



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Memoria para obtener el grado de Doctor en Psiquiatría por la
Universitat Autònoma de Barcelona

**ESTRATEGIAS DE MANEJO CLÍNICO DE LOS TRASTORNOS
COGNITIVOS EN PERSONAS CON EL VIH-1**

Tesis presentada por:

Anna Prats París

Directores:

Dra. Maite Garolera Freixa

Dr. Jose A. Muñoz-Moreno

Tutor:

Dr. Víctor Pérez Sola

Doctorado en Psiquiatría

Departament de Psiquiatria i Medicina Legal

Universitat Autònoma de Barcelona

2022

A mi familia, mis padres y abuelos, conchitas, pepes y ramones de mi vida, por su confianza, apoyo y cariño.

A mi hermana, por existir y acompañarme siempre. El mejor ejemplo de bondad, constancia y superación.

A mis compañeras de vida, Isa y Selva, por todo el amor y hacer que mi vida sea mejor desde que caminamos juntas.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no hubiera existido sin el apoyo, colaboración y trabajo de numerosas personas. Mi agradecimiento a todas ellas.

Maite Garolera y Jose A. Muñoz-Moreno, directores de esta tesis, pilares de este trabajo y guías esenciales de mi vida profesional y académica.

Albert Tuldrà y todo el personal de la Fundació Lluita Contra la Sida, por dejarme formar parte de este gran equipo.

M^a José Ferrer y Carmina Fumaz, por tenderme la mano.

Estela López-Masramon, Laia Costa, Gemma Alcalde y M^a Àngels Ranchal, por su ilusión, ganas y entrega.

Núria Pérez-Álvarez, por ayudar siempre con una sonrisa.

Anna Chamorro, Jordi Puig, Cristina Miranda y todo el equipo de enfermería, por su dedicación y amabilidad.

Pep Coll, Bea Mothe, Pepe Moltó, Eugenia Negro, Jose Ramón Santos, Crisanto Díez-Quevedo y todo el equipo médico, por su esmerada labor.

Montse Bernaus, Jordi Blanch, Eli Deig, Lluís Force, Àngels Massabeu, Antònia Raich, por abrirme la puerta de sus hospitales.

A Marta Sánchez, por su accesibilidad y buen trato.

Àngels Bayés, por confiar en mí desde el principio.

A mis amigos, por estar siempre ahí.

Al equipo de Checkpoint, por su labor imprescindible.

A los voluntarios, por su generosidad al participar en los estudios y dedicar su tiempo con la esperanza de alcanzar un mundo mejor.

ANTONI BULBENA VILARRASA, com a Director del Departament de Psiquiatria i Medicina Legal i com a Coordinador del Programa de Doctorat en Psiquiatria,

FAIG CONSTAR:

Que la Comissió Acadèmica del Programa de Doctorat del Departament de Psiquiatria i de Medicina Legal, ha acceptat la presentació de la tesi de **Anna Prats Paris**, amb DNI **20247147V**, en format de compendi de publicacions.

I per què consti, signo aquest certificat

Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), 19 de juliol de 2021

**ANTONIO
BULBENA
VILARRASA -
DNI 37310736K**

Firmado digitalmente
por ANTONIO
BULBENA VILARRASA
- DNI 37310736K
Fecha: 2021.07.19
11:29:58 +02'00'

La Dra. Maite Garolera Freixa (Consorti Sanitari de Terrassa) y el Dr. Jose A. Muñoz-Moreno (Fundació LLuita Contra la Sida)

Certifican:

Que han guiado y supervisado la tesis doctoral titulada "*Estrategias de manejo clínico de los trastornos cognitivos en personas con el VIH-1*" realizada por Anna Prats París. Consideran que reúne los requisitos necesarios para entrar en depósito y las condiciones para ser defendida públicamente ante un tribunal para optar al título de Doctora en Psiquiatría por la Universitat Autònoma de Barcelona.

Barcelona, 10 de enero de 2022

Dra. Maite Garolera Freixa

Dr. Jose A. Muñoz-Moreno

ÍNDICE

- Glosario de abreviaturas	I
- Índice de tablas	IV
- Índice de figuras	VI
- Prefacio	VIII
1. Introducción	1
1.1. Los trastornos cognitivos asociados al VIH	2
1.1.1. Epidemiología.....	3
1.1.2. Perfil neuropsicológico	4
1.1.3. Curso de los trastornos asociados al VIH	4
1.1.4. Factores de riesgo.....	5
1.1.5. Neuropatogénesis	6
1.1.6. Correlatos con la neuroimagen estructural.....	9
1.1.7. Cognición y envejecimiento en el VIH.....	10
1.1.8. Impacto funcional.....	11
1.2. Manejo clínico de los trastornos cognitivos asociados al VIH	12
1.2.1. Detección y evaluación.	12
1.2.2. Diagnóstico.....	15
1.2.3. Tratamientos o intervenciones.....	23
1.2.3.1. Basadas en el tratamiento antirretroviral	23
1.2.3.2. Basados en fármacos coadyuvantes.....	26
1.2.3.3. Intervenciones cognitivas	32
1.2.3.4. Basados en la modificación del estilo de vida	35
2. Justificación	37
3. Objetivos e hipótesis	40
4. Estudio I: “NEU Screen shows high accuracy in detecting cognitive impairment in older persons living with HIV”.....	43
4.1. Objetivos e hipótesis	44
4.2. Material y método.....	45
4.3. Resultados.....	47

5.	Estudio II: <i>“Effects of integrase inhibitor-based antiretroviral therapy on brain outcomes according to time since acquisition of HIV-1 infection”</i>	52
5.1.	Objetivos e hipótesis.....	53
5.2.	Material y método.....	55
5.3.	Resultados	60
6.	Estudio III: <i>“Transdermal rivastigmine for HIV-associated cognitive impairment: A randomized pilot study”</i>	68
6.1.	Objetivos e hipótesis.....	69
6.2.	Material y método.....	70
6.3.	Resultados.....	74
7.	Discusión	81
7.1.	Aportaciones en cuanto a la detección de los trastornos cognitivos asociados al VIH.....	82
7.2.	Aportaciones en cuanto al tratamiento de los trastornos cognitivos asociados al VIH.....	84
7.2.1.	Evaluación de una estrategia basada en el inicio del tratamiento antirretroviral de forma temprana.....	84
7.2.2.	Evaluación de dos estrategias basadas en un tratamiento coadyuvante.....	87
7.3.	Limitaciones y propuestas para nuevos estudios.....	91
8.	Conclusiones	95
9.	Referencias bibliográficas	97
10.	Anexo	146

