 1992 Nov;49(11):1169-75.
186. Ellis RJ, Deutsch R, Heaton RK, Marcotte TD, McCutchan JA, Nelson JA, Abramson I, Thal LJ, Atkinson JH, Wallace MR, Grant I. Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. *Arch Neurol.* 1997;54:416-24.
187. Maschke M, Kastrup O, Esser S, Ross B, Hengge U, Hufnagel A. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Sep;69(3):376-80.
188. Marcotte TD, Deutsch R, McCutchan JA, Moore DJ, Letendre S, Ellis RJ, Wallace MR, Heaton RK, Grant I; San Diego HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. Prediction of incident

- neurocognitive impairment by plasma HIV RNA and CD4 levels early after HIV seroconversion. *Arch Neurol.* 2003 Oct;60(10):1406-12.
189. Vitiello B, Goodkin K, Ashtana D, Shapshak P, Atkinson JH, Heseltine PN, Eaton E, Heaton R, Lyman WD. HIV-1 RNA concentration and cognitive performance in a cohort of HIV-positive people. *AIDS.* 2007 Jul 11;21(11):1415-22.
190. Ellis RJ, Gamst AC, Capparelli E, Spector SA, Hsia K, Wolfson T, Abramson I, Grant I, McCutchan JA. Cerebrospinal fluid HIV RNA originates from both local CNS and systemic sources. *Neurology.* 2000 Feb 22;54(4):927-36.
191. Ellis RJ, Moore DJ, Childers ME, Letendre S, McCutchan JA, Wolfson T, Spector SA, Hsia K, Heaton RK, Grant I. Progression to neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus infection predicted by elevated cerebrospinal fluid levels of human immunodeficiency virus RNA. *Arch Neurol.* 2002 Jun;59(6):923-8.
192. McArthur JC, McClermon DR, Cronin MF, Nance-Sproson TE, Saah AJ, St Clair M, Lanier ER. Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. *Ann Neurol.* 1997 Nov;42(5):689-98.
193. Reger MA, Martin DJ, Cole SL, Strauss G. The relationship between plasma viral load and neuropsychological functioning in HIV-1 infection. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005 Mar;20(2):137-43.
194. Price RW, Epstein LG, Becker JT, Cinque P, Gisslen M, Pulliam L, McArthur JC. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. *Neurology.* 2007 Oct 30;69(18):1781-8. Review.
195. Sacktor N, Nakasujja N, Skolasky RL, Rezapour M, Robertson K, Musisi S, Katabira E, Ronald A, Clifford DB, Laeyendecker O, Quinn TC. HIV subtype D is associated with dementia, compared with subtype A, in immunosuppressed individuals at risk of cognitive impairment in Kampala, Uganda. *Clin Infect Dis.* 2009 Sep 1;49(5):780-6.
196. Senkaali D, Muwonge R, Morgan D, Yirrell D, Whitworth J, Kaleebu P. The relationship between HIV type 1 disease progression and V3 serotype in a rural Ugandan cohort. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004 Sep;20(9):932-7.
197. Kaleebu P, French N, Mahe C, Yirrell D, Watera C, Lyagoba F, Nakiyingi J, Rutebemberwa A, Morgan D, Weber J, Gilks C, Whitworth J. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 envelope subtypes A and D on disease progression in a large cohort of HIV-1-positive persons in Uganda. *J Infect Dis.* 2002 May 1;185(9):1244-50.
198. Boivin MJ, Ruel TD, Boal HE, Bangirana P, Cao H, Eller LA, Charlebois E, Havlir DV, Kanya MR, Achan J, Akello C, Wong JK. HIV-subtype A is associated with poorer neuropsychological performance compared with subtype D in antiretroviral therapy-naive Ugandan children. *AIDS.* 2010 May 15;24(8):1163-70.
199. Dunfee RL, Thomas ER, Gorry PR, Wang J, Taylor J, Kunstman K, Wolinsky SM, Gabuzda D. The HIV Env variant N283 enhances macrophage tropism and is associated with brain infection and dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Oct 10;103(41):15160-5.
200. Dunfee RL, Thomas ER, Wang J, Kunstman K, Wolinsky SM, Gabuzda D. Loss of the N-linked glycosylation site at position 386 in the HIV envelope V4 region enhances macrophage tropism and is associated with dementia. *Virology.* 2007 Oct 10;367(1):222-34.
201. Spudich SS, Huang W, Nilsson AC, Petropoulos CJ, Liegler TJ, Whitcomb JM, Price RW. HIV-1 chemokine coreceptor utilization in paired cerebrospinal fluid and plasma samples: a survey of subjects with viremia. *J Infect Dis.* 2005 Mar 15;191(6):890-8.
202. Selnes OA. Neurocognitive aspects of medication adherence in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31 Suppl 3:S132-5.

203. Applebaum AJ, Reilly LC, Gonzalez JS, Richardson MA, Leveroni CL, Safren SA. The impact of neuropsychological functioning on adherence to HAART in HIV-infected substance abuse patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2009 Jun;23(6):455-62.
204. Woods SP, Dawson MS, Weber E, Gibson S, Grant I, Atkinson JH; HIV NEUROBEHAVIORAL RESEARCH CENTER GROUP. Timing is everything: antiretroviral nonadherence is associated with impairment in time-based prospective memory. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009 Jan;15(1):42-52.
205. Waldrop-Valverde D, Jones DL, Gould F, Kumar M, Ownby RL. Neurocognition, health-related reading literacy, and numeracy in medication management for HIV infection. *AIDS Patient Care STDS*. 2010 Aug;24(8):477-84.
206. Brew BJ. Benefit or toxicity from neurologically targeted antiretroviral therapy? *Clin Infect Dis*. 2010 Mar 15;50(6):930-2.
207. Liner KJ 2nd, Ro MJ, Robertson KR. HIV, antiretroviral therapies, and the brain. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010 May;7(2):85-91. Review.
208. Childers ME, Woods SP, Letendre S, McCutchan JA, Rosario D, Grant I, Mindt MR, Ellis RJ; San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. Cognitive functioning during highly active antiretroviral therapy interruption in human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Neurovirol*. 2008 Nov;14(6):550-7.
209. Robertson KR, Su Z, Margolis DM, Krambrink A, Havlir DV, Evans S, Skiest DJ; A5170 Study Team. Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology*. 2010 Apr 20;74(16):1260-6.
210. Venkataramana A, Pardo CA, McArthur JC, Kerr DA, Irani DN, Griffin JW, Burger P, Reich DS, Calabresi PA, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. *Neurology*. 2006 Aug 8;67(3):383-8.
211. Gonzalez-Duarte A, Sullivan S, Sips GJ, Naidich T, Kleinman G, Murray J, Morgello S, Germano I, Mullen M, Simpson D. Inflammatory pseudotumor associated with HIV, JCV, and immune reconstitution syndrome. *Neurology*. 2009 Jan 20;72(3):289-90.
212. McCombe JA, Auer RN, Maingat FG, Houston S, Gill MJ, Power C. Neurologic immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV/AIDS: outcome and epidemiology. *Neurology*. 2009 Mar 3;72(9):835-41.
213. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology*. 2009 Apr 28;72(17):1458-64.
214. Ances BM, Clifford DB. HIV-associated neurocognitive disorders and the impact of combination antiretroviral therapies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008 Nov;8(6):455-61.
215. Boissé L, Gill MJ, Power C. HIV infection of the central nervous system: clinical features and neuropathogenesis. *Neurol Clin*. 2008 Aug;26(3):799-819. Review.
216. Koopmans PP, Ellis R, Best BM, Letendre S. Should antiretroviral therapy for HIV infection be tailored for intracerebral penetration? *Neth J Med*. 2009 Jun;67(6):206-11. Review.
217. Nath A, Sacktor N. Influence of highly active antiretroviral therapy on persistence of HIV in the central nervous system. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(4):358-61.
218. Brew BJ, Letendre SL. Biomarkers of HIV related central nervous system disease. *Int Rev Psychiatry*. 2008 Feb;20(1):73-88. Review.
219. Clifford DB, Fagan AM, Holtzman DM, Morris JC, Teshome M, Shah AR, Kauwe JS. CSF biomarkers of Alzheimer disease in HIV-associated neurologic disease. *Neurology*. 2009 Dec 8;73(23):1982-7.
220. Cohen RA, Gongvatana A. HIV-associated brain dysfunction in the era of HAART: reasons for hope, but continued concern. *Neurology*. 2009 Aug 4;73(5):338-9.

221. Wright EJ, Grund B, Robertson K, Brew BJ, Roediger M, Bain MP, Drummond F, Vjecha MJ, Hoy J, Miller C, Penalva de Oliveira AC, Pumpradi W, Shlay JC, El-Sadr W, Price RW; INSIGHT SMART Study Group. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology*. 2010 Sep 7;75(10):864-73.
222. Gisslén M, Hagberg L, Rosengren L, Brew BJ, Cinque P, Spudich S, Price RW. Defining and evaluating HIV-related neurodegenerative disease and its treatment targets: a combinatorial approach to use of cerebrospinal fluid molecular biomarkers. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2007 Mar;2(1):112-9.
223. Butters N, Grant I, Haxby J, Judd LL, Martin A, McClelland J, Pequegnat W, Schacter D, Stover E. Assessment of AIDS-related cognitive changes: recommendations of the NIMH Workshop on Neuropsychological Assessment Approaches. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1990 Dec;12(6):963-78. Review.
224. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology*. 1991 Jun;41(6):778-85. Review.
225. Von Giesen HJ, Antke C, Hefter H, Wenserski F, Seitz RJ, Arendt G. Potential time course of human immunodeficiency virus type 1-associated minor motor deficits: electrophysiologic and positron emission tomography findings. *Arch Neurol*. 2000 Nov;57(11):1601-7.
226. Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, Hansen LA. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS*. 2000 Jan 7;14(1):69-74.
227. Cherner M, Masliah E, Ellis RJ, Marcotte TD, Moore DJ, Grant I, Heaton RK. Neurocognitive dysfunction predicts postmortem findings of HIV encephalitis. *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1563-7.
228. Cherner M, Cysique L, Heaton RK, Marcotte TD, Ellis RJ, Masliah E, Grant I; HNRC Group. Neuropathologic confirmation of definitional criteria for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol*. 2007;13(1):23-8.
229. Muñoz-Moreno JA. Neurocognitive and Motor Disorders in HIV Infection. Assessment and Interventions. In: Valerie N. Plishe, Editor. *Research Focus on Cognitive Disorders*. Hauppauge, New York: Nova Science Publishers, Inc; 2007.
230. Darby D, Maruff P, Collie A, McStephen M. Mild cognitive impairment can be detected by multiple assessments in a single day. *Neurology*. 2002 Oct 8;59(7):1042-6.
231. Gonzalez R, Heaton RK, Moore DJ, Letendre S, Ellis RJ, Wolfson T, Marcotte T, Cherner M, Rippeth J, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Center Group. Computerized reaction time battery versus a traditional neuropsychological battery: detecting HIV-related impairments. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003 Jan;9(1):64-71.
232. Garvey LJ, Yerrakalva D, Winston A. Correlations between computerized battery testing and a memory questionnaire for identification of neurocognitive impairment in HIV type 1-infected subjects on stable antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Aug;25(8):765-9.
233. Becker JT, Dew MA, Aizenstein HJ, Lopez OL, Morrow L, Saxton J. Concurrent validity of a computer-based cognitive screening tool for use in adults with HIV disease. *AIDS Patient Care STDS*. 2011 Jun;25(6):351-7.
234. Koski L, Brouillette MJ, Lalonde R, Hello B, Wong E, Tsuchida A, Fellows L. Computerized testing augments pencil-and-paper tasks in measuring HIV-associated mild cognitive impairment. *HIV Med*. 2011 Sep;12(8):472-80.
235. Carey CL, Woods SP, Rippeth JD, Gonzalez R, Moore DJ, Marcotte TD, Grant I, Heaton RK; HNRC Group. Initial validation of a screening battery for the detection of HIV-associated cognitive impairment. *Clin Neuropsychol*. 2004 May;18(2):234-48.

236. Ellis RJ, Evans SR, Clifford DB, Moo LR, McArthur JC, Collier AC, Benson C, Bosch R, Simpson D, Yiannoutsos CT, Yang Y, Robertson K; Neurological AIDS Research Consortium; AIDS Clinical Trials Group Study Teams A5001 and A362. Clinical validation of the NeuroScreen. *J Neurovirol*. 2005 Dec;11(6):503-11.
237. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9.
238. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, Robertson K, McArthur JC, Ronald A, Katabira E. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*. 2005 Sep 2;19(13):1367-74.
239. Woods SP, Moran LM, Carey CL, Dawson MS, Iudicello JE, Gibson S, Grant I, Atkinson JH; HIV Neurobehavioral Research Center Group. Prospective memory in HIV infection: is "remembering to remember" a unique predictor of self-reported medication management? *Arch Clin Neuropsychol*. 2008 May;23(3):257-70.
240. Cysique LA, Maruff P, Darby D, Brew BJ. The assessment of cognitive function in advanced HIV-1 infection and AIDS dementia complex using a new computerised cognitive test battery. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006 Feb;21(2):185-94.
241. Valcour V, Paul R, Chiao S, Wendelken LA, Miller B. Screening for cognitive impairment in human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(8):836-42.
242. Muñoz-Moreno JA, Prats A, Pérez-Álvarez N, Fumaz CR, Ferrer MJ, Negro E, Bernaus M, Blanch J, Deig E, Force LI, Massabeu À, Raich A, Garolera M, Clotet B; and the NEU Study Group. A Brief and Useful Method to Detect Neurocognitive Impairment in HIV Infection: The NEU Screening. The 11th International Symposium on Neurovirology. May 29 - June 2, New York, NY. Abstract P154.
243. Grant I, Heaton RK, Atkinson JH, et al; and the HNRC Group. Neurocognitive disorder in HIV-1 infection. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1995;202:11-32.
244. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol*. 1986 Jun;19(6):517-24.
245. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B; International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. Mild cognitive impairment. *Lancet*. 2006 Apr 15;367(9518):1262-70. Review.
246. Mufson EJ, Binder L, Counts SE, DeKosky ST, de Toledo-Morrell L, Ginsberg SD, Ikonomic MD, Perez SE, Scheff SW. Mild cognitive impairment: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2012 Jan;123(1):13-30.
247. Muñoz-Moreno JA, Blanch Andreu J. Neurocognitive disorders related to human immunodeficiency virus Infection. *Med Clin*. 2009;132(20):787-791.
248. McArthur JC, McDermott MP, McClernon D, St Hillaire C, Conant K, Marder K, Schifitto G, Selnes OA, Sacktor N, Stern Y, Albert SM, Kieburtz K, deMarcaida JA, Cohen B, Epstein LG. Attenuated central nervous system infection in advanced HIV/AIDS with combination antiretroviral therapy. *Arch Neurol*. 2004 Nov;61(11):1687-96.
249. Tozzi V, Balestra P, Galgani S, et al. Neurocognitive performance and quality of life in patients with HIV infection. *AIDS Res Hum Retrov*. 2003 Aug;19(8):643-652.
250. Tozzi V, Balestra P, Murri R, Galgani S, Bellagamba R, Narciso P, Antinori A, Giulianelli M, Tosi G, Fantoni M, Sampaolesi A, Noto P, Ippolito G, Wu AW. Neurocognitive impairment influences quality of life in HIV-infected patients receiving HAART. *Int J STD AIDS*. 2004 Apr;15(4):254-9.

251. Parsons TD, Braaten AJ, Hall CD, Robertson KR. Better quality of life with neuropsychological improvement on HAART. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 Feb 24;4:11.
252. Schifitto G, Kieburtz K, McDermott MP, McArthur J, Marder K, Sacktor N, Palumbo D, Selnes O, Stern Y, Epstein L, Albert S. Clinical trials in HIV-associated cognitive impairment: cognitive and functional outcomes. *Neurology*. 2001 Feb 13;56(3):415-8.
253. Heaton RK, Marcotte TD, Mindt MR, Sadek J, Moore DJ, Bentley H, McCutchan JA, Reicks C, Grant I; HNRC Group. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004 May;10(3):317-31.
254. Woods SP, Iudicello JE, Moran LM, Carey CL, Dawson MS, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Center Group. HIV-associated prospective memory impairment increases risk of dependence in everyday functioning. *Neuropsychology*. 2008 Jan;22(1):110-7.
255. Gorman AA, Foley JM, Ettenhofer ML, Hinkin CH, van Gorp WG. Functional consequences of HIV-associated neuropsychological impairment. *Neuropsychol Rev*. 2009 Jun;19(2):186-203. Review.
256. Gandhi NS, Skolasky RL, Peters KB, Moxley RT 4th, Creighton J, Roosa HV, Selnes OA, McArthur J, Sacktor N. A comparison of performance-based measures of function in HIV-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol*. 2011 Apr;17(2):159-65.
257. Scott JC, Woods SP, Vigil O, Heaton RK, Schweinsburg BC, Ellis RJ, Grant I, Marcotte TD; San Diego HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. A neuropsychological investigation of multitasking in HIV infection: implications for everyday functioning. *Neuropsychology*. 2011 Jul;25(4):511-9.
258. Marcotte TD, Wolfson T, Rosenthal TJ, Heaton RK, Gonzalez R, Ellis RJ, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Center Group. A multimodal assessment of driving performance in HIV infection. *Neurology*. 2004 Oct 26;63(8):1417-22.
259. Marcotte TD, Lazzaretto D, Scott JC, Roberts E, Woods SP, Letendre S; HNRC Group. Visual attention deficits are associated with driving accidents in cognitively-impaired HIV-infected individuals. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006 Jan;28(1):13-28.
260. Ellis RJ, Deutsch R, Heaton RK, Marcotte TD, McCutchan JA, Nelson JA, Abramson I, Thal LJ, Atkinson JH, Wallace MR, Grant I. Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. *Arch Neurol*. 1997;54:416-24.
261. Wilkie FL, Goodkin K, Eisdorfer C, Feaster D, Morgan R, Fletcher MA, Blaney N, Baum M, Szapocznik J. Mild cognitive impairment and risk of mortality in HIV-1 infection. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10(2):125-32.
262. Dore GJ, McDonald A, Li Y, Kaldor JM, Brew BJ; National HIV Surveillance Committee. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003 Jul 4;17(10):1539-45.
263. Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, Schifitto G, McArthur JC, Sacktor N, Conant K, Selnes OA, Stern Y, McClernon DR, Palumbo D, Kieburtz K, Riggs G, Cohen B, Marder K, Epstein LG. 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.
264. Lescuré FX, Omland LH, Engsig FN, Roed C, Gerstoft J, Pialoux G, Kronborg G, Larsen CS, Obel N. Incidence and impact on mortality of severe neurocognitive disorders in persons with and without HIV infection: a Danish nationwide cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011 Jan 15;52(2):235-43.
265. Gisslén M, Svennerholm B, Norkrans G, Franzén C, Säll C, Svensson R, Oberg S, Hagberg L. Cerebrospinal fluid and plasma viral load in HIV-1-infected patients with various antiretroviral treatment regimens. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(4):365-9.

266. Sacktor N, Tarwater PM, Skolasky RL, et al. CSF antiretroviral drug penetrance and the treatment of HIV-associated psychomotor slowing. *Neurology* 2001; 57:542-544.
267. Polis MA, Suzman DL, Yoder CP, Shen JM, Mican JM, Dewar RL, Metcalf JA, Falloon J, Davey RT Jr, Kovacs JA, Feinberg MB, Masur H, Piscitelli SC. Suppression of cerebrospinal fluid HIV burden in antiretroviral naive patients on a potent four-drug antiretroviral regimen. *AIDS*. 2003 May 23;17(8):1167-72.
268. Spudich SS, Nilsson AC, Lollo ND, Liegler TJ, Petropoulos CJ, Deeks SG, Paxinos EE, Price RW. Cerebrospinal fluid HIV infection and pleocytosis: relation to systemic infection and antiretroviral treatment. *BMC Infect Dis*. 2005 Nov 2;5:98.
269. Letendre SL, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, et al; CHARTER Group. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 2008;65:65-70.
270. Muñoz-Moreno JA, Letendre S, McClernon D, et al. Persistent HIV in the Central Nervous System during Treatment is Associated with Worse ART Penetration and Cognitive Impairment. The 9th International Symposium on Neurovirology. 2-6 June, 2009, Miami, FL. Abstract P130.
271. Edén A, Price RW, Spudich S, Fuchs D, Hagberg L, Gisslén M. Immune activation of the central nervous system is still present after >4 years of effective highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2007 Dec 15;196(12):1779-83.
272. Abdulle S, Hagberg L, Svennerholm B, Fuchs D, Gisslén M. Cerebrospinal fluid viral load and intrathecal immune activation in individuals infected with different HIV-1 genetic subtypes. *PLoS One*. 2008 Apr 16;3(4):e1971.
273. Cysique LA, Vaida F, Letendre S, Gibson S, Cherner M, Woods SP, McCutchan JA, Heaton RK, Ellis RJ. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*. 2009 Aug 4;73(5):342-8.
274. Tozzi V, Balestra P, Salvatori MF, Vlassi C, Liuzzi G, Giancola ML, et al. Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:56-63.
275. Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, Peytavin G, Tubiana R, Pialoux G, Katlama C. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2010 Mar 1;50(5):773-8.
276. Starace F, De Stefano M, D'Abrosca A, Gargiulo M, Chirianni A. Neuropsychological Performance Is Better in HIV-infected Subjects Treated with Neuroactive HAART. 17th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections. 16-19 February 2010, San Francisco, CA, USA. Abstract 433.
277. Ciccarelli N, Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Fanti I, Baldonero E, Bracciale L, Tamburrini E, Cauda R, De Luca A, Silveri MC. Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients. *Neurology*. 2011 Apr 19;76(16):1403-9.
278. Smurzynski M, Wu K, Letendre S, Robertson K, Bosch RJ, Clifford DB, Evans S, Collier AC, Taylor M, Ellis R. Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. *AIDS*. 2011 Jan 28;25(3):357-65.
279. Winston A, Garvey L, Sabin CA. Superior neurocognitive function is associated with central nervous system antiretroviral drug penetration only in regimens containing more than three antiretroviral agents. *AIDS*. 2011 Apr 24;25(7):1014-5.
280. Schifitto G, Navia BA, Yiannoutsos CT, Marra CM, Chang L, Ernst T, Jarvik JG, Miller EN, Singer EJ, Ellis RJ, Kolson DL, Simpson D, Nath A, Berger J, Shriver SL, Millar LL, Colquhoun D, Lenkinski R, Gonzalez RG, Lipton SA; Adult AIDS Clinical Trial Group (ACTG) 301; 700 Teams; HIV MRS Consortium. Memantine and HIV-associated cognitive impairment: a neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS*. 2007 Sep 12;21(14):1877-86.

281. Zhao Y, Navia BA, Marra CM, Singer EJ, Chang L, Berger J, Ellis RJ, Kolson DL, Simpson D, Miller EN, Lipton SA, Evans SR, Schifitto G; Adult Aids Clinical Trial Group (ACTG) 301 Team. Memantine for AIDS dementia complex: open-label report of ACTG 301. *HIV Clin Trials*. 2010 Jan-Feb;11(1):59-67.
282. Zink MC, Uhrlaub J, DeWitt J, Voelker T, Bullock B, Mankowski J, Tarwater P, Clements J, Barber S. Neuroprotective and anti-human immunodeficiency virus activity of minocycline. *JAMA*. 2005 Apr 27;293(16):2003-11.
283. Sacktor N, Miyahara S, Deng L, Evans S, Schifitto G, Cohen BA, Paul R, Robertson K, Jarocki B, Scarsi K, Coombs RW, Zink MC, Nath A, Smith E, Ellis RJ, Singer E, Weihe J, McCarthy S, Hosey L, Clifford DB; ACTG A5235 team. Minocycline treatment for HIV-associated cognitive impairment: results from a randomized trial. *Neurology*. 2011 Sep 20;77(12):1135-42.
284. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Valproic acid is associated with cognitive decline in HIV-infected individuals: a clinical observational study. *BMC Neurol*. 2006 Dec 6;6:42.
285. Schifitto G, Peterson DR, Zhong J, Ni H, Cruttenden K, Gaugh M, Gendelman HE, Boska M, Gelbard H. Valproic acid adjunctive therapy for HIV-associated cognitive impairment: a first report. *Neurology*. 2006 Mar 28;66(6):919-21.
286. Sacktor N, Schifitto G, McDermott MP, Marder K, McArthur JC, Kieburtz K. Transdermal selegiline in HIV-associated cognitive impairment: pilot, placebo-controlled study. *Neurology*. 2000 Jan 11;54(1):233-5.
287. Evans SR, Yeh TM, Sacktor N, Clifford DB, Simpson D, Miller EN, Ellis RJ, Valcour V, Marra CM, Millar L, Schifitto G; AIDS Clinical Trials Group and the Neurologic AIDS Research Consortium. Selegiline transdermal system (STS) for HIV-associated cognitive impairment: open-label report of ACTG 5090. *HIV Clin Trials*. 2007 Nov-Dec;8(6):437-46.
288. Schifitto G, Zhang J, Evans SR, Sacktor N, Simpson D, Millar LL, Hung VL, Miller EN, Smith E, Ellis RJ, Valcour V, Singer E, Marra CM, Kolson D, Weihe J, Remmel R, Katzenstein D, Clifford DB; ACTG A5090 Team. A multicenter trial of selegiline transdermal system for HIV-associated cognitive impairment. *Neurology*. 2007 Sep 25;69(13):1314-21.
289. Schifitto G, Yiannoutsos CT, Ernst T, Navia BA, Nath A, Sacktor N, Anderson C, Marra CM, Clifford DB; ACTG 5114 Team. Selegiline and oxidative stress in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology*. 2009 Dec 8;73(23):1975-81.
290. Letendre SL, Woods SP, Ellis RJ, Atkinson JH, Masliah E, van den Brande G, Durelle J, Grant I, Everall I; HNRC Group. Lithium improves HIV-associated neurocognitive impairment. *AIDS*. 2006 Sep 11;20(14):1885-8.
291. Schifitto G, Zhong J, Gill D, Peterson DR, Gaugh MD, Zhu T, Tivarus M, Cruttenden K, Maggirwar SB, Gendelman HE, Dewhurst S, Gelbard HA. Lithium therapy for human immunodeficiency virus type 1-associated neurocognitive impairment. *J Neurovirol*. 2009 Apr;15(2):176-86.
292. Eggert D, Dash PK, Serradji N, Dong CZ, Clayette P, Heymans F, Dou H, Gorantla S, Gelbard HA, Poluektova L, Gendelman HE. Development of a platelet-activating factor antagonist for HIV-1 associated neurocognitive disorders. *J Neuroimmunol*. 2009 Aug 18;213(1-2):47-59.
293. Eggert D, Dash PK, Gorantla S, Dou H, Schifitto G, Maggirwar SB, Dewhurst S, Poluektova L, Gelbard HA, Gendelman HE. Neuroprotective activities of CEP-1347 in models of neuroAIDS. *J Immunol*. 2010 Jan 15;184(2):746-56.
294. Hanson LR, Frey WH 2nd. Strategies for intranasal delivery of therapeutics for the prevention and treatment of neuroAIDS. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2007 Mar;2(1):81-6. Review.
295. Lu TS, Avraham HK, Seng S, Tachado SD, Koziel H, Makriyannis A, Avraham S. Cannabinoids inhibit HIV-1 Gp120-mediated insults in brain microvascular endothelial cells. *J Immunol*. 2008 Nov 1;181(9):6406-16.

296. Salthouse TA, Berish DE, Miles JD. The role of cognitive stimulation on the relations between age and cognitive functioning. *Psychol Aging*. 2002;17(4):548-557.
297. Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Morris MC, Evans DA. Cognitive activity and cognitive decline in a biracial community population. *Neurology*. 2003;61:812-816.
298. Scarmeas N, Levy G, Tang M-X, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001;57:2236-2242.
299. Wang HX, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen Project. *Am J Epidemiol*. 2002; 155:1081-1087.
300. Wilson RS, Mendes de Leon CF, Barnes LL. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer's disease. *JAMA*. 2002;287:742-748.
301. Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL. Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology*. 2002;59:1910-1914.
302. Leach L. Cognitive stimulation therapy improves cognition and quality of life in older people with dementia. *Br J Psychiatry*. 2003; 183:248-254.
303. Forbes D. Cognitive stimulation therapy improved cognition and quality of life in dementia. *Br J Psychiatry*. 2003;183:248-254.
304. Laatsch L, Jobe T, Sychra J, Lin Q, Blend M. Impact of cognitive rehabilitation therapy on neuropsychological impairments as measured by brain perfusion SPECT: a longitudinal study. *Brain injury*. 1997 Dec;11(12):851-863.
305. Laatsch L, Pavel D, Jobe T, Lin Q, Quintana JC. Incorporation of SPECT imaging in a longitudinal cognitive rehabilitation therapy programme. *Brain injury*. 1999 Aug;13(8):555-570.
306. Boivin MJ, Busman RA, Parikh SM, Bangirana P, Page CF, Opoka RO, Giordani B. A pilot study of the neuropsychological benefits of computerized cognitive rehabilitation in Ugandan children with HIV. *Neuropsychology*. 2010 Sep;24(5):667-73.
307. Potterton J, Stewart A, Cooper P, Becker P. The effect of a basic home stimulation programme on the development of young children infected with HIV. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Jun;52(6):547-51.
308. Rourke S, Sota TL, Atkinson M, Rueda S. Cognitive Rehabilitation in HIV: A Case Study Demonstrating the Benefits of the Brain Fitness Program. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2009; Volume 19, Supplement March/April. Abstract P130.
309. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Avila R, Prats A, Guillaumon N, Negro E, Garolera M, Clotet B. Benefits of a cognitive rehabilitation program on neurocognitive impairment in HIV-infected patients. Preliminary findings. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2007;13(1), Supplement S1:19. Abstract 69.
310. Goggin KJ, Zisook S, Heaton RK, Atkinson JH, Marshall S, McCutchan JA, Chandler JL, Grant I. Neuropsychological performance of HIV-1 infected men with major depression. HNRC Group. HIV Neurobehavioral Research Center. *J Int Neuropsychol Soc*. 1997 Sep;3(5):457-64.
311. Moore LH, van Gorp WG, Hinkin CH, Stern MJ, Swales T, Satz P. Subjective complaints versus actual cognitive deficits in predominantly symptomatic HIV-1 seropositive individuals. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997 Winter;9(1):37-44.
312. Castellon SA, Hinkin CH, Wood S, Yarema KT. Apathy, depression, and cognitive performance in HIV-1 infection. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998 Summer;10(3):320-9.

313. Richardson JL, Nowicki M, Danley K, Martin EM, Cohen MH, Gonzalez R, Vassileva J, Levine AM. Neuropsychological functioning in a cohort of HIV- and hepatitis C virus-infected women. *AIDS*. 2005 Oct 14;19(15):1659-67.
314. Rourke SB, Halman MH, Bassel C. Neurocognitive complaints in HIV-infection and their relationship to depressive symptoms and neuropsychological functioning. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1999 Dec;21(6):737-56.
315. Carter SL, Rourke SB, Murji S, Shore D, Rourke BP. Cognitive complaints, depression, medical symptoms, and their association with neuropsychological functioning in HIV infection: a structural equation model analysis. *Neuropsychology*. 2003 Jul;17(3):410-9.
316. Vázquez-Justo E, Rodríguez Alvarez M, Ferraces Otero MJ. Influence of depressed mood on neuropsychologic performance in HIV-seropositive drug users. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003 Jun;57(3):251-8.
317. Ammassari A, Antinori A, Aloisi MS, Trotta MP, Murri R, Bartoli L, Monforte AD, Wu AW, Starace F. Depressive symptoms, neurocognitive impairment, and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected persons. *Psychosomatics*. 2004 Sep-Oct;45(5):394-402.
318. Waldrop-Valverde D, Ownby RL, Wilkie FL, Mack A, Kumar M, Metsch L. Neurocognitive aspects of medication adherence in HIV-positive injecting drug users. *AIDS Behav*. 2006 May;10(3):287-97.
319. Castellon SA, Hardy DJ, Hinkin CH, Satz P, Stenquist PK, van Gorp WG, Myers HF, Moore L. Components of depression in HIV-1 infection: their differential relationship to neurocognitive performance. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006 Apr;28(3):420-37.
320. Gibbie T, Mijch A, Ellen S, Hoy J, Hutchison C, Wright E, Chua P, Judd F. Depression and neurocognitive performance in individuals with HIV/AIDS: 2-year follow-up. *HIV Med*. 2006 Mar;7(2):112-21.
321. Au A, Cheng C, Chan I, Leung P, Li P, Heaton RK. Subjective memory complaints, mood, and memory deficits among HIV/AIDS patients in Hong Kong. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008 Apr;30(3):338-48.
322. Cysique LA, Deutsch R, Atkinson JH, Young C, Marcotte TD, Dawson L, Grant I, Heaton RK; HNRC Group. Incident major depression does not affect neuropsychological functioning in HIV-infected men. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007 Jan;13(1):1-11.
323. Sadek JR, Vigil O, Grant I, Heaton RK; HNRC Group. The impact of neuropsychological functioning and depressed mood on functional complaints in HIV-1 infection and methamphetamine dependence. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2007 Apr;29(3):266-76.
324. Vance DE. Aging with HIV: clinical considerations for an emerging population. *Am J Nurs*. 2010 Mar;110(3):42-7;quiz 48-9.
325. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992 Dec; 41(RR-17):1-19.
326. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *Cognitive Therapy of Depression*. New York, NY: Guilford Press; 1979.
327. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Beck Depression Inventory: Manual BDI-II*. New York, NY: Psychological Corporation; 1996.
328. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1970.
329. The Psychological Corporation. *Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition (WAIS-III)*. San Antonio, TX: Author; 1997.