GLOSARIOS DE ABREVIATURAS

ANI	Trastorno cognitivo asintomático (ANI por sus siglas en inglés, <i>Asymptomatic Neurocognitive Impairment</i>).
ANCOVA	Análisis de la covarianza.
ANOVA	Análisis de la varianza.
ARV	Antirretroviral.
AVD	Actividades de la vida diaria.
AVDI	Actividades de la vida diaria instrumentales.
BHE	Barrera hematoencefálica.
BNCS	<i>Brief NeuroCognitive Screen</i> .
CDS	Complejo Demencia SIDA.
COWAT	<i>Control Word Association Test</i> .
CPE	<i>Central Nervous System Penetration-Effectiveness</i> .
CVLT	<i>California Verbal Learning Test</i> .
DARTEL	<i>Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra algorithm</i> .
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> .
FWE	Error familiar (FWE por sus siglas en inglés, <i>Family-Wise Error</i>).
GC	Grupo control.
GL	Grupo de tratamiento con litio.

GPT	<i>Grooved Pegboard Test.</i>
GR	Grupo de tratamiento con rivastigmina.
GTP	Grupo de tratamiento posterior.
GTT	Grupo de tratamiento temprano.
HAD	Demencia asociada al VIH (HAD por sus siglas en inglés, <i>HIV-Associated Dementia</i>).
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale.</i>
HAND	Trastornos cognitivos asociados al VIH (HAND por sus siglas en inglés, <i>HIV-Associated Neurocognitive Impairment</i>).
INSTIs	Inhibidores de la integrasa (INSTIs por sus siglas en inglés, <i>Integrase Strand-Transfer Inhibitors</i>)
LCR	Líquido cefalorraquídeo.
LMM	Modelos mixtos lineales (LMM, por sus siglas en inglés, <i>Linear Mixed Models</i>).
MND	Trastorno cognitivo menor (MND por sus siglas en inglés, <i>Minor Neurocognitive Disorder</i>).
MOS-HIV	<i>Medical Outcomes Study HIV Health Survey.</i>
MRS	Espectroscopia por resonancia magnética (MRS, por sus siglas en inglés, <i>Magnetic Resonance Spectroscopy</i>).
NEU	<i>NEUrocognitive Screen.</i>
NMDA	Ácido N-metil-D-aspartico.

COF	Corteza orbitofrontal.
PVIH	Personas que conviven con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
PrEP	Tratamiento profiláctico pre-exposición (PrEP por sus siglas en inglés, <i>Pre-Exposure Prophylaxis</i>).
PSS-10	<i>The Perceived Stress Scale.</i>
SDMT	<i>Symbol Digit Modalities Test.</i>
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
SNC	Sistema nervioso central.
TAR	Tratamiento antirretroviral combinado.
TMT	<i>Trail Making Test.</i>
TOL	<i>Tower of London.</i>
VHC	Virus de la hepatitis C.
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.
WAIS	Escala Wechsler de inteligencia para adultos.
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test.</i>

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Test propuestos para evaluar los distintos dominios cognitivos en los criterios Frascati.

Tabla 2. Características de los test de cribado estudiados para la detección de trastornos cognitivos en personas con el VIH.

Tabla 3. Criterios Frascati para el diagnóstico del trastorno cognitivo asintomático asociado al VIH (ANI).

Tabla 4. Criterios Frascati para el diagnóstico del trastorno cognitivo leve asociado al VIH (MND).

Tabla 5. Criterios Frascati para el diagnóstico de demencia asociada al VIH (HAD).

Tabla 6. Criterios Frascati para determinar declive leve de la capacidad funcional.

Tabla 7. Criterios Frascati para determinar declive mayor de la capacidad funcional.

Tabla 8. Resumen de la guía ofrecida por los criterios Frascati para la clasificación de las comorbilidades para el diagnóstico de los trastornos cognitivos asociados al VIH.

Tabla 9. Estudios controlados de entrenamiento cognitivo en adultos con VIH.

ESTUDIO I:

Tabla 10. Datos demográficos y características clínicas de los participantes del estudio.

Tabla 11. Distribución de las diferentes variables sociodemográficas y clínicas según los diferentes puntos de corte por edad.

Tabla 12. Precisión del test de cribado NEU Screen según los diferentes puntos de corte por edad.

ESTUDIO II:

Tabla 13. Características de la muestra del estudio.

Tabla 14. Resultados basales de las medidas cognitivas y funcionales.

Tabla 15. Cambio en las medidas cognitivas y funcionales.

ESTUDIO III:

Tabla 16. Características basales de los participantes del estudio.

Tabla 17. Cambio de las medidas cognitivas en la semana 48.

Tabla 18. Cambio de las medidas funcionales.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cambios neuropatológicos producidos por el VIH con el uso del TAR.

ESTUDIO II:

Figura 2. Diagrama de flujo de los participantes del estudio.

Figura 3. Resultados basales y progresión de la medida cognitiva global NPZ-12.

Figura 4. Progresión de los síntomas depresivos, ansiosos y estresantes.

Figura 5. Localización de la corteza orbitofrontal medial y valores medios de volumen.

ESTUDIO III:

Figura 6. Diagrama de flujo de los participantes en el estudio.

Figura 7. Cambios en la medida global NPZ-7 y en los dominios de velocidad de procesamiento de información y funcionamiento ejecutivo.

PREFACIO

Esta tesis se presenta para obtener el título de Doctor en Psiquiatría por la Universitat Autònoma de Barcelona. El desarrollo de la misma se ha articulado en torno a tres estudios publicados en revistas internacionales con un factor de impacto global de 8,464 (ISI Web of Knowledge, Journal Citation Reports).

ESTUDIO I:

Prats A, López-Masramon E, Pérez-Álvarez N, Garolera M, Fumaz CR, Ferrer MJ, Clotet B, Muñoz-Moreno JA. NEU Screen shows high accuracy in detecting cognitive impairment in older persons living with HIV. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2019 Jan-Feb;30(1):35-41. doi: 10.1097/JNC.000000000000003. Segundo cuartil (Q2) (Nursing); Factor de impacto: 1,309.