330. Smith A. Symbol Digit Modalities Test. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 1973.
331. Reitan RM, Davidson LA. Clinical Neuropsychology: Current Status and Applications. New York, NY: John Wiley & Sons; 1974.
332. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test. New York, NY: The Psychological Corporation; 2000.
333. Golden CJ. Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses. Wood Dale, IL: Stoetling Company; 1978.
334. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis G. Wisconsin Card Sorting Test (WCST) Manual Revised and Expanded. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1993.
335. Benton AL, Hamsher K, Sivan AB. Multilingual Aphasia Examination. Iowa City: AJA Associates; 1994.
336. Gladsjo JA, Schuman CC, Evans JD, Peavy GM, Miller SW, Heaton RK. Norms for letter and category fluency: Demographic corrections for age, education, and ethnicity. *Assessment* 1999 Jun;6(2):147-178.
337. Western Psychological Services. Electronic Tapping Test. Los Angeles, CA: Author; 2000.
338. Matthews CG, Klove H. Instruction Manual for the Adult Neuropsychology Test Battery. Madison, WI: University of Wisconsin Medical School; 1964.
339. Reitan, RM. Finger Tapping Test. Arizona: Reitan Neuropsychology Laboratory; 1979.
340. Reitan RM, Wolfson D. Trail Making Test. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. Tucson, AZ: Neuropsychology Press; 1985.
341. Reitan RM, Wolfson D. Grooved Pegboard. The Halstead-Reitan Extended Neuropsychological Test Battery. Tucson, AZ: Neuropsychology Press; 1985.
342. Kongs SK, Thompson LL, Iverson GL, Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test - 64 card computerized version. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1993.
343. Wechsler D. Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS-III) (3ª Ed.). Madrid: TEA Ediciones; 1999.
344. Golden CH. Stroop. Test de Colores y Palabras. Madrid: TEA Ediciones; 2001.
345. Smith, A. Test de Símbolos y Dígitos (SDMT). Madrid: TEA Ediciones; 2002.
346. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2nd Ed.) Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1988.
347. Ruíz L, Paredes R, Gvzmez G, Romeu J, Domingo P, Pérez-Álvarez N, Tambussi G, Llibre JM, Martínez-Picado J, Vidal F, Fumaz CR, Clotet B; TIBET Study Group. Antiretroviral therapy interruption guided by CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA levels in chronically HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2007 Jan 11;21(2):169-78.
348. Culbertson WC, Zillmer EA. Tower of London - Drexel University (TOLDX). Canada: Multi-Health Systems Inc Toronto; 2001.
349. Kaufmann GR, Bloch M, Finlayson R, Zaunders J, Smith D, Cooper DA. The extent of HIV-1-related immunodeficiency and age predict the long-term CD4 T lymphocyte response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002 Feb 15;16(3):359-67.
350. Watters MR, Poff PW, Shiramizu BT, Holck PS, Fast KM, Shikuma CM, Valcour VG. Symptomatic distal sensory polyneuropathy in HIV after age 50. *Neurology*. 2004 Apr 27;62(8):1378-83.

351. Krawczyk CS, Holmberg SD, Moorman AC, Gardner LI, McGwin G Jr; HIV Outpatient Study Group: Factors associated with chronic renal failure in HIV-infected ambulatory patients. *AIDS*. 2004 Nov 5;18(16):2171-8.
352. Rose H, Woolley I, Hoy J, Dart A, Bryant B, Mijch A, Sviridov D. HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs the effect of treatment. *Metabolism*. 2006 Jan;55(1):90-5.
353. Bonnet F, Balestre E, Thiébaud R, Morlat P, Pellegrin JL, Neau D, Dabis F; Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. Factors associated with the occurrence of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: Aquitaine Cohort, France. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 1;42(3):411-7.
354. Seminari E, Tinelli C, Minoli L, Sacchi P, Filice G, Zocchetti C, Meneghetti G, Bruno R, Maserati R. Evaluation of the risk factors associated with lipodystrophy development in a cohort of HIV-positive patients. *Antivir Ther*. 2002 Sep;7(3):175-80.
355. McCrossan M, Marsden M, Carnie FW, Minnis S, Hansoti B, Anthony IC, Brettle RP, Bell JE, Simmonds P. An immune control model for viral replication in the CNS during presymptomatic HIV infection. *Brain*. 2006 Feb;129(Pt 2):503-16.
356. Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, Corpolongo A, Salvatori MF, Visco-Comandini U, Vlassi C, Giulianelli M, Galgani S, Antinori A, Narciso P. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Jun 1;45(2):174-82.
357. Cysique LA, Brew BJ, Halman M, Catalan J, Sacktor N, Price RW, Brown S, Atkinson JH, Clifford DB, Simpson D, Torres G, Hall C, Power C, Marder K, McArthur JC, Symonds W, Romero C. Undetectable cerebrospinal fluid HIV RNA and beta-2 microglobulin do not indicate inactive AIDS dementia complex in highly active antiretroviral therapy-treated patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Aug 1;39(4):426-9.
358. Paul RH, Yiannoutsos CT, Miller EN, Chang L, Marra CM, Schifitto G, Ernst T, Singer E, Richards T, Jarvik GJ, Price R, Meyerhoff DJ, Kolson D, Ellis RJ, Gonzalez G, Lenkinski RE, Cohen RA, Navia BA. Proton MRS and neuropsychological correlates in AIDS dementia complex: evidence of subcortical specificity. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007 Summer;19(3):283-92.
359. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, Thompson MA, Carpenter CC, Fischl MA, Gazzard BG, Gatell JM, Hirsch MS, Katzenstein DA, Richman DD, Vella S, Yeni PG, Volberding PA; International AIDS Society-USA panel. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2006; 296(7):827-43.
360. Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al; Trivacan ANRS 1269 Trial Group. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet*. 2006 Jun 17;367(9527):1981-9.
361. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, Babiker A, Burman W, Clumeck N, Cohen CJ, Cohn D, Cooper D, Darbyshire J, Emery S, Fätkenheuer G, Gazzard B, Grund B, Hoy J, Klingman K, Losso M, Markowitz N, Neuhaus J, Phillips A, Rappoport C. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
362. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Prats A, Negredo E, Garolera M, Pérez-Álvarez N, Moltó J, Gómez G, Clotet B. Nadir CD4 Cell Count Predicts Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008 Oct; 24(10):1301-1307.
363. Cardiello PG, Hassink E, Ananworanich J, Srasuebkul P, Samor T, Mahanontharit A, Ruxrungtham K, Hirschel B, Lange J, Phanuphak P, Cooper DA. A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis*. 2005 Feb 15;40(4):594-600.
364. Seminari E, De Silvestri A, Boschi A, Tinelli C. CD4+ guided antiretroviral treatment interruption in HIV infection: a meta-analysis. *AIDS Rev*. 2008 Oct-Dec;10(4):236-44.

365. Hirschel B, Flanigan T. Is it smart to continue to study treatment interruptions? *AIDS*. 2009 Apr 27;23(7):757-9.
366. Maggiolo F, Airoldi M, Callegaro A, Martinelli C, Dolara A, Bini T, Gregis G, Quinzan G, Ripamonti D, Ravasio V, Suter F. CD4 cell-guided scheduled treatment interruptions in HIV-infected patients with sustained immunologic response to HAART. *AIDS*. 2009 Apr 27;23(7):799-807.
367. Sarmati L, Andreoni C, Nicastrì E, Tommasi C, Buonomini A, D'Etto G, Corpolongo A, Dori L, Montano M, Volpi A, Narciso P, Vullo V, Andreoni M. Prognostic factors of long-term CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *J Med Virol*. 2009 Mar;81(3):481-7.
368. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Suter F. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. *AIDS* 2004 Feb 20;18(3):439-46.
369. Moltó J, Ruíz L, Romeu J, Martínez-Picado J, Negro E, Tural C, Sirera G, Clotet B. Influence of prior structured treatment interruptions on the length of time without antiretroviral treatment in chronically HIV-infected subjects. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004 Dec;20(12):1283-8.
370. Ellis RJ, Childers ME, Zimmerman JD, Frost SD, Deutsch R, McCutchan JA; HIV Neurobehavioral Research Center Group. Human immunodeficiency virus-1 RNA levels in cerebrospinal fluid exhibit a set point in clinically stable patients not receiving antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2003 Jun 1;187(11):1818-21.
371. Price RW, Deeks SG. Antiretroviral drug treatment interruption in human immunodeficiency virus-infected adults: Clinical and pathogenetic implications for the central nervous system. *J Neurovirol* 2004;10 Suppl 1:44-51.
372. Marcondes MC, Flynn C, Huitron-Rezendiz S, Watry DD, Zandonatti M, Fox HS. Early antiretroviral treatment prevents the development of central nervous system abnormalities in simian immunodeficiency virus-infected rhesus monkeys. *AIDS* 2009 Jun 19;23(10):1187-95.
373. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. December 2009: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (accessed January 27th, 2010).
374. Clinical Trial of CNS-targeted HAART (CIT2). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00624195. December 2009: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00624195?term=CIT+2+hiv&rank=1> (accessed January 27th, 2010).
375. Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00867048. December 2009: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867048?term=start+neurologic+hiv&rank=1> (accessed January 27th, 2010).
376. Harrigan PR, Whaley M, Montaner JS. Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. *AIDS* 1999 May 28;13(8):F59-62.
377. García F, Plana M, Ortiz GM, Bonhoeffer S, Soriano A, Vidal C, Cruceta A, Arnedo M, Gil C, Pantaleo G, Pumarola T, Gallart T, Nixon DF, Miró JM, Gatell JM. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS*. 2001 Jun 15;15(9):F29-40.
378. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD, Hellmann NS, Petropoulos CJ, McCune JM, Hellerstein MK, Grant RM. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):472-80.
379. Tebas P, Henry K, Mondy K, Deeks S, Valdez H, Cohen C, Powderly WG. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in human

- immunodeficiency virus-infected patients: implications for intermittent therapeutic strategies. *J Infect Dis.* 2002 Sep 15;186(6):851-4.
380. Tubiana R, Ghosn J, De-Sa M, Wirden M, Gautheret-Dejean A, Bricaire F, Katlama C. Warning: antiretroviral treatment interruption could lead to an increased risk of HIV transmission. *AIDS.* 2002 May 3;16(7):1083-4.
381. Knysz B, Gasiorowski J, Czarnecki M, Gladysz A. Viral rebound syndrome in two HIV-1-positive patients after structured treatment interruption. *Viral Immunol.* 2005;18(3):579-81.
382. Steingrover R, Pogány K, Fernandez Garcia E, Jurriaans S, Brinkman K, Schuitemaker H, Miedema F, Lange JM, Prins JM. HIV-1 viral rebound dynamics after a single treatment interruption depends on time of initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2008 Aug 20;22(13):1583-8.
383. Davey RT Jr, Bhat N, Yoder C, Chun TW, Metcalf JA, Dewar R, Natarajan V, Lempicki RA, Adelsberger JW, Miller KD, Kovacs JA, Polis MA, Walker RE, Falloon J, Masur H, Gee D, Baseler M, Dimitrov DS, Fauci AS, Lane HC. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Dec 21;96(26):15109-14.
384. Oxenius A, Price DA, Günthard HF, Dawson SJ, Fagard C, Perrin L, Fischer M, Weber R, Plana M, García F, Hirschel B, McLean A, Phillips RE. Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Oct 15;99(21):13747-52.
385. Scriba TJ, Zhang HT, Brown HL, Oxenius A, Tamm N, Fidler S, Fox J, Weber JN, Klenerman P, Day CL, Lucas M, Phillips RE. HIV-1-specific CD4+ T lymphocyte turnover and activation increase upon viral rebound. *J Clin Invest.* 2005 Feb;115(2):443-50.
386. Avison MJ, Nath A, Greene-Avison R, Schmitt FA, Bales RA, Ethisham A, Greenberg RN, Berger JR. Inflammatory changes and breakdown of microvascular integrity in early human immunodeficiency virus dementia. *J Neurovirol.* 2004 Aug;10(4):223-32.
387. Castelo JM, Sherman SJ, Courtney MG, Melrose RJ, Stern CE. Altered hippocampal-prefrontal activation in HIV patients during episodic memory encoding. *Neurology.* 2006 Jun 13;66(11):1688-95.

ANEXO

- Estudio I:

Nadir CD4 Cell Count Predicts Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients.

Reproducido de: *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008 Oct; 24(10): 1301-1307.

Nadir CD4 Cell Count Predicts Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients

Jose A. Muñoz-Moreno,^{1,2} Carrina R. Fumaz,^{1,3} María J. Ferrer,^{1,2} Anna Prats,^{1,2}
Eugenia Nogredo,^{1,2} Maite Garcera,³ Núria Pérez-Alvarez,^{1,4} José Molo,^{1,2}
Guadalupe Gómez,⁴ and Bonaventura Cid^{1,2,5}

Abstract

Though antiretroviral therapy attenuates neurocognitive disruption, impairment is still observed. We studied the nadir CD4 cell count as a predictor of neurocognitive changes. This cross-sectional study assessed 64 HIV-infected patients in two groups: G1 ($n = 26$, nadir CD4 ≤ 200 cells/ml) and G2 ($n = 38$, nadir CD4 > 200 cells/ml). Percentages of patients showing neurocognitive impairment were compared according to different nadir CD4 cutoffs (200, 250, 300, and 350 cells/ml). From G2, we also took the subgroup of patients receiving treatment (G3) and compared this group with G1, in which all patients were being treated. Demographic and clinical variables were evaluated, as were differences in neurocognitive function. Neurocognitive impairment tended to be more prevalent in G1 [19 patients (73.1%)] than in G2 [20 (52.6%), $p = 0.123$]. When nadir CD4 cutoffs were compared, there was a trend toward more impaired subjects as the CD4 nadir decreased. Significantly different functioning was found in attention/working memory (digit span backward, $p = 0.032$) and executive functions (trail making test, part B, $p = 0.020$), with better performance in G2. Comparison between G1 and G3 confirmed these findings. We found differences in neurocognitive functioning in relation to nadir CD4 count in HIV-infected patients. Attention should be given to this value in the management of neurocognitive protection in HIV infection.

Introduction

Neurocognitive and motor impairment may develop in HIV-infected patients. Such impairment is observed in particular in advanced stages of infection, although it may also appear earlier, as has been described in approximately one-third to one-half of asymptomatic HIV-infected individuals.¹ Ten years of experience with highly active antiretroviral therapy (HAART) suggests that antiretroviral regimens lead to improvements in cognitive and motor functioning,²⁻⁴ although benefits have not been as optimal as expected, and currently deficits persist in a majority of patients despite treatment.⁵ In addition, though the incidence of the most severe form of impairment, HIV-related dementia, has decreased, its prevalence has remained unchanged.^{6,7} This maintenance in prevalence has been related to additional new potential risk factors, such as coinfection with hepatitis C virus (HCV) or older age.⁸ Consistent with these

observations are neuropathologic findings indicating that the characteristics of HIV-related dementia are still present and tend to increase in the HAART era.⁹

The nadir, or lowest, CD4 cell count has been associated with certain HIV-related disruptions such as asymptomatic distal sensory polyneuropathy,¹⁰ chronic renal failure,¹¹ altered metabolism,¹¹ AIDS-related non-Hodgkin lymphoma,¹² and lipodystrophy syndrome.¹³ In the case of HIV-related neurocognitive functioning, this nadir count has recently been proposed as a predictor of risk of developing cognitive impairment,^{14,15} although its value as such remains to be studied in depth. The present study assessed the utility of the nadir CD4 cell count as a predictive marker of impaired cognitive and motor functioning in the HIV-infected population. We evaluated the proportion of impaired patients presenting different nadir cell counts, and also studied the differences in neurocognitive and motor functions in accordance with these counts.

¹Unitat contra la SIDA, Fundació Germans Trias i Pujol, Universitat Hospital, Badalona, Barcelona, Catalunya, Spain.
²Autònoma de Barcelona University, Barcelona, Catalunya, Spain.
³Consorci Sanitari de Terrassa Hospital, Terrassa, Barcelona, Catalunya, Spain.
⁴Politécnica de Catalunya University, Barcelona, Catalunya, Spain.
⁵VirCansa Foundation, Badalona, Barcelona, Catalunya, Spain.

Materials and Methods

Study design and participants

An observational, comparative, cross-sectional study was designed to determine associations between the nadir CD4 cell count and neurocognitive and motor functioning in HIV-infected patients. The Centers for Disease Control (CDC) classification¹⁸ was followed in assembling the study groups. Thus, based on nadir CD4 cell count value, two main groups were formed as follows: group 1 (G1) consisted of patients with a nadir CD4 count ≤ 200 cells/ml and group 2 (G2) consisted of patients with a nadir CD4 count >200 cells/ml.

Our overall objective was divided into three specific aims:

1. To assess whether a nadir CD4 >200 cells/ml is a good predictive value for impaired neurocognitive functioning. To meet this objective, the proportion of neurocognitively impaired patients with a nadir CD4 ≤ 200 cells/ml was compared with the proportion of impaired patients with a nadir CD4 >200 cells/ml.
2. To determine whether another nadir count may better predict neurocognitive functioning in HIV-infected patients. In this case, the percentages of impaired individuals were compared in terms of the following different nadir cell count cutoffs: 200, 250, 300, and 350 cells/ml.
3. To study the possible associations with nadir CD4 cell count and the pattern of HIV-related neurocognitive dysfunction. Accordingly, seven significant cognitive and motor areas in HIV infection were compared between individuals with a nadir cell count of ≤ 200 cells/ml and individuals with a nadir cell count of >200 cells/ml.

As the presence of HAART was not considered in the primary distribution of study groups, all patients in G1 were receiving antiretroviral treatment although not all patients in G2 were. For this reason an additional classification was created to form a third study group (subgroup G3) composed of those subjects from G2 who were on therapy. Percentages of patients showing neurocognitive impairment, and performance on cognitive and motor areas, were then compared between subgroups G1 and G3. This allowed us to explore the relevance of the presence or absence of therapy on the utility of the nadir CD4 count to predict risk.

The research ethics committee of the Germans Trias i Pujol University Hospital approved the study. Patients were then recruited from among those being treated at the HIV outpatient clinic of the hospital, which is located on the outskirts of Barcelona, Spain. All participants were aged >18 years old and presented a current CD4 cell count >200 cells/ml at the time of enrollment.

We excluded those patients with a prior or current diagnosis of an opportunistic infection involving the central nervous system (CNS), patients with a prior or current diagnosis of a psychiatric disorder, and patients reporting current drug consumption or methadone treatment. After patient recruitment, data were collected during a medical check-up. The recruitment period lasted 1 year.

Measures and instruments

Demographic, clinical, and emotional variables related to HIV infection or with a possible impact on neurocognitive

assessment were recorded. The following variables were collected: age, gender, infection route, years of education, number of individuals receiving HAART, time since HIV diagnosis, time on treatment, current CD4 cell count, viral load, and HCV coinfection.

Emotional status was also assessed in terms of depression and anxiety. Depression was assessed with the Beck Depression Inventory (BDI),¹⁹ specifically the cognitive-affective subscale for avoiding biases related to somatic symptoms.¹⁸ Anxiety was evaluated with the State-Trait Anxiety Inventory (STAI),²⁰ a widely used tool in clinical research in the setting of HIV infection.

Seven cognitive and motor ability domains were assessed with a neurocognitive test battery. Its composition focused on the assessment of the more significant areas affecting neurocognitive impairment in HIV-infected patients.²⁰ The tests were as follows: the Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III); Letter-Numbers and Digits Tests²¹ for attention/working memory; the Symbol Digit Modality Test²² and Trail Making Test (TMT) Part A²³ for information processing speed; the California Verbal Learning Test²⁴ for verbal memory and learning; the TMT Part B,²³ the Stoop Test,²⁵ and the Wisconsin Card Sorting Test²⁶ for executive functions; the Controlled Oral Word Association Test²⁷ and Animals Test²⁸ for verbal fluency; the Electronic Tapping Test²⁹ and Grooved Pegboard Test³⁰ for motor function; and the WAIS-III Vocabulary Test³¹ for premorbid intelligence. T-scores were calculated to facilitate obtaining percentages of neurocognitively impaired subjects. Neurocognitive impairment was defined as performing one standard deviation below the normative mean on at least two tests, or two standard deviations below the normative mean on at least one test. T-scores were also used to compare differences between cognitive and motor areas. Thus, based on the four nadir cutoffs, four comparisons of percentages of patients showing neurocognitive dysfunction were performed; moreover, based on a nadir CD4 count of ≤ 200 cells/ml, 17 comparisons of specific neurocognitive tests were performed.

Data analysis

Statistical equivalence between groups was determined by comparing demographic, clinical, and emotional variables. Premorbid intelligence was also included in this analysis.

Analysis of variance was performed when quantitative variables showed a normal distribution (Kolmogorov-Smirnov test, p values >0.05) and nonparametric tests (Kruskal-Wallis) were applied when they were not normally distributed. A χ^2 test was used to compare categorical variables between groups as well as to assess differences among percentages of neurocognitively impaired patients. A χ^2 test for trend in proportions was also performed to assess the linear tendency of differences among nadir CD4 cell count cutoffs.

To study the differences related to neurocognitive functions assessed in G1 and G2, t tests were used, with a level of $p < 0.05$ was considered significant. In addition, a post-hoc subanalysis was performed comparing G1 with G3 to determine whether the presence or absence of HAART might affect the predictive power of the nadir CD4 cell count.

Unbiased effect size tests (d)³² were also calculated to determine the magnitudes of differences found.

INFLUENCE OF NADIR CD4 CELL COUNT IN HIV INFECTION

All statistical analyses were executed by SPSS, v.12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) and R, v.2.2.0 (<http://www.r-project.org>).

Results

Ninety-four patients seen in clinical interviews and fulfilling study criteria were informed about the possibility of participating in the study. Only 67 signed the consent form, and 64 finally participated. A total of 26 subjects were included in G1 (nadir CD4 <=200 cells/ml) and 38 subjects in G2 (nadir CD4 >200 cells/ml). Table 1 displays the characteristics of the study sample. Statistical equivalence tests indicated significant differences between groups in the median nadir CD4 cell count (absolute value and percentage), as expected, as well as in the number of patients on treatment, the number of patients with undetectable viral load, and viral load count. In G1 all subjects were receiving HAART when examined, while in G2 approximately half (56.2%) were on HAART. Associated with this, 88.4% of the first group and exactly half of the second group had virologically undetectable counts. Additionally, the median (interquartile range) load was higher in G2 [2.1 (1.8-4.3) log₁₀] than in G1 [1.8 (1.6-1.6) log₁₀] ($p = 0.001$). Although the rest of the variables were not distributed completely homogeneously, none of the differences between groups reached statistical significance for these other variables. The CD4 cell count and the scores for depression and anxiety were the characteristics that were most different (Table 1).

When neurocognitive impairment was determined in the study groups, the percentage of impaired patients tended to be higher in G1 than in G2 (73.1% vs. 52.6%), although the

difference did not reach statistical significance ($p = 0.12$). Nor did the comparison between G1 and G3, in the subgroup analysis, show significantly different results (73.1% vs. 50%; $p = 0.133$). When subjects were analyzed using different cut-off points for nadir CD4 cell counts, it was observed that the percentage of patients with neurocognitive impairment decreased when the nadir cutoff increased, from 73.1% impaired for a nadir <=200 cells/ml to 57.1% impaired for a nadir <=350 cells/ml (Table 2). None of the differences in the comparisons of prevalence reached statistical significance, although when the nadir cutoff was lower, the difference was greater. The χ^2 test for linear trend, considering the nadir cutoffs ranging from 0 cells/ml to 350 cells/ml, confirmed this finding, revealing a decrease in the proportion of patients with neurocognitive impairment when the nadir count was higher ($p = 0.046$).

With respect to the cognitive and motor functions assessed in the two groups formed according to the nadir 200 CD4 cell count cutoff, significant differences in the following neurocognitive performance T-scores for functions were observed: digit span (backward) of the WAIS-III (attention/working memory), $p = 0.032$, and TMT Part B (executive functions), $p = 0.028$. Table 3 displays the scores and differences by group. Unadjusted effect sizes confirmed these results, with medium effect sizes (f range = 0.50-0.63) accompanying the group differences. The rest of the neurocognitive measures did not reveal statistical differences between G1 and G2. However, a general trend toward better functioning was found in the higher CD4 cell count group (G2). Only four out of 18 T-scores did not follow that trend. The differences identified in the comparison with G3 were

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE STUDY GROUPS*

	G1 (n = 26) nadir <=200 cells/ml	G2 (n = 38) nadir >200 cells/ml	p value
Age (years)	41 (38-47.5)	40.5 (35.7-45.7)	0.56
Gender (male, %)	65.4	73.7	0.38
Infection route (%)			
Injected drug user	25	33.2	
Homosexual	29.2	23.7	0.38
Unknown	29.2	42.1	
Unknown	12.5	21.1	
Education (years)	11 (9-14)	10.5 (9-13)	0.32
Time since HIV diagnosis (years)	8.5 (4.7-13)	10 (6-12.2)	0.56
Patients on treatment (%)	100	56.2	<0.001
Time on treatment (years)	7 (3.7-12)	7 (5-8)	0.65
CD4 cell count (cells/ml)	418.5 (313-525.2)	476.5 (403.7-549.2)	0.035
Percentage of CD4 cell count (%)	23 (15.7-26.3)	25 (19.7-32)	0.44
Nadir CD4 cell count (cells/ml)	78.5 (34-120)	215 (204-380.5)	<0.001
Percentage of nadir CD4 cell count (%)	9 (3-16.7)	18 (15-26)	0.007
Viral load (log ₁₀)	1.8 (1.6-1.8)	2.1 (1.6-4.3)	0.003
Patients with undetectable viral load (%)	88.4	50	0.001
Coinfection with HCV (%)	26.9	18.4	0.41
Depression (BDI)	9.5 (5-18.7)	8 (1-12)	0.07
Anxiety (STAI)	46.5 (35.5-53.7)	36.5 (27.7-44.5)	0.039
Premorbid intelligence (WAIS-III Vocabulary Test)	49 (39-53)	48.5 (39-52)	0.74

*Data are expressed as medians (interquartile range), except when specified. BDI, Beck Depression Inventory; STAI, State-Trait Anxiety Inventory; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale-III.

Table 2. Neurocognitive Impairment by Nadir CD4 Cell Count Category

	No. of patients	% of assessed patients (n)	p value
Nadir CD4 cutoff 200 cells/ml			
Nadir ≤200	26	73.1 (19)	0.12
Nadir >200	38	52.6 (20)	
Nadir CD4 cutoff 250 cells/ml			
Nadir ≤250	35	66.7 (22)	0.31
Nadir >250	30	53.3 (16)	
Nadir CD4 cutoff 300 cells/ml			
Nadir ≤300	36	63.9 (23)	0.59
Nadir >300	25	56.5 (13)	
Nadir CD4 cutoff 350 cells/ml			
Nadir ≤350	35	57.1 (20)	0.76
Nadir >350	36	62.5 (16)	

similar. Significant differences were found in the same neurocognitive areas as in the previous comparison: digit span backward of the WAIS-III (attention/working memory), $p = 0.032$, TMT Part B (executive functions), $p = 0.020$, and percentage of errors of the WCST (executive functions), $p = 0.045$.

Discussion

Consistent with the conclusions from recent studies,^{7,14,15} we provide evidence supporting the utility of the nadir CD4

cell count as a predictive marker of risk of neurocognitive impairment in the HIV population. The percentages of neurocognitively impaired HIV-infected patients tended to be higher in the group with a nadir count ≤200 cells/ml and, confirming that observation, differences in affected neurocognitive domains were also observed.

In our study, the comparison of patients showing neurocognitive impairment according to different CD4 nadir cut points revealed a tendency for a higher prevalence of such impairment at lower nadir counts. The differences between cut points did not reach statistical significance, although the

Table 3. Neurocognitive Performance of the Sample*

	Cognitive-motor function		p value	d	d 95% CI
	G1 (n = 26) nadir ≤200 cells/ml	G2 (n = 30) nadir >200 cells/ml			
Attention/working memory					
Digit span forward (WAIS-III)	46.5 (6.9)	51.5 (8)	0.22	-0.39	(-0.89, -0.11)
Digit span backward (WAIS-III)	49.6 (8.1)	54.1 (9)	0.03	-0.50	(-1.01, 0)
Letters-numbers (WAIS-III)	51.6 (5.9)	53.8 (7.5)	0.14	-0.29	(-0.79, 0.21)
Information processing speed					
TMT-A	52.2 (7.6)	55.1 (8.7)	0.23	-0.34	(-0.85, 0.16)
Written copy (SDMT)	46.6 (8.7)	51 (8.8)	0.37	-0.27	(-0.77, 0.23)
Verbal memory					
Long-term free recall (CVLT)	49.6 (11.4)	50.5 (10.3)	0.73	-0.08	(-0.54, 0.42)
Learning					
A list (CVLT)	48.9 (13)	49.5 (11.2)	0.82	-0.06	(-0.53, 0.44)
Executive functions					
TMT-B	51.2 (7.1)	55.8 (7.2)	0.02	-0.63	(-1.14, -0.12)
Inference (Stroop Test)	49.9 (7.7)	52 (5.7)	0.25	-0.31	(-0.81, 0.19)
% Errors (WCST)	49.6 (10.8)	55.7 (13)	0.06	-0.49	(-0.99, 0.02)
Verbal fluency					
CSWAT	42.6 (10)	43.1 (12.8)	0.93	-0.02	(-0.52, 0.48)
Animals	54 (8.6)	53.5 (6.8)	0.81	0.07	(-0.43, 0.57)
Motor function					
Dominant hand (ETT)	44.1 (15.9)	43.8 (11.4)	0.64	-0.12	(-0.62, 0.38)
Nondominant hand (ETT)	47.4 (16.6)	45.6 (12.3)	0.61	0.13	(-0.37, 0.63)
Dominant hand (GPT)	54.1 (12.5)	53.1 (8.6)	0.41	0.09	(-0.41, 0.59)
Nondominant hand (GPT)	54.5 (12.4)	53.3 (8.6)	0.65	0.07	(-0.43, 0.57)

*Data are expressed as means (standard deviation), except when specified. WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale-III; TMT-A, Trail Making Test part A; SDMT, Standard Digit Modalities Test; CVLT, California Verbal Learning Test; TMT-B, Trail Making Test part B; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; CSWAT, Controlled Oral Word Association Test; ETT, Electronic Tapping Test; GPT, Grooved Pegboard Test.

INFLUENCE OF NADIR CD4 CELL COUNT IN HIV INFECTION

trend found suggested that the highest cut point of 350 cells/ml predicted neurocognitive protection better than the lowest cut point of 200 cells/ml. A link may exist between this finding and other clinical conditions that have revealed the importance of the CD4 nadir as a marker of possible irreversibility, such as the difficulty of immune restoration in individuals with low nadir counts³⁶ or the relationship between nadir CD4 count and physical dysfunction.^{37,38} In our study, the possible importance of nadir CD4 cell count values involved central nervous system (CNS) functioning. Recently, McCrossan and colleagues³⁹ found CD4-related inflammatory changes in the brains of presymptomatic subjects. They suggested that such alterations may be mediated by the HIV-associated breakdown of the immune system and consequent lymphocyte dysfunction, allowing brain damage to occur. The authors found evidence for viral replication in the CNS, despite the lack of symptoms in HIV-infected individuals. This finding suggests that neurocognitive functioning is likely to be more affected when more systemic immune suppression appears, a question connected to the main objective of this investigation, and in agreement with our results.