ESTUDIO II:

Prats A, Martínez-Zalacaín I, Mothe B, Negredo E, Pérez-Álvarez N, Garolera M, Domènech-Puigcerver S, Coll P, Meulbroek M, Chamorro A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Clotet B, Soriano-Mas C, Muñoz-Moreno JA. Effects of integrase inhibitor-based antiretroviral therapy on brain outcomes according to time since acquisition of HIV - 1 infection. *Sci Rep* 11, 11289 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90678-6>. Primer cuartil (Q1) (Multidisciplinary); Factor de impacto: 4,379.

ESTUDIO III:

Muñoz-Moreno JA, Prats A, Moltó J, Garolera M, Pérez-Álvarez N, Díez-Quevedo C, Miranda C, Fumaz CR, Ferrer MJ, Clotet B; TRIANT-TE Study Group. Transdermal rivastigmine for HIV-associated cognitive impairment: A randomized pilot study. *PLoS One*. 2017 Aug 30;12(8):e0182547. doi: 10.1371/journal.pone.0182547. Primer cuartil (Q1) (Multidisciplinary); Factor de impacto: 2,776.

Esta tesis ha podido ser llevada a cabo gracias a la financiación recibida:

“Precisión de un instrumento de cribado para la detección de alteración cognitiva en personas con infección por VIH/SIDA según diferentes grupos de edad”. Estudio realizado con el apoyo de la Fundación Española para la Investigación y la Prevención del SIDA (FIPSE, Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España, Código 24673/07), la Red Española del SIDA (RIS, Red Temática Cooperativa de Investigación en SIDA, RD06 / 0006), y una beca de investigación de ViiV Healthcare (NEU Study-Research Grant).

“Estudio exploratorio observacional prospectivo para valorar el impacto de la Terapia Antirretroviral de última generación sobre el funcionamiento cerebral. Estudio ARBRE”. Proyecto financiado por la Fundació Lluita contra la SIDA (Código: FLS-ANT 2015-01).

“Estudio randomizado prospectivo controlado para comparar la eficacia y seguridad de dos estrategias farmacológicas diferentes sobre la alteración neurocognitiva en la infección por VIH. Estudio TRIANT-TE”. Proyecto subvencionado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, dentro de la Convocatoria 2010 de Ayudas para el Fomento de la Investigación Clínica Independiente (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios) (Código: EC10-320) y por una beca de la Fundació Lluita Contra la Sida (Código: B-904).

1. INTRODUCCIÓN

1. 1. Los trastornos cognitivos asociados al VIH-1

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo un problema de salud global cuarenta años después de que se empezaran a detectar los primeros casos. Según los datos del último informe de Naciones Unidas (2020) el número de personas que conviven con el VIH (PVIH) sigue creciendo y se estima que actualmente existen 38 millones de personas seropositivas, la mayoría en África Subsahariana¹. Se han identificado dos tipos que infectan a humanos: VIH-1 y VIH-2. El primero es el más extendido y es la causa de más del 95% de infecciones por el VIH en el mundo. El segundo, muy poco frecuente, tiene menor capacidad replicativa, es menos transmisible, se considera menos patogénico y se encuentra principalmente en zonas del África Occidental, aunque la globalización ha hecho que haya casos en diferentes países del mundo². Los trabajos expuestos en esta tesis se han centrado en el VIH-1.

El desarrollo del tratamiento antirretroviral combinado (TAR) y los esfuerzos por mejorar su acceso, juntamente con las estrategias de prevención y psicoeducación, han hecho disminuir progresivamente las nuevas infecciones y las muertes por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)^{3,4}. Esto ha causado importantes cambios en la demografía de las PVIH aumentando la esperanza de vida y permitiendo el envejecimiento de dicha población. Así pues, debido a los avances en el tratamiento se ha producido un cambio de paradigma y actualmente el VIH se conceptualiza como una condición crónica⁵.

El uso correcto del TAR permite un rápido control de la infección y una recuperación parcial de la función inmune, que previene varias complicaciones que definen el SIDA, pero este tratamiento no restaura la salud⁶. Varios estudios muestran que las PVIH, incluso aquellas que han suprimido la replicación del VIH con el TAR, presentan disfunción inmune persistente, inflamación crónica de bajo nivel y anomalías en la coagulación⁷⁻⁹. Estas alteraciones asociadas a la infección por VIH junto con el uso a largo plazo del TAR hacen que las PVIH tengan un mayor riesgo de desarrollar varios trastornos no asociados con el SIDA, como trastornos cardiovasculares, cáncer, enfermedad renal, enfermedad hepática, osteoporosis y trastornos cognitivos¹⁰⁻²⁰.

La presencia de trastornos cognitivos en personas con VIH/SIDA se objetivó de manera temprana en la cronología de la infección. El mismo año en que se aisló el virus que provocaba el SIDA, 1983, Snider y colaboradores publicaban la primera descripción sistemática de complicaciones en el sistema nervioso central (SNC) y periférico en pacientes con SIDA²¹. Tres años más tarde, en 1986, Navia, Jordan y Price describían la complicación neurológica más frecuente del SIDA, el Complejo Demencia SIDA (CDS), caracterizada por un enlentecimiento psicomotor junto con una alteración de la memoria y la concentración que frecuentemente cursaba con cambios conductuales y/o motores²². Un año después, en 1987, Grant y colaboradores, reportaron que la afectación del SNC por el VIH podía empezar de forma temprana y causar alteraciones cognitivas leves en algunas PVIH asintomáticas²³. Estos datos sugerían que era el propio VIH el causante de las alteraciones en el SNC como se había insinuado anteriormente. Además, constataron que las evaluaciones neuropsicológicas eran un método válido y sensible para detectarlas.

1.1.1. Epidemiología

El acceso y uso de los TAR han conseguido cambiar los trastornos cognitivos asociados al VIH (HAND por sus siglas en inglés, *HIV-associated neurocognitive impairment*) de forma importante²⁴. Al inicio de la epidemia, el trastorno cognitivo más grave, la demencia asociada al VIH/SIDA (HAD por sus siglas en inglés, *HIV-Associated Dementia*), era relativamente frecuente (15%)²⁵. Actualmente su incidencia ha decrecido de forma importante y su prevalencia se sitúa entorno al 1-5%²⁶⁻²⁹. Sin embargo, las formas más leves de HAND, como son el trastorno cognitivo asintomático (sin afectación funcional) (ANI por sus siglas en inglés, *Asymptomatic Neurocognitive Impairment*) y el trastorno cognitivo menor (con afectación funcional leve) (MND por sus siglas en inglés, *Minor Neurocognitive Disorder*), no solo persisten sino que han aumentado su prevalencia con la introducción de los TAR^{30,31}. Así pues, los HAND actualmente siguen siendo una causa mayor de morbilidad.