Additionally, our findings are also relevant to the question of whether current HAART regimens confer sufficient benefits on neurocognitive functioning, an issue that is currently under debate. HAART combinations have been shown to produce improvement of neurocognitive performance, but recent findings have demonstrated that recovery is not achieved in all impaired individuals on therapy.^{13,15,16,27} In fact, failure to improve in this respect has been seen in a significant proportion of patients on EAART.^{33,34} In our study, indeed, we made the same observation, detecting altered neurocognitive functioning in 60.9% of the total sample and in 52.6% of subjects presenting with a nadir count >200 cells/ml.

Some authors have suggested the existence of new potential risk factors (such as age, coinfection with HCV, or low educational level³⁹⁻⁴¹) as a comprehensive explanation for this persistence. In our investigation most of these factors were homogeneously distributed between groups, and we were therefore unable to assess their possible influence. Other authors have hypothesized a harmful effect, leading to mechanisms induced by neuronal death.^{39,42} According to this hypothesis, irreversible CNS injury would underlie HIV-related neurocognitive impairment, and this would explain the persistence of the current neurologic disruption. Other studies have also observed detectable levels of HIV in cerebrospinal fluid (CSF) in spite of the presence of HAART and virologic success in controlling the plasma viral replication.^{43,44} Moreover, Arenth and colleagues⁴⁵ recently showed that viral load in CSF and inflammatory reactions may be suppressed in patients treated with HAART in the early stages of infection, although they also observed that the intrathecal activity of the virus persisted in subjects on therapy who started treatment at later stages. In our opinion, this demonstrates the progression of neuronal injury despite the use of antiretroviral therapy, consistent with the observations that we found.

When we used a cutoff of 200 cells/ml to compare scores of neurocognitive and motor functions, statistical differences were found in two of the domains considered: attention/working memory and executive functions. Individuals with

a higher CD4 nadir count showed significantly better functioning in these areas. Both attention/working memory and executive functioning have certainly been two of the domains usually seen to change in people living with HIV.²⁵ In fact, recent studies have confirmed that markers of CNS injury, specifically involving gliosis, are more evident in basal ganglia and frontal white matter, both regions related to these cognitive processes.⁴⁶ The same markers have been found to be related to motor function, although in our investigation this was not observed, possibly because of our small sample size.

The limitations of our research design should be taken into account. First, there is no accurate way to classify individuals as neurocognitively impaired. We applied the classification method suggested by Tassi and colleagues,³ but other procedures have also been used. Neurocognitive testing requires the use of comprehensive tools to assess neurocognitive functioning. We therefore used a battery of instruments commonly used in HIV infection research, although other tests have been similarly applied.^{3,43,47,48,49} Second, the use of analyses of multiple comparisons in the same study population could favor a trend in statistical outcomes, similar to the ones we observed. Finally, it should also be considered that the reduced study sample and the design based on a cross-sectional study possibly limited the reliability of the data found.

In summary, our findings reveal an association between a low nadir CD4 cell count and neurocognitive impairment in HIV-infected individuals. Patients with nadir CD4 cell counts <200 cells/ml showed a higher prevalence of neurocognitive impairment as well as decreased functioning in some neurocognitive areas, specifically attention/working memory and executive function. Given that the nadir CD4 cell count, independently of the presence or absence of antiretroviral therapy, may therefore be considered as a predictive risk factor for greater HIV-related neurocognitive impairment, these results may argue in favor of reconsidering the time HAART should be initiated. Currently, international guidelines⁴⁰ recommend that therapy must necessarily be started when the CD4 nadir reaches <200 cells/ml and that at counts between 200 and 350 cells/ml initiating therapy need only be considered, in accordance with virologic and clinical outcomes. However, as other investigations have recommended,^{13,15,25,45} and in the interest of avoiding irreversible neurocognitive impairment, it would probably be wiser to start antiretroviral therapy earlier.

Acknowledgments

Partial data for this study were presented at the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 25-28 February 2007, Los Angeles, CA, Abstract 303. We wish to especially thank Mary Ellen Ketans, Rafael López-Blanquez, and Roger Paredes for their support and collaboration given during the preparation of this manuscript. This work was partially supported by Grant 12/05/02 from FIPSE (Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España) and the Spanish AIDS network "Red Temática Cooperativa de Investigación en SIDA" (RD06/1006).

Disclosure Statement

No competing financial interests exist.



References

1. Huston RK, Grant I, Butera N, White DA, et al.: The HNRC SIV neurophysiology of HIV infection at different disease stages. *HIV Neurobehavioral Research Center. J Int Neuropsychol Soc* 1995;1:231-251.
2. Tosti V, Balotta P, Galgani S, et al.: Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1-associated neurocognitive impairment. *AIDS* 1999;13:1889-1897.
3. Sacktor N, McClement MP, Marder K, et al.: HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. *J Neurosci* 2002;8:136-142.
4. McCutchan JA, Wu JW, Robertson K, et al.: HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS* 2002;21(9):1199-1212.
5. Tosti V, Balotta P, Bellagamba R, et al.: Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: Prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:174-182.
6. Cyrusque LA, Maruff P, and Basso RJ: 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 Neurosci* 2004;24:3356-3377.
7. Tosti V, Balotta P, Lorenzini P, et al.: Prevalence and risk factors for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive impairment, 1986 to 2002: Results from an urban observational cohort. *J Neurosci* 2005;25:265-273.
8. Neumann JK, Booth JB, Henderson BG, et al.: HIV-related neuropathology, 1985 to 1999: Rising prevalence of HIV encephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:173-177.
9. Walters MR, Tull PW, Shannahan EE, et al.: Symptomatic distal sensory polyneuropathy in HIV after age 50. *Neurology* 2004;62:1378-1383.
10. Krawczyk CS, Holmberg SD, Moorman AC, Cardwe IL, McGinn G Jr: HIV Outpatient Study Group: Factors associated with chronic renal failure in HIV-infected ambulatory patients. *AIDS* 2004;18:2171-2176.
11. Rose H, Woodley J, Ho J, et al.: HIV infection and high-density lipoprotein: The effect of the disease vs the effect of treatment. *Metabolism* 2006;55:90-95.
12. Bannet F, Balotte E, Thiebaud R, et al.: Cascade d'Épidémiologie Clinique de SIDA en Aquitaine: Facteurs associés avec le surrécurrence de A205-related non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: Aquitaine Cohort, France. *Clin Infect Dis* 2006;42:413-417.
13. Semiani E, Tinelli C, Minoli L, et al.: Evaluation of the risk factors associated with lipodystrophy development in a cohort of HIV-positive patients. *Antiviral Ther* 2002;7:175-180.
14. Cyrusque LA, Maruff P, and Basso RJ: Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients. *Neurology* 2006;66:1447-1451.
15. Valcour V, Yee P, Williams AJ, Manziaris R, et al.: Lowest ever CD4 lymphocyte count (CD4 nadir) as a predictor of current cognitive and neurological status in human immunodeficiency virus type 1 infection—The Hawaii Aging with HIV Cohort. *J Neurosci* 2006;26:307-309.
16. Centers for Disease Control and Prevention: 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MORW Morbidity Mortal Wkly Rep* 1992;41:1-19.
17. Beck AT, Rush AL, Spitzer RL, and Emery G: *Cognitive Therapy of Depression*. Guilford Press, New York, 1976.
18. Beck AT, Steer RA, and Brown GK: *Beck Depression Inventory—Manual*. EDI-II. Psychological Corporation, New York, 1996.
19. Spitzerberger CD, Gorsuch RL, and Lushene RE: *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA, 1978.
20. Muñoz-Moreno JA: Neurocognitive and motor disorders in HIV infection: Assessment and interventions. In: *Research Focus on Cognitive Disorders* (Flatau SN, ed.). Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, NY, 2002.
21. *Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition* (WAIS-III). The Psychological Corporation, San Antonio, TX, 1997.
22. Smith A: *Symbol Digit Modalities Test*. Western Psychological Services, Los Angeles, CA, 1973.
23. Balthus RM and Davidson LA: *Clinical Neuropsychology: Current Status and Applications*. John Wiley & Sons, New York, 1974.
24. DeLuca DC, Kramer JH, Kaplan E, and Oller BA: *California Verbal Learning Test*. The Psychological Corporation, New York, 2000.
25. Golden CJ: *Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Use*. Stoelting Company, Wood Dale, IL, 1978.
26. Heaton RK, Chelune GL, Talley JL, Kay GG, and Curtis G: *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)—Manual Revised and Expanded*. Psychological Assessment Resources, Odessa, FL, 1993.
27. Benton AL, Hamsher K, and Sivan AB: *Multilingual Aphasia Examination*. APA Associates, Iowa City, IA, 1994.
28. Gladin JA, Schuman CC, Evans JD, Furey GM, Miller SW, and Heaton RK: Norms for letter and category fluency: Demographic corrections for age, education, and ethnicity. *Assessment* 1999;4:147-178.
29. *Electronic Tapping Test*. Western Psychological Services, Los Angeles, CA, 2000.
30. Matthews CG and Klove H: *Instruction Manual for the Adult Neuropsychology Test Battery*. University of Wisconsin Medical School, Madison, WI, 1964.
31. Cohen J: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed. Lawrence Erlbaum & Associates, Hillsdale, NJ, 1988.
32. Kaufmann GR, Hoch M, Finlayson R, Zaunders J, Smith D, and Cooper DA: The extent of HIV-1-related immunodeficiency and age predict the long-term CD4 T lymphocyte response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:299-307.
33. McCrossan SM, Maruden M, Carnie FW, et al.: An immune-control model for viral replication in the CNS during presymptomatic HIV infection. *Brain* 2006;129:503-516.
34. Letevise SE, McCutchan JA, Childers ME, et al.: HNRC Group: Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Ann Neurol* 2004; 56(3):416-423.
35. Nath A and Sacktor N: Influence of highly active antiretroviral therapy on persistence of HIV in the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2006;19(4):358-363.
36. De Ronchi D, Faranca I, Bernardi D, et al.: Risk factors for cognitive impairment in HIV-1-infected persons with different risk behaviors. *Arch Neurol* 2002;59(12):812-818.
37. Becker JT, Lopez CH, Dow MA, and Alvarstein HJ: Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. *AIDS* 2004;18(21):34.





INFLUENCE OF NADIR CD4 CELL COUNT IN HIV INFECTION

1307

36. Hjalbyek RC, Castillon SA, and Hinkin CH: Neuropsychological aspects of coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2005;41:1338-44.

37. Cysique LA, Basso RL, Halman M, et al.: Undetectable cerebrospinal fluid HIV RNA and beta-2 microglobulin do not indicate inactive AIDS dementia complex in highly active antiretroviral therapy-treated patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;39:426-429.

38. Basso RJ: 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;18:275-78.

39. Antinetti A, Galecki ML, Grinetti S, et al.: Factors influencing virological response to antiretroviral drugs in cerebrospinal fluid of advanced HIV-1-infected patients. *AIDS* 2002;16(14):1867-1876.

40. Lehenko S, McClernon D, Benjamin R, et al. and the CHARTER Group: Presence of HIV RNA in cerebrospinal fluid that is undetectable with the ultrasensitive assay. The 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 25-28, 2007, Los Angeles, CA, Abstract 369.

41. Arendt G, Nelling T, Fitch C, et al.: Intrathecal viral replication and cerebral deficits in different stages of human immunodeficiency virus disease. *J Neurovirol* 2007;13:223-232.

42. Paul EH, Yasarovian CT, Miller EN, et al.: Proton MRS and neuropsychological correlates in AIDS dementia complex: Evidence of subcortical specificity. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007;19:283-292.

43. Hammer SM, Saag MS, Schemm M, et al.: International AIDS Society-USA Panel: Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2006;296(7):827-843.

Address reprint requests to:
 Jose A. Madrid-Moreno
 Lluís Lloret Ja SIDA Foundation—HIV Unit
 Germans Trias i Pujol University Hospital
 Ctra. de Canyet, SN
 08916, Badalona, Barcelona, Catalonia, Spain
 E-mail: jmadrid@lloret.org



- Estudio II:

Interruptions of Antiretroviral Therapy in HIV Infection: Are They Detrimental to Neurocognitive Functioning?

Reproducido de: *J Neurovirol* 2010 Jun; 16(3): 208-218.



Interruptions of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infection: are they detrimental to neurocognitive functioning?

Jose A. Muñoz-Moreno,^{1,2} Carlina R. Fumaz,^{1,2} Anna Prats,^{1,2} Maria J. Ferrer,^{1,2} Eugenia Negrodo,^{1,2} Nària Pérez-Alvarez,^{1,3} José Meló,^{1,3} Gaudalope Gómez,⁴ Maite Garolera,⁴ and Bonaventura Clotet^{1,2,5,6}

¹Lluita contra la SIDA Foundation, Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, Barcelona, Catalonia, Spain; ²Autònoma de Barcelona University, Barcelona, Catalonia, Spain; ³Politécnica de Catalunya University, Barcelona, Catalonia, Spain; ⁴Consorci Sanitari de Terrassa Hospital, Terrassa, Barcelona, Catalonia, Spain; and ⁵InsCatal Foundation, Badalona, Barcelona, Catalonia, Spain

Because interruption of antiretroviral treatment may entail clinical risks for human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals, we investigated their impact on neurocognitive functioning. Cross-sectional study was carried out, comparing HIV-infected persons who had interrupted antiretroviral therapy in the past (interruption group, IG) with persons who had never discontinued therapy (noninterruption group, NIG). Interruption was defined as the discontinuation of highly active antiretroviral therapy (HAART) for more than 11 days after previous treatment of at least 15 days. All the participants were on therapy. Demographic, clinical, and neurocognitive variables were assessed. The primary end point was the percentage of people with neurocognitive impairment. The score in different neurocognitive domains was a secondary end point. A total of 83 subjects participated in the study (IG: $n = 27$; NIG: $n = 56$). Demographic and clinical characteristics were balanced between the groups, except for years since HIV diagnosis (IG, 13.8; NIG, 10.2 [$P = .003$]). The percentage of people with neurocognitive impairment was significantly higher in the IG group (IG, 59.25%; NIG, 33.92% [$P = 0.02$]). As for scores in neurocognitive domains, individuals in the IG showed worse neurocognitive functioning, and significant differences in attention/working memory and information processing speed were found. The adjusted analysis supported the unadjusted analysis. In this study, a higher prevalence of neurocognitive impairment was detected in HIV-infected persons who had interrupted antiretroviral therapy in the past. Additionally, neurocognitive functioning was observed to be more impaired in the same individuals. Further studies should examine the potential negative effects of antiretroviral therapy interruptions on neurocognitive functioning. *Journal of NeuroVirology* (2016) 18, 208–218.

Keywords: antiretroviral therapy; HIV infection; neurocognitive functioning; neuropsychological assessment; treatment interruption

Address correspondence to Jose A. Muñoz-Moreno, MS, Lluita contra la SIDA Foundation, HIV Unit, Germans Trias i Pujol University Hospital, C/ta. de Canyet, S/N 08916, Badalona, Barcelona, Catalonia, Spain. E-mail: jmuoz@lcsida.org

This work was partially supported by grant 12315/02 from FPIS (Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España), the Spanish AIDS network “Red Temática Cooperativa de Investigación en SIDA” (RD06-0006), and grant MTM2009-08747-C02-00 from the Ministerio de Ciencia e Innovación. The authors are grateful to Thomas O’Boyle for editorial assistance during the preparation of the manuscript.

Received 5 August 2009; revised 3 December 2009; re-revised 4 February 2010; accepted 22 February 2010.



© Neuroscienet. Downloaded from informahealthcare.com by 93.24.248.93 on 04/08/16. For personal use only.



Neurocognitive functioning and ART interruption
M. M. M. et al. 200

Introduction

Patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) continue to experience impairment of neurocognitive functioning. Although the incidence of most neurological complications has decreased since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART), the prevalence of HIV-associated dementia (HAD) has not declined, and the incidence of milder neurocognitive disorders, such as mild neurocognitive disorder (MND) and asymptomatic neurocognitive impairment (ANI), has increased [Cysique et al., 2004; Sacktor et al., 2002; Tozzi et al., 2005a]. Both observations are related to the persistence of HIV in the central nervous system (CNS) [Mañó-Moreno et al., 2009; Spudis et al., 2003] and the inability of current antiretroviral therapy to effectively protect the CNS [Cysique et al., 2006; Tozzi et al., 2007], as well as the emergence of new potential risk factors, such as aging [Becker et al., 2004], nadir CD4 cell count [Mañó-Moreno et al., 2008], and coinfection with hepatitis C virus (HCV) [Hilzbeck et al., 2005].

Treatment interruption in chronically HIV-infected individuals is often based on the patient's decision, although it has also been applied as a therapeutic strategy by clinicians to reduce antiretroviral-associated toxicity, improve quality of life, and reduce the economic burden of antiretroviral therapy for public health systems. However, despite these potential advantages, there is evidence of significant risks for individuals discontinuing treatment and of an association with increased morbidity and mortality [Danel et al., 2000; El-Sadr et al., 2006].

As little is known about the effect of treatment interruptions on neurocognitive functioning, we conducted a study to compare neurocognitive functioning in HIV-infected patients who had interrupted antiretroviral therapy with that of patients who had not. We assessed the prevalence of neurocognitive impairment and measures of neurocognitive functioning.

Results

A total of 136 patients were informed and invited to participate in the study. Of these, 124 accepted and 43 fulfilled the study criteria (see Figure 1). Of the 83 eligible participants, 27 patients were assigned to the interruption group (IG) and 56 to noninterruption group (NIG).

The demographic, emotional, and clinical characteristics of the participants are shown in Table 1. The study groups were statistically comparable, except for time since HIV diagnosis, which was greater for IG participants (IG, 13.8; NIG, 10.2 [$P = .003$]). Although some of the remaining demographic, emotional, and clinical variables showed differences in

the distribution between groups, none of them reached statistical significance. The greatest differences were seen in time on treatment (IG, 8.2; NIG, 7 [$P = .09$]) and the scores for anxiety (IG, 47; NIG, 49 [$P = .06$]). Other virological and immunological parameters such as plasma viral load, nadir CD4 cell count, or current CD4 count did not show statistical significance. There were a total of 55 interruptions in the IG (sexually transmitted infections [STIs]: 41.8%, patient's decision [36.3%], and toxicity [21.8%]). The remaining characteristics of the interruptions are shown in Table 2.

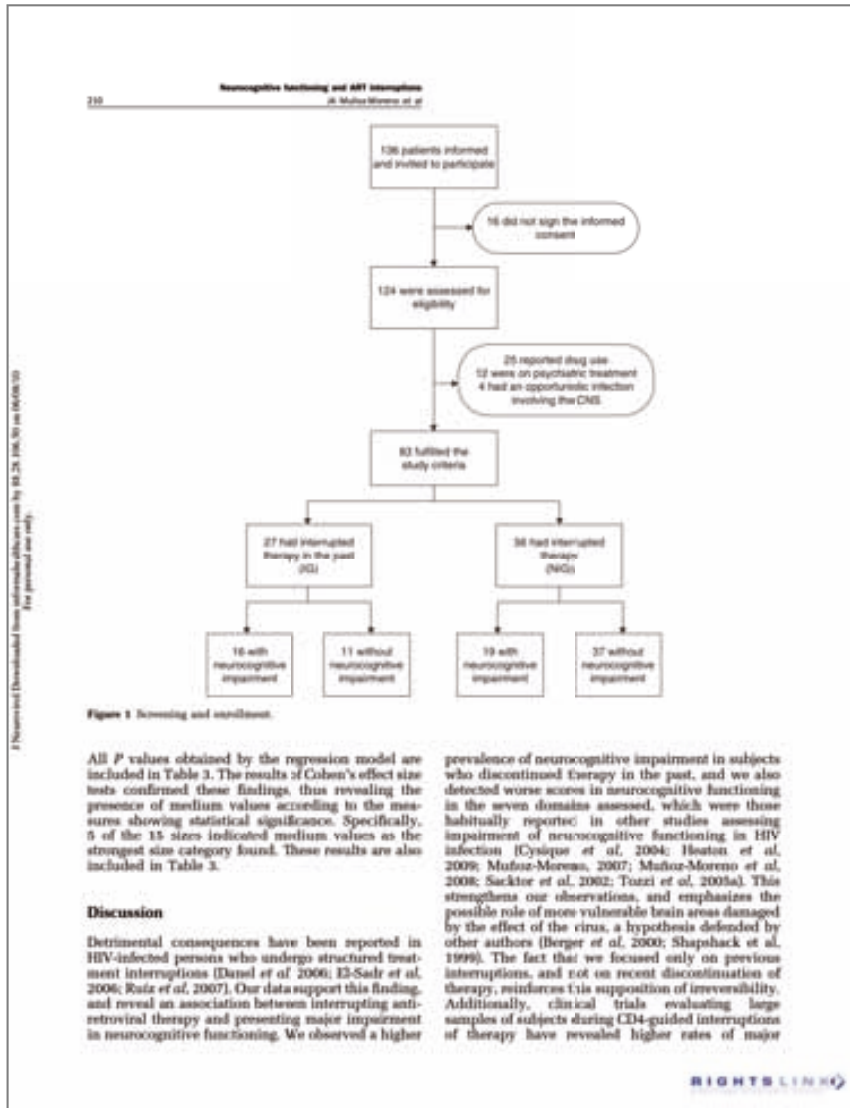
Neurocognitive impairment affected 16 patients (59.3%) in the IG and 19 patients (33.9%) in the NIG ($P = .02$). The percentages for HANDs in both groups are shown in Table 1. The distribution was similar between groups, except for HAD, which was higher in the IG.

With regard to the scores representing neurocognitive domains, the comparison between groups revealed significant differences in the following functions: attention/working memory, specifically in digit span forward (IG, 46.8; NIG, 51.3 [$P = 0.03$]) and digit span backward (IG, 48.1; NIG, 53 [$P = .008$]), and information processing speed in the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) written score (IG, 46; NIG, 50.6 [$P = .01$]). These scores therefore indicated worse functioning in the IG. In fact, the remaining neuropsychological outcomes revealed that all scores were lower in the IG than in the NIG, thus indicating a general poorer functioning in this group, although the difference did not reach statistical significance. The differences in the scores representing neurocognitive domains are shown in Table 3.

An additional post hoc subanalysis was performed including all the scores in each neurocognitive domain assessed, and the mean was calculated for each of them. This was compared between groups, and the results showed statistically significant differences in attention/working memory. The outcomes of this analysis for the IG and NIG, respectively, were as follows: attention/working memory, 48.9 and 52.2 ($P = .02$); information processing speed, 49.6 and 51.8 ($P = .24$); verbal memory, 50.7 and 51.2 ($P = .82$); learning, 47.4 and 58.4 ($P = .30$); executive functions, 49.3 and 51.5 ($P = .18$); verbal fluency, 45.7 and 49.1 ($P = .07$); and motor function, 51.9 and 54.8 ($P = .32$). Figure 2 summarizes the results for cognitive and motor functions in the form of a graph.

Because the study groups were not completely equivalent in terms of clinical variables, specifically with regard to time since diagnosis of HIV infection, a regression model was applied to assess the differences between neurocognitive scores, adjusting for time since diagnosis of HIV infection. This model revealed that significant differences between groups were maintained in the same cognitive and motor scores (digit span forward, $P = .03$; digit span backward, $P = .01$; and the SDMT written score, $P = .02$).

J Neurosci Downloaded from www.jneurosci.org by 128.235.106.80 on 06/06/10 (see previous issue only)



Neurocognitive functioning and ART interruptions
in Mubareza et al.

311

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the study groups

	IG (n = 27)	NOG (n = 58)	P value
Age (years)	41.4 (38.5–43.9)	43.8 (37.1–51.3)	.35
Male sex (%)	77.8	71.4	.38
Injection route (%)			.3
Injecting drug user	23.9	37.9	
Heroin/snuff	11.1	23.2	
Heroin/snuff	33.3	48.2	
Other	3.7	—	
Unknown	29.6	38.7	
Education (years)	12 (8–15)	12 (9–15)	.49
Time since HIV diagnosis (years)	13.8 (5.6–17.3)	18.2 (8.4–18.9)	.003
Time on treatment (years)	8.2 (3.9–11.7)	7 (2.3–11.9)	.09
CD4 cell count (cells/cc)	441 (139–696)	503.5 (176.7–717.2)	.33
Nadir CD4 cell count (cells/cc)	214 (128–283)	216.5 (91.2–296)	.84
Plasma viral load (copies/ml)	59 (39–59)	59 (39–59)	.89
Plasma viral load (log ₁₀)	1.7 (1.5–1.7)	1.7 (1.5–1.7)	.89
Subjects with an undetectable viral load (%)	88.9	85.5	.67
Maximum viral load (copies/ml)	114730 (17000–240000)	30000 (12074–153028)	.23
Maximum viral load (log ₁₀)	5.14, 2–5.31	4.8 (4.3–5.1)	.23
Concomitant with HCV (%)	22.7	18.9	.48
Depression (BDI)	5 (1–8)	2.3 (0–7)	.13
Anxiety (STAI)	47 (34–57.5)	49 (32–66)	.06
Frontal intelligence (WAIS-III Vocabulary Test)	30 (43–52)	49 (43.3–52)	.87
Subjects with neurocognitive impairment (%)	59.3	33.9	.02
Neurocognitive disorder (%) ^a			.78
ANI	43.7	47.3	
MNI	37.5	42.5	
BDI	16.7	26.5	

Note. Data are expressed as median (interquartile range), except when specified. BDI, Beck Depression Inventory; STAI, State-Trait Anxiety Inventory; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale-III; ANI, Asymptomatic Neurocognitive Impairment; MNI, Mild Neurocognitive Disorder; HCV, HIV-Associated Dementia. ^aDistribution of neurocognitive disorder only in those subjects with neurocognitive impairment.

Table 2 Characteristics of treatment interruptions in the interruption group

	IG (n = 27)
Total number of interruptions	55
Causes of interruption	
Structured treatment interruption	23 (41.8)
Toxicity	32 (58.2)
Individual decision	29 (51.9)
Months under interruption*	17.2 (18.3)
Total time under interruption/Total time on treatment = 100	15.5
Months since last interruption*	37.8 (37)
Patients with:	
1 interruption	13 (48.1)
2 interruptions	5 (18.5)
3 interruptions	4 (14.8)
4 interruptions	2 (7.4)
≥5 interruptions	3 (11.1)
Patients with plasma viral rebound	11 (40.7)
Total number of plasma viral rebounds	39 (70.4)

Note. Data expressed as frequency (percentage), except when specified. *Mean (standard deviation). Plasma viral rebounds occurred after interruption.

cardiovascular, renal, and hepatic diseases, opportunistic infections, and death (Danel et al, 2006; El-Sadr et al, 2006). However, factors such as the nadir CD4 cell count, baseline CD4 cell count, and other immunological and inflammatory parameters may affect real points (Carriello et al, 2005; Hirschel and Flanigan, 2009; Maggiolo et al, 2009; Sarmati et al, 2009; Semanzi et al, 2008). Our objective was to study neurocognitive functioning in this setting, although we did not focus only on CD4-guided or structured treatment interruptions (41.8% in our sample). We addressed this area from a more clinical perspective, namely, by examining possible long-term neurocognitive damage in individuals who had interrupted therapy in the past for any reason.

At the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Robertson and colleagues (Robertson et al, 2007) reported changes in the neurocognitive functioning evaluated before and after discontinuation of antiretroviral therapy in patients with high CD4 cell counts, observing an improvement in neurocognitive functioning at weeks 48, 72, and 96 after the interruption. Similarly, Childers and

J Neurosci Downloaded from www.jneurosci.org by 93.28.196.93 on 04/08/10. For personal use only.



Table 3 Neurocognitive performance of the study sample

Neurocognitive area	Measure (Test)	IG (n = 27)	NEG (n = 56)	P value	Adjusted P value	d	d 95% CI
Attention/working memory	Digit span forward (WAIS-III)	46.8 (7.7)	51.3 (7)	.03	.03	-0.37	[-1.03; -0.09]
	Digit span backward (WAIS-III)	45.1 (8)	53 (7.4)	.008	.01	-0.64	[-1.10; -0.17]
	Letter numbers (WAIS-III)	50.3 (8.7)	52.8 (8.3)	.12	.33	-0.30	[-0.82; 0.21]
Information processing speed	TMT-A	52.2 (7.8)	52.8 (8)	.86	.86	-0.07	[-0.53; 0.39]
	Written scores (SDMT)	46 (30)	50.6 (8.5)	.03	.02	-0.51	[-0.97; -0.06]
Verbal memory	Long-term free recall (CVLT)	39.7 (8.7)	51.2 (10.6)	.79	.98	-0.65	[-1.31; 0.01]
	A list (CVLT)	47.4 (11.4)	50.4 (12.3)	.12	.30	-0.23	[-0.70; 0.23]
Executive functions	TMT-B	50.6 (8)	53.9 (8.3)	.13	.34	-0.40	[-0.85; 0.06]
	Interference (Stroop Test)	48.7 (8.6)	52 (7.3)	.36	.67	-0.23	[-0.70; 0.24]
	% Errors (Stroop)	56.7 (10.2)	58.7 (12.3)	.86	.89	-0.01	[-0.46; 0.46]
	Total scores (TOL)	46.6 (12.3)	49.8 (8.3)	.21	.48	-0.29	[-0.74; 0.16]
Verbal fluency	Total scores (CWAT)	38 (13.3)	43.8 (11)	.07	.14	-0.42	[-0.88; 0.04]
	Total scores (Animals)	33.3 (7.2)	35.2 (8.3)	.36	.66	-0.21	[-0.67; 0.26]
Motor function	Dominant hand (GPT)	52 (11.9)	54.3 (8.4)	.35	.30	-0.24	[-0.69; 0.21]
	Non-dominant hand (GPT)	51.8 (13)	54.3 (10.1)	.37	.38	-0.24	[-0.70; 0.22]

Note. Data expressed as mean (standard deviation), except when specified. WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale-III; TMT-A, Trail Making Test part A; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; CVLT, California Verbal Learning Test; TMT-B, Trail Making Test part B; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; TOL, Tower of London; CWAT, Controlled Word Association Test; GPT, Grooved Pegboard Test.

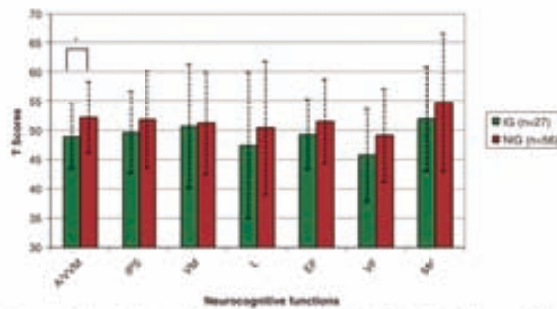


Figure 2 Performance of study sample in terms of neurocognitive functioning. *P < .05. Error bars based on standard deviation. A/WM, Attention/Working Memory; IF, Information Processing Speed; VM, Verbal Memory; L, Learning; EF, Executive Function; VF, Verbal Fluency; MF, Motor Function.

colleagues [Childers et al. 2008] recently reported that this practice could be safe and even slightly beneficial for neurocognitive functioning. Nevertheless, the study designs and objectives of both investigations were substantially different from ours, and this may explain the contradictory results. Both studies assessed participants based only on one treatment discontinuation, whereas the number of interruptions was unrestricted in our study. In fact, more than half of the individuals in our sample had discontinued treatment more than once (51.9%). Furthermore, Robertson and colleagues presented information on subjects who discontinued therapy,

but not on those who restarted therapy. In this regard, we firmly believe that data from subjects who restarted treatment is relevant in order to identify reversible and permanent damage. The results also differed in terms of immune status, which was represented by the nadir CD4 cell count. Unlike Robertson and colleagues, who selected participants with elevated nadir cell counts, we established our objectives independently of this value. Moreover, the nadir CD4 cell count is known to be one of the strongest predictors, both of the poor success of structured treatment interruptions [Maggiolo et al. 2004; Moho et al. 2004], and neurocognitive

impairment (Heaton et al. 2009; Muñoz-Moreno et al. 2008; Tuzi et al. 2005a). Thresholds of less than 350 cells/mm³ have been associated with more likely disease events in patients interrupting therapy (Danel et al. 2006; El-Saleh et al. 2006; Ruiz et al. 2007), and also with a higher presence of neurocognitive dysfunction (Muñoz-Moreno et al. 2008). In our work, both study groups had similar nadir CD4 cell counts; therefore, we were unable to provide supplementary information on this interesting point. The prospective investigation of Childers and colleagues provided additional relevant information on neurocognitive functioning through measurement of valuable neuropsychological tests and cerebrospinal fluid (CSF) determinations. However, their study sample was small and the prevalence of neurocognitive impairment was relatively modest at baseline (three subjects, 27% of the sample). The investigators acknowledged that the rate of impairment at baseline could be significant enough to have a positive influence on the appearance of subsequent decline. Therefore, although the findings of Robertson and Childers seem to be different from ours, they should not be viewed as contradictory, chiefly because of the manifestly different study designs and population characteristics.