Varios estudios han comparado la frecuencia de alteración cognitiva antes del uso extendido del TAR y después, encontrando ratios similares de alteración cognitiva^{30,31}.

Por ejemplo, la cohorte CHARTER en la que se exploraron cognitivamente a casi 1800 personas observó que antes del TAR (1988 – 1995) había un 37,5% de personas con alteraciones cognitivas mientras que en la época posterior (2000- 2007) se situaba en un 38,5%³¹.

Actualmente se calcula que la prevalencia de los HAND, cuando se incluye a pacientes de diversos estadios y situaciones clínicas, se sitúa entre un 30-50% y baja hasta un 15-30% en personas en TAR con carga viral indetectable y tratados de manera temprana^{27-29,32-34}. El subtipo más prevalente es el más leve, el ANI (68%), seguido del MND (30%) y observándose frecuencias muy bajas de demencia (<3%)²⁰. Así pues, aunque se ha reducido la gravedad, los HAND actualmente siguen siendo un problema frecuente.

1.1.2. Perfil neuropsicológico

El perfil de alteración cognitiva típico asociado al VIH es de tipo fronto-subcortical²². Las alteraciones más frecuentes asociadas al VIH suelen ser déficits en atención y memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de la información, funciones ejecutivas, fluencia verbal, aprendizaje y memoria y la función motora^{27,35,36}.

Los estudios que comparan los déficits cognitivos asociados al VIH antes y después del uso masivo del TAR muestran como el perfil de afectación sigue siendo fronto-subcortical^{30,31,37,38}. Sin embargo, Heaton y colaboradores han sugerido que el uso del TAR podría estar cambiando el patrón de déficit en el VIH y ser actualmente menos subcortical. Esto se propuso tras observar en su cohorte que había disminuido la frecuencia de alteración motora y de enlentecimiento psicomotor y había aumentado la alteración ejecutiva y los déficits en aprendizaje³¹.

1.1.3. Curso de los trastornos cognitivos asociados al VIH

Existen pocos estudios que evalúen de forma longitudinal el curso de los HAND. Además, dichos trabajos son muy variables en su metodología para definir y analizar el cambio cognitivo o en el número de evaluaciones y periodos de seguimiento³⁹. Sin embargo,

sabemos que el curso de los trastornos cognitivos asociados al VIH ha cambiado con el uso masivo del TAR.

Previamente los HAND, especialmente la HAD, eran rápidamente progresivos. Sin embargo, ahora las investigaciones sugieren que solo una pequeña parte de las PVIH con HAND declina a lo largo del tiempo²⁴. Los datos de los estudios con periodos de seguimiento que varían entre 6 meses y 4 años indican que el rendimiento cognitivo de la mayoría de personas con HAND se mantiene estable (>60%), una pequeña parte declina (14-23%) y otra mejora (0-15%)^{39,40}. Si bien hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios tienen cortos periodos de seguimiento (menos de 5 años) y que incluyen sobre todo pacientes jóvenes. Un trabajo publicado recientemente sugiere que podría existir un deterioro subclínico muy lento y que por eso es difícil detectarlo en estudios de corto seguimiento⁴¹.

1.1.4. Factores de riesgo

Existen varios tipos de factores de riesgo para sufrir trastornos cognitivos asociados al VIH. En relación al VIH y su tratamiento los que tienen mayor evidencia son: mayor tiempo de convivencia con el virus, tener diagnóstico de SIDA, un recuento de células T-CD4 inferior a 200 cél/mL actual o nadir, una carga viral elevada, haber tenido periodos de replicación masiva en plasma y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y empezar el tratamiento en fases avanzadas de la enfermedad^{27,42-46}.

Por otro lado, se ha demostrado que varios factores comórbidos ponen a las personas VIH positivas en mayor riesgo de deterioro cognitivo y funcional: depresión, consumo de sustancias ilícitas o de alcohol, alteración de la función renal, historia de trastorno cardiovascular o factores de riesgo vascular son algunos de los más estudiados^{16,27,47-49}.

La depresión es la complicación neuropsiquiátrica más común en las PVIH junto al abuso de sustancias ilícitas y de alcohol^{50,51}. Dicho trastorno es de 2 a 4 veces más frecuente entre las PVIH que en la población general y se asocia a la presencia de alteración cognitiva^{52,53}.

Los estudios realizados hasta la fecha han informado de tasas más altas de consumo de

drogas y también de trastorno por consumo de sustancias en las PVIH en comparación con la población general^{51,54}. El abuso de sustancias se ha asociado con deterioro cognitivo⁵⁵⁻⁵⁷. Además, parece ser que algunas drogas pueden interactuar con el VIH y potenciar su replicación y el daño en el SNC^{58,59}.

Cada vez hay más evidencias que indican que los factores de riesgo cardiovascular desempeñan un papel importante en el desarrollo y la persistencia del trastorno cognitivo asociado al VIH^{60,61}. Varios estudios han observado como los factores cardiovasculares son casi dos veces más frecuentes en la PVIH mayor que en la población general de la misma edad⁶². El propio VIH se considera un factor de riesgo cardiovascular y además algunos TAR como los inhibidores de la proteasa se ha visto que pueden contribuir a aumentar la carga cardiovascular⁶³⁻⁶⁵. Actualmente hay evidencia de que las PVIH tienen más daño cerebral vascular comparado con controles seronegativos y se cree que el HAND podría en parte ser causado a través del daño cerebral vascular^{66,67}. Un metaanálisis reciente ha mostrado que los factores de riesgo vascular se asocian con un aumento de las probabilidades de deterioro cognitivo global en las PVIH⁶⁸. Los factores más relevantes que se asociaron significativamente con el deterioro cognitivo global en PVIH fueron la diabetes tipo 2, la hiperlipidemia, el tabaquismo actual y las alteraciones cardiovasculares previas.

Finalmente es importante señalar que el diagnóstico de HAND previo es un factor de riesgo de declive cognitivo^{28,69,70}.

1.1.5. Neuropatogénesis

El VIH invade de forma temprana el SNC⁷¹. Se ha detectado el VIH en el LCR ocho días después de la fecha de exposición estimada⁷².

Los mecanismos por los cuales el virus penetra en el SNC parecen ser múltiples y no están claros⁷³. Uno de ellos, es el conocido como “caballo de Troya” donde el VIH penetraría a través de la barrera hematoencefálica (BHE) vía células inmunitarias infectadas, especialmente mediante linfocitos T CD4+ y monocitos^{74,75}. Estas células, o bien en el curso de su vigilancia natural o bien porque son atraídas por las quimiocinas a sitios de

inflamación, atravesarían la BHE. Una vez en el SNC, las células inmunitarias liberarían señales proinflamatorias que estimularían más flujo de células inmunes, algunas de las cuales estarían infectadas y producirían viriones que pueden penetrar en los macrófagos, en las células de la microglía y astrocitos⁷⁶. Los macrófagos, la microglía y los linfocitos T además pueden apoyar la replicación del VIH en el SNC facilitando una compartimentación que refleja una producción de VIH en el SNC independiente de la periferia⁷⁷⁻⁷⁹. El incremento de las quimiocinas proinflamatorias y las proteínas virales también pueden alterar la permeabilidad de las células epiteliales de la BHE. Se especula que el aumento de la permeabilidad de la BHE es un factor crítico para la neuropatogénesis del VIH debido a que la disrupción de esta interfaz reguladora facilita la infiltración de sustancias potencialmente dañinas de la periferia, dando como resultado una entrada viral libre y una susceptibilidad al ataque inflamatorio de las células inmunológicas^{80,81}.

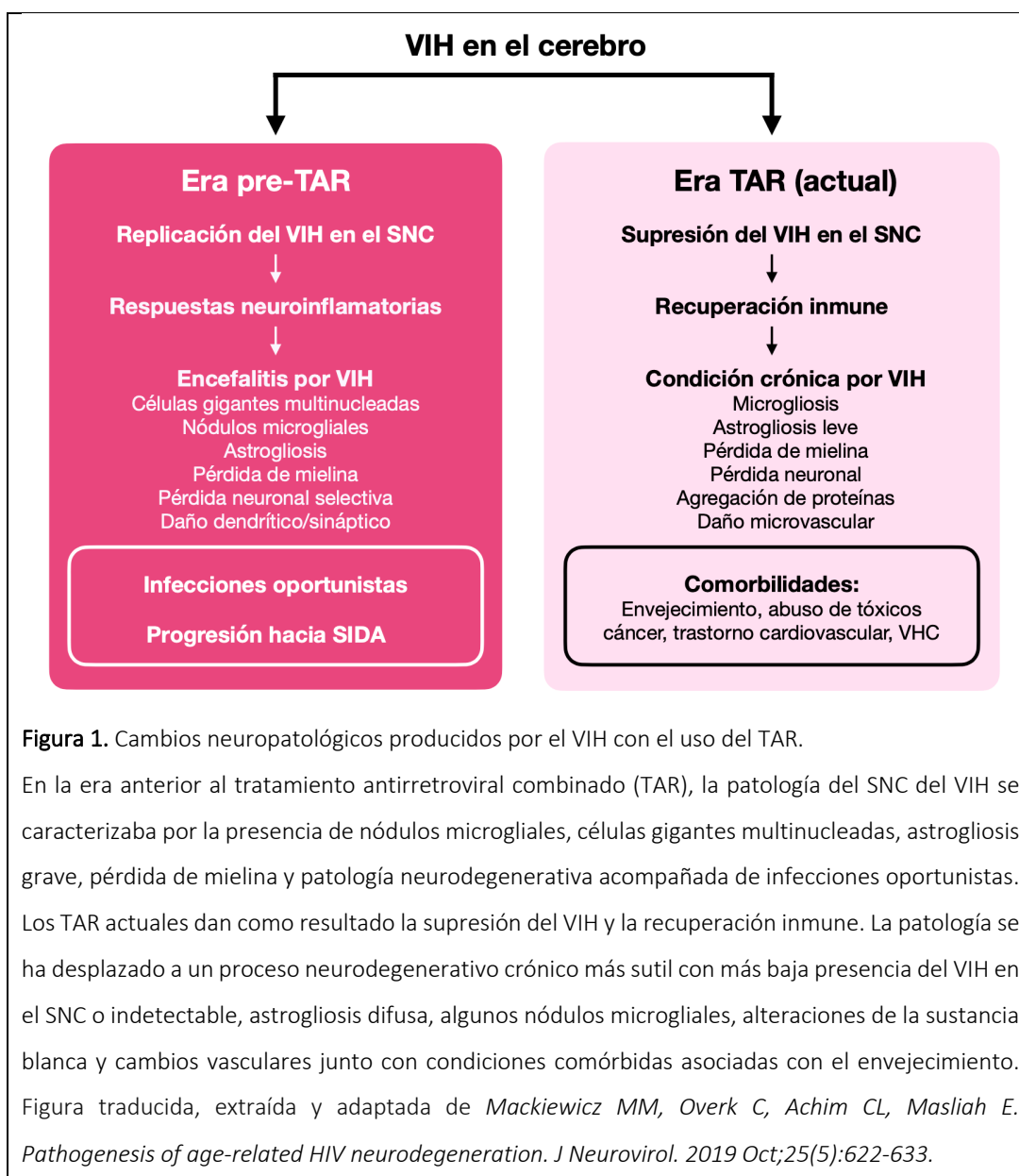
Otro mecanismo para la invasión viral parece ser la transcitosis a través de las células endoteliales y los pies vasculares de los astrocitos^{82,83}. Estudios recientes también han demostrado la existencia de estructuras linfáticas funcionales en las meninges que pueden permitir el transporte de monocitos infectados al cerebro a través de rutas diferentes a los vasos sanguíneos, lo que permite eludir el paso por la BHE^{84,85}.

Así pues, aunque los mecanismos son múltiples y los procesos específicos no están claros, las observaciones coinciden en que la invasión por el VIH sigue el efecto “bola de nieve”: la cantidad inicial de virus que penetra en el cerebro es pequeña y va aumentando gracias a la inflamación y el gradiente de concentración creado por las quimiocinas liberadas en el microambiente por las células infectadas que han migrado⁷³.