There is evidence in the literature to lead us to consider that antiretroviral therapy interruptions could be associated with a higher degree of neurocognitive dysfunction. Firstly, neurocognitive impairment has been associated with virological failure in plasma (Tuzi et al. 2005b). Moreover, elevated levels of HIV in CSF and plasma have been linked to neurocognitive decline (Ellis et al. 1997, 2002, 2003; Piro et al. 2004). Findings such as these are increasingly common, and two preliminary therapeutic recommendations have been made for clinical practice, in contrast to interrupting therapy: the use of highly active antiretroviral drugs targeting CNS reservoirs (Letendre et al. 2004, 2008; Tuzi et al. 2009), and the earlier initiation of HAART to protect CNS function (Arendt et al. 2007; Marcondes et al. 2009; McCrossan et al. 2006; Muñoz-Moreno et al. 2008; Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services [DHHS], 2009). Two ongoing randomized controlled clinical trials are analyzing both strategies (Clinical Trial of CNS-targeted HAART [CTC2], 2010; Strategic Timing of Antiretroviral Treatment [START], 2010) and their results will provide useful information on the validity of both hypotheses. Secondly, interruption of therapy is linked to viral rebound in a substantial number of individuals (Deeks et al. 2001; Garcia et al. 2001; Harrigan et al. 1999; Tebas et al. 2002; Tubiana et al. 2002). Some authors describe the negative effects associated with marked re-emergence of the virus, such as symptoms resembling those of acute retroviral disease (Knyaz et al. 2005), rapid expansion of circulating CD8⁺ T cells (Steingrove et al. 2008), or

destruction of HIV-specific helper-T cells (Davy et al. 1999; Oxenius et al. 2002; Scriba et al. 2005). Similar examples include the breakdown of the blood-brain barrier or microvascular changes brought about by early CNS inflammation, which induces the development of HIV dementia (Avison et al. 2004). In our work, comparisons involving attention/working memory and information processing speed revealed the most important differences, in contrast to other domains usually observed as altered in HIV infection, such as executive functioning. In this sense, prior reports have suggested the role of different types of involvement of neurocognitive domains, according to the distinct existence of inflammation or the influence of other risk factors (Berger et al. 2000; Castelo et al. 2006; Shapshak et al. 1999). Therefore, in our opinion, more intense neuroinflammation might be an alternative explanation for the poorer neurological status observed as a result of viral peaks affecting CNS functioning. Nevertheless, new research should surely focus on the neuropathological mechanisms involved in this hypothetical response of the brain to virological blips.

Our study has some limitations. The small sample size constrains the power of the results and, due to the cross-sectional design, possible associations with the interruptions were only studied retrospectively. In addition, it remains unclear whether neurocognitive problems could lead to interruption of therapy; although according to the weak rate of discontinuations for individual decisions (16.3%), and the minority of participants with more than two interruptions (33.3%), it seems that the decline in CNS functioning did not affect the decision to discontinue treatment. Finally, there were differences in the demographic and clinical conditions of the study groups, and time since HIV diagnosis was particularly significant. This may show a greater possibility of therapy discontinuation in patients who have had HIV infection for longer time, although the linear regression model and additional effect size tests confirmed the initial results.

In summary, to date, several reports have described dysfunction of the CNS in people living with HIV, but few have explored the relationship between repeated antiretroviral treatment interruption and its consequences on neurocognitive performance. Although our results are preliminary and based on a cross-sectional design, they provide evidence of permanent neurocognitive dysfunctioning after antiretroviral therapy interruptions, mainly in attention/working memory and information processing speed. Therefore, we conclude that antiretroviral therapy interruptions may be an additional risk factor for neurocognitive impairment in HIV-infected patients and, as highlighted by other authors, we defend the importance of continuing antiretroviral therapy for the treatment of HIV-infected patients in order to protect neurocognitive functioning.



Downloaded from ascelibrary.org by 128.235.251.101 on 06/04/10
For personal use only.

Neurocognitive functioning and ART interruptions
 M. Muñoz-Moreno et al.

Material and methods

Study design
 We designed an observational cross-sectional study to explore the effect of previous antiretroviral interruptions on neurocognitive functioning in chronically HIV-infected patients. Interruption was defined as discontinuation of antiretroviral treatment for more than 15 days after at least 15 days of treatment at any time during the course of the infection. This criterion was based on previous findings that indicate that viral replication could be feasible after a mean of 15 days (Ruiz et al. 2007). Therefore, all recruited participants were classified into two study groups: patients who had discontinued antiretroviral therapy in the past (Interruption group, IG), and patients who had never interrupted therapy (noninterruption group, NIG).

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 1964 (1996 revision) and Good Clinical Practice guidelines, and was approved by the research ethics committee of Germans Trias i Pujol University Hospital. Lluita Contra la SIDA Foundation was the principal study sponsor.

Objectives
 The general objective of this study was to compare neurocognitive functioning in patients who had interrupted antiretroviral therapy in the past with those who had never interrupted therapy. We established two study end points:

- The primary end point was the prevalence of neurocognitive impairment. This was based on a comparison of the percentage of patients showing neurocognitive impairment in both groups.
- The secondary end point was based on neurocognitive scores covering relevant neurocognitive domains in HIV infection. Fourteen scores resulting from a comprehensive assessment of neurocognitive functioning were compared between study groups.

Study participants
 The study population was composed of patients attended at the HIV Unit of the Germans Trias i Pujol University Hospital. Between March 2006 and September 2008, we informed all the patients about the objectives of the study and applied specific study criteria to select the definitive sample. All participants had to be at least 18 years old and receiving a HAART combination on inclusion. Those patients with a prior or current opportunistic infection involving the CNS were excluded, as were those who reported drug use or a prior or current psychiatric disorder. This was assessed at the initial information visit by the investigator responsible for recruitment, although the database of the HIV Unit was also checked to confirm the information reported by each patient. After recruitment, all participants made an appointment for a new visit, at which they were evaluated and data were collected.

Measures and instruments
 Demographic, clinical, emotional, and neurocognitive variables were assessed. The demographic variables were recorded at the information visit and confirmed using our HIV Unit database. These data comprised age, gender, infection route, and years of education.

Clinical variables were extracted from the HIV Unit database and medical reports. In both study groups, these consisted of time since HIV diagnosis, time on treatment, current CD4 cell count, nadir CD4 cell count, viral load, and coinfection with HCV. In the IG, we recorded the following additional variables: number of interruptions, number of structured interruptions, duration of interruption, time since last interruption, and number of plasma viral rebounds. The number of structured interruptions and viral rebounds were not included in the data analysis, although both variables were recorded to provide descriptive data on interruptions. A structured treatment interruption was considered to have finished when therapy was restarted at a CD4 cell count of <350 cells/ml or plasma viral load of >100,000 copies/ml, and when the patient had undergone at least 2 interruptions. Viral rebounds were defined as an increase in plasma viral load to >35,000 copies/ml during the month after interruption.

The emotional variables assessed were depression and anxiety. Depression was evaluated using the Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al. 1979)—specifically the cognitive-affective subscale for avoiding biases related to somatic symptoms (Beck et al. 1996)—and anxiety was evaluated by the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger et al. 1970).

Neurocognitive variables were assessed using a neuropsychological test battery, as recommended for the assessment of neurocognitive functioning in HIV infection (Muñoz-Moreno, 2007). The tests included and neurocognitive domains assessed were as follows: the Letter-Numbers and Digits Tests of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III) (Wechsler, 1997) for attention/working memory; Part A of the Trail Making Test (TMT) (Reitan and Davidson, 1974) and the Symbol Digit Modality Test (SDMT) (Smith, 1973) for information processing speed; the California Verbal Learning Test (CVLT) (Delis et al. 2000) for verbal memory and learning; Part B of the TMT (Reitan and Davidson, 1974), the Stroop Test (Golden, 1978), the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Kongs et al. 1993), and the Tower of London (TOL) (Gilbertson and Zöllner, 2001) for executive functions; the Controlled Oral Word Association Test (COWAT) (Benton et al. 1994) and the Animals Test (Gladys et al. 1999) for verbal

RIGHTS LINK

fluency; and the Grooved Pegboard Test (Matthews and Klove, 1964) for motor function. Premorbid intelligence was also assessed using the Vocabulary Test of the WAIS-III (Wechsler, 1997), although this variable was treated as a clinical variable, mainly to be included in equivalence analyses between groups. Self-reported neurocognitive complaints were also recorded. This was considered a dichotomized categorical variable (yes/no), when the patient reported symptoms of neurocognitive impairment.

Neurocognitive impairment was defined as performance of one standard deviation below the normative mean in at least two neuropsychological tests, or two standard deviations below the normative mean in at least one test, as extensively used in other studies assessing HIV-related neurocognitive impairment (Antinori et al., 2007; Cysique et al., 2004; Muñoz-Moreno et al., 2008; Muñoz-Moreno, 2007; Tuzzi et al., 2005a). Impairment was considered mild when one standard deviation below the normative mean was observed in at least two tests or two standard deviations in one test, and moderate-severe when this was more than two standard deviations in one test or two deviations in more than two tests. *T* scores were used for all comparisons and were obtained using a correction standardization process based on adjusting the raw scores according to age, gender, and education, using normative data (Benton et al., 1994; Cullbertson and Zillmer, 2001; Delis et al., 2000; Gladsjo et al., 1999; Golden, 2001; Kongs et al., 1993; Reitan and Wolfson, 1985a, 1985b; Smith, 2002; Wechsler, 1999).

The Frascati criteria proposed by Antinori et al. (Antinori et al., 2007) were used to classify subjects in both groups according to the presence of HIV-associated neurocognitive disorders (HANDs). This classification contemplated the existence of ANI, MND, and HAD. More specifically, in our work ANI and MND were identified when mild neurocognitive impairment involved at least two neurocognitive

domains, and HAD when moderate-severe impairment was confirmed by the presence of self-reported neurocognitive complaints. The differentiation between ANI and MND was established according to the presence of neurocognitive complaints; MND involved the presence of neurocognitive complaints and ANI did not.

Data analysis

Equivalence between groups was determined by the comparison of demographic, clinical, and emotional variables. Differences between groups were assessed using analysis of variance when quantitative variables showed a normal distribution (Kolmogorov-Smirnov test, *P* values >.05) and nonparametric tests (Mann-Whitney) when they were not normally distributed. A χ^2 test was used to compare proportions. Regarding the neuropsychological measures in the seven domains, differences between groups were assessed using the means of each score.

Because this was an observational and cross-sectional investigation, the possibility of a lack of equivalence between groups was considered, and neuropsychological measures were adjusted using linear regression when demographic or clinical variables were not balanced. Additionally, Cohen's effect size tests (d) (Cohen, 1988) were also performed to quantify the magnitude of the differences found. Values were considered small when scores were less than 0.40, medium when they ranged between 0.40 and 0.75, and large when they were over 0.75.

All statistical analyses were performed using SPSS Statistics, v.17.0. (SPSS, Chicago, Illinois, USA) and R, v.2.2.0. (<http://www.r-project.org>) with a univariate two-tailed significance level of 5%.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Charney M, Clifford DB, Clapsis F, Epstein LG, Goodkin K, Grant M, Grant I, Heaton RK, Joseph J, Marder K, Marra CM, McArthur K, Nunn M, Price RW, Pulliam L, Robertson KR, Sacktor N, Valcour V, Wojna VE (2007) Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* **68**: 1789–1799.
Arendt G, Nelling T, Frisch C, Haastadt JB, Greger N, Kostljari E, Maschke M, Angerer A, Obermann M, Neuen-Jacob E, Adams G, Loeffler S, Riedewer F, von Meulen V, Soppa S; German Competence Network HIV/AIDS (2007) Intrathecal viral replication and cerebral deficits in different stages of human immunodeficiency virus disease. *J NeuroVirol* **13**: 225–232.

Arison MJ, Nath A, Greene-Arison R, Schmitt FA, Bales RA, Ethishan A, Greenberg RN, Berger JR (2004) Inflammatory changes and breakdown of microvascular integrity in early human immunodeficiency virus dementia. *J NeuroVirol* **10**: 223–232.
Beck AT, Rush AJ, Shew BF, Emery G (1979) *Cognitive therapy of depression*. New York, NY: Guilford Press.
Beck AT, Steer RA, Brown GK (1996) *Beck Depression Inventory: manual BDI-II*. New York, NY: Psychological Corporation.
Becker JT, Lopez OL, Dew MA, Alzostein HJ (2004) Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. *AIDS* **18**: 511–518.
Benton AL, Hamsher K, Sivan AB (1994) *Multiilingual Aphasia Examination*. Iowa City, IA: AJA Associates.
Berger JR, Nath A, Greenberg RN, Anderson AH, Greene RA, Bugner A, Arison MJ (2000) Cerebrovascular



Neurocognitive functioning and ART interruptions
 J. M. Rivera et al.

218

changes in the basal ganglia with HIV dementia. *Neurology* **54**: 921-926.

Cardillo PG, Hasek E, Antonowicz J, Straszek P, Samor T, Mahanarthi A, Ravaragham K, Hirschel B, Lange J, Phansopk P, Cooper DA (2005). A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* **40**: 594-600.

Castelo JM, Sherman SJ, Courtney MG, Melrose RJ, Stern CE (2006). Altered hippocampal-prefrontal activation in HIV patients during episodic memory encoding. *Neurology* **66**: 1688-1695.

Childers ME, Woods SP, Letendre S, McCutchan JA, Rosenb D, Grant I, Minoli MR, Ellis RJ (2008). Cognitive functioning during highly active antiretroviral therapy interruption in human immunodeficiency virus type 1 infection. *J NeuroVirus* **18**: 1-6.

Clinical Trial of CNS-targeted HAART (CIT2) (2009). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00624193. December 2009. Available at: >http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00624193?term=CIT+2+hiv+rank+1. Accessed January 27, 2010.

Cohen J (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Collerton WC, Zillmer EA (2001). *Tower of London—Drexel University (TOL™)*. Toronto, Canada: Multi-Health Systems Inc.

Cysique LA, Maruff P, Rowe JB (2004). 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 era: a combined study of two cohorts. *J NeuroVirus* **18**: 350-357.

Cysique LA, Maruff P, Rowe JB (2006). Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients. *Neurology* **66**: 1447-1450.

Danel C, Muhl R, Mitsa A, Anzian A, Ba-Gonin G, Kenge C, Nzuzutsu G, Gulliford D, Rouat F, Sorbu S, Chais ML, Ehrlich S, Mwan H, Sarragot D, Bisognano E, Salzman R, Anglaret X, Trivacan ANRS 1209 Trial Group (2006). CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1209 trial): a randomised trial. *Lancet* **367**: 1981-1989.

Davey RT Jr, Bat N, Yoo C, Chen TW, Metcalf JA, Dewar K, Natarajan V, Lempiak BA, Adelsberger IW, Miller KD, Kovacs JA, Polis MA, Walker RE, Falloon J, Manser H, Gee D, Baseler M, Danziger DS, Fanci AS, Lane HC (1999). HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci USA* **96**: 13109-13114.

Deeks SG, Witt T, Lagler T, Huh R, Hayden M, Barbour JD, Hollander NS, Petropoulos CJ, McCune JM, Hollenstein MK, Grant RM (2007). Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* **344**: 472-480.

DeLoe DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA (2000). *California Verbal Learning Test*. New York, NY: The Psychological Corporation.

Ellis RJ, Childers ME, Zimmerman JD, Frost SD, Deutsch R, McCutchan JA. HIV Neurobehavioral Research Center Group (2003). Human immunodeficiency virus-1 RNA levels in cerebrospinal fluid exhibit a set point in clinically stable patients not receiving antiretroviral therapy. *J Infect Dis* **187**: 1818-1821.