Existen evidencias de que el VIH invade el SNC y desencadena mecanismos inflamatorios, neurotóxicos y de activación inmune que pueden producir daño o disfunción neuronal y como consecuencia trastornos cognitivos⁷⁶. Sin embargo, es importante señalar que con el TAR los cambios neuropatológicos son más difusos y desempeñan un factor menor que en la era anterior: Los niveles virales en el SNC son menores o indetectables y neuropatológicamente los pacientes suelen presentar astrogliosis difusa, nódulos

microgliales, alteraciones de la sustancia blanca y cambios vasculares con infiltración linfocítica perivascular⁸⁶.

Actualmente se cree que la presencia de los trastornos cognitivos asociados al VIH probablemente sea multifactorial y se deban a una serie de factores ambientales, afecciones comórbidas como las vasculares o el abuso de tóxicos además de los mecanismos descritos asociados al VIH y la neurotoxicidad del tratamiento antirretroviral a largo plazo (Figura 1)⁸⁶.



1.1.6. Correlatos con la neuroimagen estructural

La atrofia cerebral es uno de los hallazgos neuropatológicos más comunes en personas que viven con el VIH⁸⁷. Antes de la introducción del TAR los estudios de neuroimagen estructural en PVIH habían observado de manera consistente atrofia en los ganglios basales, especialmente en el núcleo caudado, cuya pérdida de volumen se había asociado con el rendimiento cognitivo^{88,89}.

En la era del TAR se sigue reportando atrofia tanto subcortical como cortical en las PVIH y los estudios sugieren que la pérdida de volumen cerebral ocurre a pesar de estar en TAR y en supresión viral⁹⁰⁻⁹³. Varios trabajos han reportado reducciones de volumen en los ganglios basales aunque los reportes son menos consistentes y con un menor tamaño del efecto que en la anterior era^{87,92-96}. Igualmente, se ha observado atrofia en la amígdala, el hipocampo y el tálamo⁹⁴⁻⁹⁷. También se ha informado de pérdida de volumen de las estructuras de la sustancia blanca, como el cuerpo calloso o la sustancia blanca cerebral total^{94,98-100}. La pérdida de volumen tanto subcortical como de la sustancia blanca a menudo se ha correlacionado con variables clínicas como el recuento de células T-CD4, T-CD4 nadir o la carga viral detectable^{92,95,101}.

Por otro lado, mediante técnicas de morfometría se ha observado pérdida de volumen en varias regiones cerebrales corticales como el córtex orbitofrontal, la corteza cingulada, las cortezas motoras y sensoriales primarias, y en los lóbulos frontal, temporal y parietal^{92,101,102}. Igualmente, también se ha hallado atrofia en el cerebelo^{91,102,103}. Las reducciones en el grosor cortical así como del volumen del cerebelo se han correlacionado con el rendimiento cognitivo^{92,101,102}. Es importante señalar que varios trabajos han informado que las alteraciones en la neuroimagen estructural se pueden detectar incluso en estadios tempranos de la infección^{100,104-106}.

Otro de los hallazgos frecuentes en la neuroimagen estructural es la presencia de más hiperintensidades en la sustancia blanca en las PVIH cuando se compara con controles sanos, incluso cuando las PVIH están en TAR y en supresión viral¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Una mayor presencia de estas hiperintensidades se ha relacionado con un peor rendimiento cognitivo^{107,108,110,111}.

1.1.7. Cognición y envejecimiento en las personas con el VIH

Gracias a los antirretrovirales está aumentando la esperanza de vida de las PVIH y, como consecuencia, dicha población está envejeciendo. Actualmente cerca del 50% de PVIH tiene 50 o más años y se calcula que en 2030 será de un 73%^{112,113}.

El envejecimiento de la población con VIH supone nuevos retos¹¹⁴. Se ha visto que en las PVIH las comorbilidades asociadas a la edad son más prevalentes y aparecen antes que en las personas seronegativas de la misma edad, incluso cuando se tiene en cuenta el estilo de vida^{10,11,16}. Algunas de ellas, como la hipertensión, la enfermedad cardiovascular, la cerebrovascular, la diabetes o la insuficiencia renal, se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar trastornos cognitivos^{20,31,47,48}. Se ha sugerido que la inmunosenescencia, impulsada por la inflamación crónica, la activación inmunitaria crónica y los procesos de translocación microbiana en la infección crónica por VIH podrían ser los posibles procesos patológicos subyacentes a este fenómeno^{16,115}.

Tanto el VIH como la edad parecen estar independientemente asociados con cambios neuropatológicos y un mayor riesgo de trastornos cognitivos¹¹⁶. Varios estudios de cohorte han encontrado que el envejecimiento parece interactuar con la progresión de la infección e impactar en el rendimiento cognitivo^{12,117-119}. Un metaanálisis reciente ha encontrado evidencias de envejecimiento cerebral prematuro y acelerado en las PVIH¹²⁰.

Todavía se sabe poco sobre cómo el VIH y el TAR interactúan con las enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad. El primer estudio de cohortes que analizó el riesgo de demencia en personas con VIH en comparación con la población general realizado en Taiwán no halló que las PVIH tuvieran un mayor riesgo de demencia¹²¹. Sin embargo, dos estudios americanos de cohortes posteriores han encontrado que las PVIH tienen aproximadamente un 50% más de riesgo de tener demencia a pesar de estar en TAR en comparación con el grupo sin VIH^{122,123}. Si esto se confirma, será crítico estudiar los mecanismos por los cuales el riesgo de sufrir enfermedades neurodegenerativas se incrementa y cómo interactúa el VIH con los diferentes tipos de demencia.

1.1.8. Impacto funcional

La presencia de trastornos cognitivos se ha asociado a múltiples consecuencias negativas. Se ha visto que los HAND impactan en la calidad de vida¹²⁴⁻¹²⁶. Además, son un factor de riesgo independiente de mortalidad en PVIH, especialmente en su manifestación más grave, la demencia, la cual se ha asociado a más ingresos hospitalarios y que estos sean más largos^{25,127-135}. Igualmente, la presencia de HAND es uno de los factores que se han relacionado de manera robusta y consistente con la presencia de dificultades en el desarrollo de tareas cotidianas¹³⁶⁻¹³⁹.

La habilidad de manejar las propias finanzas requiere procesos cognitivos complejos y suele estar alterada en las personas con HAND^{136,140,141}. Es por eso que es un dominio que comúnmente se examina durante la evaluación funcional, ya bien sea a través de entrevistas clínicas, cuestionarios o bien con medidas objetivas^{136,142-144}.