Ellis RJ, Hsia K, Spector SA, Nelson JA, Huston RK, Wallace MR, Abramson J, Atkinson JL, Grant I, McCutchan JA (1997). Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 RNA levels are elevated in neurocognitively impaired individuals with acquired immunodeficiency syndrome. HIV Neurobehavioral Research Center Group. *Ann Neurol* **42**: 679-688.

Ellis RJ, Moore DJ, Childers ME, Letendre S, McCutchan JA, Wolfson T, Spector SA, Hsia K, Huston RK, Grant I (2002). Progression to neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus infection predicted by elevated cerebrospinal fluid levels of human immunodeficiency virus RNA. *Arch Neurol* **59**: 923-928.

El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gortler F, Abrams D, Arshino BC, Baliker A, Burman W, Clumeck N, Cohen CJ, Cohn D, Cooper D, Darbyshire J, Emery S, Finkelstein G, Gazzard B, Grund B, Hoy J, Klingman K, Loms M, Markowitz N, Nuedhaus J, Phillips A, Rappoport C. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group (2006). CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* **355**: 2515-2526.

Garcia F, Piana M, Ortiz GM, Bushnell S, Soriano A, Vidal C, Graceto A, Arnedo M, Gil C, Puntado G, Panzavola T, Gallart T, Nixon DF, Miró JM, Gatell JM (2001). The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* **15**: F29-F40.

Glassjo JA, Schuman DE, Evans JD, Perry GM, Miller SW, Huston RK (1999). Norms for letter and category fluency: demographic corrections for age, education, and ethnicity. *Assessment* **6**: 147-178.

Golden CJ (1978). *Stroop Color and Word Test: a manual for clinical and experimental uses*. Wood Dale, IL: Stoelting Company.

Golden CJ (2001). *Stroop Test de Colores y Palabras*. Madrid: TEA Ediciones.

Harrison PB, Whaley BL, Montaner JS (1999). Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. *AIDS* **13**: F59-62.

Huston B, Franklin D, Clifford D, Woods S, Rivers M, Vigil O, Taylor M, Marotta T, Atkinson JL, Grant I. CHARTER Study Group (2006). HIV-associated neurocognitive impairment remains prevalent in the era of combination ART: The CHARTER Study. Presented at the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 8-13, 2006, Montreal, Canada. Abstract 134.

Hilzbeck BC, Castellon SA, Hinkin CH (2005). Neuropsychological aspects of coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* **41**: 538-544.





J Neurosci Downloaded from www.jneurosci.org by 89.28.196.30 on 06/08/10. See copyright for approved use only.

Hirschel B, Flanigan T (2009) Is it smart to continue to study treatment interruptions? *AIDS* **23**: 757-759.

Kayat B, Gasiorowski J, Gantner M, Ghalys A (2005) Viral rebound syndrome in two HIV-1-positive patients after structured treatment interruption. *Viral Immunol* **18**: 579-581.

Kongs SK, Thompson LL, Iverson CL, Heaton RK (1993) Wisconsin Card Sorting Test—54 card computerized version. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

Lanette SL, Marzico-Rock J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, Gelman BB, McArthur JC, McCutchan JA, Morgello S, Simpson D, Grant I, Ellis RJ, CHARTER Group (2006) Validation of the CNS penetrative-effectiveness mark for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* **63**: 65-70.

Lanette SL, McCutchan JA, Childers ME, Woods SP, Lazzaretto D, Heaton RK, Grant I, Ellis RJ, HHS/IC Group (2004) Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Ann Neurol* **56**: 416-23.

Maggiolo F, Airoldi M, Callegaro A, Martinelli C, Dolara A, Best T, Gregis G, Quinzan G, Ripamonti D, Ravasio V, Suter F (2000) CD4 cell-guided scheduled treatment interruptions in HIV-infected patients with sustained immunologic response to HAART. *AIDS* **23**: 799-807.

Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Suter F (2004) Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. *AIDS* **18**: 439-446.

Marcondes MC, Flynn C, Haitron-Rozandiz S, Watry DD, Zandavalli M, Fox HS (2009) Early antiretroviral treatment prevents the development of central nervous system abnormalities in simian immunodeficiency virus-infected rhesus monkeys. *AIDS* **23**: 1187-1195.

Matthews GE, Khoo H (1984) Instruction manual for the Adult Neuropsychology Test Battery. Madison, WI: University of Wisconsin Medical School.

McCrusan M, Marcelin M, Carnie FW, Mizzi S, Hanzati B, Anthony IC, Beutle RP, Ball E, Simmonds P (2006) An immune control model for viral replication in the CNS during presymptomatic HIV infection. *Brain* **129**: 503-516.

Mohr J, Ruiz L, Romeo J, Martinez-Picado J, Negredo E, Tarril C, Sierra G, Clotet B (2004) Influence of prior structured treatment interruptions on the length of time without antiretroviral treatment in chronically HIV-infected subjects. *AIDS Rev Hum Retroviruses* **20**: 1283-1288.

Muñoz-Moroso JA (2007) Neurocognitive and motor disorders in HIV infection. Assessment and interventions. In: *Research focus on cognitive disorders* (Eds. Pliske VN). Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, 133-147.

Muñoz-Moroso JA, Pumar CE, Ferrer MI, Prato A, Negredo E, Gardueta M, Pineda-Alvarez M, Mohr J, Gomez G, Clotet B (2008) Nadir CD4 cell count predicts neurocognitive impairment in HIV-infected patients. *AIDS Rev Hum Retroviruses* **24**: 1301-1307.

Muñoz-Moroso JA, Llanusa S, McClernan D, Ellis R, LeBlanc S, Rosario D, Clifford D, Collier A, Gelman B, Marra CM, McArthur J, McCutchan A, Morgello S, Simpson D, Franklin D, Heaton R, Grant I, CHARTER Study Group (2009) Persistent HIV in the central nervous system during treatment is associated with worse ART penetration and cognitive impairment. Presented at The 18th International Symposium on Neurovirology, June 2-6, 2009, Miami, Florida, USA. Abstract P130.

Owen A, Price DA, Gifford HF, Dawson SJ, Fagard C, Perrin L, Fischer M, Weber R, Piana M, Garcia F, Hirschel B, McLane A, Phillips RE (2002) Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection. *Proc Natl Acad Sci USA* **99**: 13743-13752.

Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) (2009) Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. December 2009. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed January 27, 2010.

Price RW, Dworkin SG (2004) Antiretroviral drug treatment interruption in human immunodeficiency virus-infected adults: clinical and pathogenetic implications for the central nervous system. *J NeuroViral* **10**: 544-551.

Reitan RM, Davidson LA (1974) Clinical neuropsychology: current status and applications. New York, NY: John Wiley & Sons.

Reitan RM, Wolfson J (1981a) Trail Making Test. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.

Reitan RM, Wolfson J (1981b) Grooved Pegboard. The Halstead-Reitan Extended Neuropsychological Test Battery. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.

Robertson K, Su Z, Kozlowski A, Evans S, Haxell V, Morgello S, Skiest D, ACTG 3170 team (2007) This is your brain on drugs: neurocognitive function before and after ART discontinuation in patients with high CD4 nadir (ACTG A317C). Presented at The 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 25-28, Los Angeles, California, USA. Abstract 113.

Ruiz L, Paredes R, Gomez G, Romeo J, Domingo P, Perea-Alvarez N, Tarrilossi G, Llibre JM, Martinez-Picado J, Vidal F, Pumar CE, Clotet B, TIBET Study Group (2007) Antiretroviral therapy interruption guided by CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA levels in chronically HIV-1-infected patients. *AIDS* **21**: 169-178.

Sackur N, McDermott MP, Marler K, Schiffo G, Selnes OA, McArthur JC, Stern Y, Albert S, Palumbo D, Kiebertz K, De Marco JA, Cohen B, Epstein L (2002) HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. *J NeuroViral* **8**: 136-142.

Sarmati L, Androni G, Nicotri E, Tommasi C, Buonamini A, Effebene G, Capolongo A, Dotti L, Marzano M, Vidali A, Narciso F, Valle V, Androni M (2009) Prognostic factors of long-term CD4-count-guided interruption of antiretroviral treatment. *J Med Virol* **81**: 481-487.



Neurocognitive functioning and ART interruption
J. Muñoz-Moreno et al.

218

Scriba TI, Zhang HT, Brown HL, Gomon A, Tamm N, Fuller S, Fox J, Weber JN, Klemm P, Day CL, Lucas M, Phillips RE (2005). HIV-1-specific CD4+ T cell turnover and activation increase upon viral rebound. *J Clin Invest* **115**: 443–450.

Seminari E, De Silvestri A, Boschi A, Tinelli C (2006). CD4 + guided antiretroviral treatment interruption in HIV infection: a meta-analysis. *AIDS Rev* **10**: 236–244.

Shapshak P, Segal DM, Cranford KA, Fujimura RK, Zhang HT, Xia XQ, Okada K, Petito CK, Elischer C, Goodkin K (1999). Independent evolution of HIV type 1 in different brain regions. *AIDS Rev Hum Retroviruses* **13**: 811–820.

Smith A (1973). Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Los Angeles, CA: Western Psychological Services.

Smith A (2002). Test de Simbolos y Dignos (SDMT). Madrid: TEA Ediciones.

Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE (1970). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.

Spedich SS, Huang W, Nilsson AC, Petropoulos CJ, Liegler TJ, Whitcomb JM, Price RW (2005). HIV-1 chemokine coreceptor utilization in paired cerebrospinal fluid and plasma samples: a survey of subjects with viremia. *J Infect Dis* **191**: 890–898.

Steingrover R, Pogány K, Fernandez Garcia E, Jarrissano S, Brinkman K, Schuttenmaker H, Miedema F, Lange JM, Price JM (2006). HIV-1 viral rebound dynamics after a single treatment interruption depends on time of initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* **22**: 1543–1548.

Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) (2009). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00867048. December 2009. Available at <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867048?term=start+neurologic+hrkrun&rank=1>. Accessed January 27, 2010.

Tobias P, Henry K, Menden K, Dworkin S, Valdez H, Cohen C, Powderly WG (2002). Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in human immunodeficiency virus-infected patients: implications for intermittent therapeutic strategies. *J Infect Dis* **186**: 855–854.

Tuzzi V, Balotra P, Bellagamba R, Corpolongo A, Salvatori MF, Visco-Comandini U, Vlassi C, Giulianelli M, Galgani S, Antinori A, Narciso P (2007). Persistence of neuro-psychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* **45**: 174–182.

Tuzzi V, Balotra P, Lorenzini P, Bellagamba R, Galgani S, Corpolongo A, Vlassi C, Larussa D, Zaccarelli M, Noto P, Visco-Comandini U, Giulianelli M, Ippolito G, Antinori A, Narciso P (2005a). 1996 to 2002: results from an urban observational cohort. *J NeuroViro* **11**: 265–273.

Tuzzi V, Balotra P, Salvatori MF, Vlassi C, Lianzi G, Giancola ML, Giulianelli M, Narciso P, Antinori A (2005b). Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders. *J Acquir Immune Defic Syndr* **52**: 56–63.

Tuzzi V, Balotra P, Serraino D, Bellagamba R, Corpolongo A, Piselli P, Lorenzini P, Visco-Comandini U, Vlassi C, Quartuccio ML, Giulianelli M, Noto P, Galgani S, Ippolito G, Antinori A, Narciso P (2005c). Neurocognitive impairment and survival in a cohort of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS Rev Hum Retroviruses* **21**: 706–715.

Tubiana R, Ghosa J, De-Sa M, Wirdeu M, Gautheret-Dejean A, Bricaire F, Karlsen C (2002). Warning: antiretroviral treatment interruption could lead to an increased risk of HIV transmission. *AIDS* **16**: 1983–1991.

Wechsler D (1997). Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition (WAIS-III). Administration and scoring manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Wechsler D (1998). Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS-III) (3ª Ed.). Madrid: TEA Ediciones.

J. Neurovirol Downloaded from informahealthcare.com by 85.25.136.37 on 06/08/10. For personal use only.

This paper was first published online on Early Online on 7 May 2010



AGRADECIMIENTOS / AGRAÏMENTS

El meu agraïment principal és sense cap dubte pels directors d'aquesta tesi: sense ells hauria estat completament impossible que aquest treball veiés la llum.

A la Maite Garolera li agraeixo la seva perseverança, el seu recolzament constant cap a mi, i la seva dedicació inesgotable en aquest treball. Però també, molt sincerament, li agraeixo la il·lusió amb la que ha viscut el projecte des del seu inici fins ara ja al final. No m'oblido tampoc del respecte que mostra sempre cap al meu esforç, així com de l'admiració per totes les coses que faig.

Al Ventura són moltes coses. La primera aquesta defensa històrica i insaciable de la multidisciplinarietat. També l'oportunitat de treballar al seu equip, i més encara avui dia amb les dificultats amb les que ens trobem. Sempre m'ha permès mantenir-me en primera línia del treball d'excelència a la fundació i això per mi és únic. En definitiva, li agraeixo tota la confiança que ha dipositat en mi i tota aquella que dia rere dia continua dipositant.

Tanmateix, no m'oblido de les altres dues "directores" d'aquesta tesi. La Maria José Ferrer, no només cap línia, sinó també companya, gran professional i psicòloga històrica a Espanya. Per la seva orientació i tutela, però sobretot per l'afecte i respecte personal, també el meu agraïment és cap a ella. I per altra banda, a l'Eugènia Negrodo, per oferir-se sempre a ajudar-me en el desenvolupament dels treballs presentats en aquesta tesi, i sempre amb aquesta incondicionalitat que la caracteritza. Gran part de l'èxit de les meves

publicacions, així com de l'excel·lència dels projectes de recerca que he liderat, són també responsabilitat seva.

L'altre protagonista del desenvolupament d'aquest treball és el Roger Paredes. El seu suport en l'etapa final de la tesi ha estat clau. Valoro moltíssim el seu ajut just en el moment en que el vaig necessitar, i sobretot, la forma desinteressada amb la que es va oferir a col·laborar.

Un agraïment molt especial és per a l'Albert Tuldrà. Ell va ser el meu primer company a la fundació, abans inclús de començar a treballar-hi. I després tot ha estat confiança en mi i oportunitats quan les he necessitat. No hauria arribat tampoc a on he arribat sense haver comptat amb el seu consentiment i acceptació, i per això li agraeixo i agrairé sempre.

No m'oblido de la resta de companys que han estat al meu costat mentre m'he dedicat a aquesta tasca. Els primers, la Carmina i el Pepe. Els agraeixo tremendament els seus consells professionals en el dia a dia, però sobretot el seu suport a nivell personal i, principalment, el fet d'haver estat al meu costat just en els moments en els que els he necessitat.

Tampoc m'oblido de l'Anna Prats. Les ganes i passió amb les que es dedica a la línia de neuropsicologia són fascinants. Li agraeixo la seva entrega després de tant de temps, i en especial el fet de voler continuar col·laborant en tot el que li proposo.

Un reconeixement únic és per a la gent de la fundació. Per l'esforç que mostren en el dia a dia, davant de tantes i tantes dificultats, i a més tirant la feina endavant. Vull destacar l'agraïment al Puig, per ser únic i gran com a

persona, i perquè sense ell no seria tan fàcil de portar la rutina diària. A la resta de companys (i no m'oblido de cap!), els agraeixo també tota la col·laboració que em mostren, així com el respecte cap a mi. El meu respecte també és cap a ells.

Vull destacar l'agraïment a la resta de professionals amb els que col·laboro fora de l'hospital. Tant a nivell d'assistència, com de docència i recerca. No m'oblido de tota la gent amb la que he col·laborat i amb la que col·laboro, cada dia més en tants i tants projectes, dins i fora de Catalunya.

I per últim, no podria acabar aquests agraïments sense donar les gràcies als que són els protagonistes realment d'aquesta història. Aquells que han estat l'origen del meu treball: tots aquells pacients que han participat en algun dels estudis presentats en aquesta tesi. Sense ells aquest treball tampoc no tindria sentit. El meu agraïment és per a tots ells, així com el meu reconeixement i admiració per la voluntat de voler participar una vegada rera una altra en els projectes que liderem des de la fundació.

A tots i totes, MOLTES GRÀCIES,

Jose A. Muñoz-Moreno