Conducir un automóvil es una tarea cotidiana que requiere una combinación compleja de habilidades cognitivas, motoras y perceptuales. La pérdida o disminución de esta capacidad puede tener importantes consecuencias tanto a nivel de seguridad pública como a nivel la propia autonomía. Se ha visto que el deterioro cognitivo puede afectar a la capacidad de conducción, especialmente en aquellas personas con demencia¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. En el campo del VIH varios estudios han mostrado como el diagnóstico de HAND confiere un riesgo significativo de tener las capacidades de conducción disminuidas^{141,148-151}.

La adherencia al TAR incluye comenzar el tratamiento del VIH, acudir a todas las citas médicas y tomar el TAR todos los días y según lo prescrito. Para las personas con VIH, la adherencia es clave para mantenerse saludables. Las personas que tienen una adherencia subóptima tienen más riesgo de presentar una supresión del VIH incompleta, transmitir el virus, desarrollar resistencias a la medicación tener un pronóstico clínico adverso e incluso presentar mayor mortalidad^{4,152-158}. La adherencia al tratamiento depende de las subpoblaciones estudiadas. En España un metaanálisis reciente situó la tasa global de adherencia correcta al TAR (>95% de las tomas correctas) en un 55%, un dato que se sitúa muy por debajo del objetivo del 90% propuesto por UNAIDS¹⁵⁹. Entre los factores que influyen en la adherencia está el rendimiento cognitivo¹⁶⁰⁻¹⁷⁰.

Otra de las áreas donde se ha estudiado el impacto de los HAND es el desempleo y la funcionalidad en el trabajo. Existen unas tasas de desempleo importantes en personas con VIH¹⁷³⁻⁷⁶. Varios trabajos relacionan el desempleo o un peor desarrollo de las tareas vocacionales con el funcionamiento cognitivo en personas con VIH^{136,139,175-183}.

1.2. Manejo clínico de los trastornos cognitivos asociados al VIH

Como hemos visto, los HAND siguen siendo frecuentes y tienen consecuencias importantes a nivel de calidad de vida, supervivencia, adherencia y capacidad de desarrollo de tareas cotidianas. Por ello, su manejo clínico se ha convertido en una de las prioridades en el campo de la infección por el VIH. A continuación, nos centraremos en varios de los aspectos de su manejo clínico; es decir, en la evaluación, el diagnóstico y el tratamiento de los HAND.

1.2.1. Detección y evaluación

Existe un gran consenso sobre cuál es el método de evaluación para detectar de forma precisa los HAND: la realización de una exploración neuropsicológica completa¹⁸⁴. Según los criterios vigentes, esta exploración debe evaluar con dos test cognitivos estandarizados cada una de, al menos, las siguientes áreas: Atención/memoria de trabajo, funciones ejecutivas, memoria episódica (aprendizaje y evocación), velocidad de procesamiento de la información, lenguaje/habilidades verbales y habilidades motoras/senso perceptivas¹⁸⁴. En la **Tabla 1** se muestran algunos ejemplos de test recomendados para evaluar cada una de las áreas.

Tabla 1. Test propuestos para evaluar los diferentes dominios cognitivos en los criterios Frascati.	
Atención y memoria de trabajo	Velocidad de procesamiento
<ul style="list-style-type: none"> - Dígitos (WAIS-III)¹⁸⁵ - Letras y Números (WAIS-III)¹⁸⁵ - Span Visual (WMS-III)¹⁸⁶ - Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)¹⁸⁷ - Digit Vigilance Test (errores)¹⁸⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> - Clave de números (WAIS-III)¹⁸⁵ - Búsqueda de símbolos (WAIS-III)¹⁸⁵ - Symbol Digit Modalities Test ¹⁸⁹ - Trail making Test – Parte A¹⁹⁰ - Color Trails – I¹⁹¹ - Digit Vigilance Test¹⁸⁸ - Stroop (denominación de colores)¹⁹² - Test de tiempo de reacción como el California Computerized Assessment Battery¹⁹³
Funciones ejecutivas	Fluencia verbal
<ul style="list-style-type: none"> - Stroop test de colores y palabras ¹⁹² - Trail making Test – Parte B ¹⁹⁰ - Color Trails –II¹⁹¹ - Wisconsin Card Sorting Test¹⁹⁴ - Halstead Category Test¹⁹⁰ - Odd Man Out Test¹⁹⁵ - Test de torres^{196,197} - Test de función ejecutiva de Delis Kaplan¹⁹⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> - Controlled Oral Word Association Test¹⁹⁹ - Fluidez de Palabras de Thurstone²⁰⁰ - Fluencia verbal semántica o categórica²⁰¹ - Fluidez de acción²⁰² - Test de fluencia de diseños²⁰³
Aprendizaje verbal	Aprendizaje visual
<ul style="list-style-type: none"> - California Verbal Learning Test²⁰⁴ - Test de aprendizaje auditivo-verbal de Rey²⁰⁵ - Story Memory Test²⁰⁶ - Hopkins Verbal Learning Test- Revisado²⁰⁷ - Buschke Selective Reminding Test²⁰⁸ - Memoria Lógica (WMS-III)¹⁸⁶ - Pares Asociados I (WMS-III)¹⁸⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> - Reproducción visual-I (WMS-III)¹⁸⁶ - Escenas-I (WMS-III)¹⁸⁶ - Brief Visuospatial Memory Test – Revised²⁰⁹ - Figure Memory Test (Learning component) ²⁰⁶ - Figura Compleja de Rey-Osterrieth^{210,211}
Memoria episódica	Habilidades motoras
<ul style="list-style-type: none"> - Puntuaciones en la evocación demorada de los test citados en aprendizaje (con interpretación de los errores, reconocimiento...)^{186,204,205,206,207,208,209,210,211} 	<ul style="list-style-type: none"> - Grooved Pegboard Test¹⁹⁰ - Purdue Pegboard Test²¹² - Arendt Central Motor Test Battery²¹³ - Finger Tapping Test¹⁹⁰ - Timed Gait²¹⁴
<p>Tabla traducida y extraída de <i>Antinori et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology. 2007 Oct 30;69(18):1789-99.</i></p>	

La exploración neuropsicológica debe incluir una evaluación funcional. Esta pretende determinar si los trastornos cognitivos impactan en el desarrollo de las actividades de la vida diaria y en la independencia funcional de la persona. Tradicionalmente se han diferenciado dos tipos de actividades, las básicas que son necesarias para la supervivencia (por ejemplo, comer) y las instrumentales que tienden a implicar conductas más complejas (por ejemplo, cocinar). En las PVIH con HAND cuando hay un declive en la capacidad funcional suelen ser las actividades instrumentales las que se ven afectadas por lo que son principalmente estas las que se evalúan^{136,137,184}.

La valoración funcional puede ser realizada mediante cuestionarios, ya bien sean autorreferidos o que recaban datos a través de un informador fiable (familiar, pareja, amigo, cuidador...), o bien a través de una evaluación objetiva en la que se determine la habilidad de realizar algunas actividades de la vida diaria instrumentales como la gestión financiera o la administración de fármacos. Ambos tipos de evaluación deben ser realizadas utilizando instrumentos estandarizados y validados. Debido a que los pacientes pueden presentar anosognosia se recomienda realizar la evaluación funcional objetiva. Finalmente, es importante determinar, en la medida de lo posible, si los trastornos cognitivos son debidos a los efectos del VIH en el SNC o a condiciones comórbidas (para más detalle ver apartado de diagnóstico).

La exploración cognitiva debe realizarse por personal especializado en neuropsicología y requiere un largo tiempo de administración, aproximadamente tres horas.

Las guías europeas recomiendan utilizar un test de cribado basado en tres preguntas sobre la propia percepción del enfermo sobre sus capacidades cognitivas para establecer los candidatos a la exploración neuropsicológica completa^{215,216}. Este método, aunque es rápido y ampliamente utilizado, varios estudios recientes indican que por si solo no es una herramienta útil de cribado para detectar HAND, ya que han observado una pobre sensibilidad y especificidad²¹⁷⁻²²⁰.

Las guías españolas actuales no recomiendan el uso rutinario de instrumentos de cribado con el objetivo de establecer una indicación de evaluación neuropsicológica²²¹. En el caso

de decidir utilizar un instrumento de cribado recomiendan el NEUrocognitive Screen (NEU)²²².

El test de cribado NEU fue creado para detectar el deterioro cognitivo de las PVIH en la práctica clínica diaria²²². Para su desarrollo, se analizó qué combinaciones de pruebas neuropsicológicas fueron más sensibles y específicas en la detección de trastornos cognitivos en una muestra de 114 personas con VIH de diferentes centros de tratamiento en Cataluña. Las combinaciones posibles se decidieron teniendo en cuenta que su tiempo de administración tenía que ser corto (como máximo 10 minutos) y que para realizarlo no se necesitaran herramientas especiales (solo papel y lápiz y un reloj o cronómetro). La combinación con la mejor sensibilidad y especificidad (74% y 81%, respectivamente) fue la formada por el TMT y el *Control Word Association Test* (COWAT)^{190,199,222}. En la **Tabla 2** se pueden consultar la sensibilidad y especificidad de algunos de los múltiples test de cribado estudiados para detectar trastornos cognitivos en la PVIH.

1.2.2. Diagnóstico

En 1991 se publicaron los primeros criterios sobre los trastornos cognitivos asociados al VIH²²³. Estos criterios fueron fruto del consenso interdisciplinar con el fin de mejorar la comunicación y avanzar en la investigación. En ellos se describían dos clasificaciones diagnósticas: una entidad para las alteraciones cognitivas más graves asociadas al VIH y con fuertes repercusiones en la vida diaria: la demencia asociada al HIV (*HIV-associated dementia complex*); y un trastorno cognitivo menor, con menor afectación en la vida diaria (*HIV-1-associated minor cognitive/motor disorder*). Para el diagnóstico de estas entidades se requería además de presentar déficits cognitivos sufrir alteraciones motoras y/o conductuales.

En 2007 se publicó una actualización de los criterios para el diagnóstico de los HAND los criterios llamados Frascati¹⁸⁴. Los cambios más importantes fueron que los trastornos cognitivos pasaron a ser el eje y ya no se requería indispensablemente presentar también alteraciones motoras, conductuales o funcionales, se introdujo una nueva categoría diagnóstica y se aumentó su sistematización.

Tabla 2. Características de los test de cribado estudiados para la detección de trastornos cognitivos en personas con el VIH.								
ESTUDIO	INSTRUMENTO	TIPO INSTRUMENTO	TIEMPO ^a		PUNTO DE CORTE	SENS.	ESP.	POBL.
Power et al. ²²⁴	HDS ²²⁴	Test de cribado de papel y lápiz	10'	≤10		80	91	HAD
Zipursky et al. ²²⁵				≤10		48*	-	HAND
Sacktor et al. ²²⁶	IHDS ²²⁶	Test de cribado de papel y lápiz	5'	≤10		80	57	HAD
Zipursky et al. ²²⁵				≤10		62*	-	HAND
Rosca et al. ²²⁷	MoCA ²²⁸	Test de cribado de papel y lápiz	10-15'	<23		44*	79*	HAND
				<24		53*	82*	
				<25		61*	72*	
Trunfio et al. ²¹⁹	FAB ²²⁹	Test de cribado de papel y lápiz	10'	<16		61	86.9	HAND
				<17		78	63.9	
Carey et al. ²³⁰	HNRC Screening battery ²³⁰	Combinación test NPS: HVLТ + GPT HVLТ + Claves (WAIS-III)	10'	T<40 en 2 test o T<35 en 1 test		78	85	HAND
						75	92	
Moore et al. ²³¹	Abbreviated Test Battery ²³¹	Combinación test NPS: HVLТ + Stroop HVLТ + Stroop + PASAT HVLТ + Stroop + PASAT + COWAT	11' 16' 18'	T<40 en 2 test o T<35 en 1 test 3 test T <40; ó 1 test T<40 y 1 test T<35; ó 1 test T<30 4 test T <40; ó 2 test T<40 y 1 T<35; ó 2 test T<35; ó 1 test T<40 y 1 T<30; ó 1 test T<25		73 87 87	83 76 87	HAND
Ellis et al. ²³²	BNCS ²³²	Combinación test NPS: TMT + Claves	5-10'	NPZ3 < -0.33		65	72	HAND
Muñoz-Moreno et al. ²²²	NEU ²²²	Combinación test NPS: TMT + COWAT	8-10'	T<40 en 1 test		74.5	81.8	HAND
Cysique et al. ²³³	Cogstate ²³⁴	Batería computerizada	10-15'	-		81	70	HAND
Becker et al. ²³⁵	CAMCI ²³⁶	Batería computerizada	20'	-		72	98	HAND
Joly et al. ²³⁷	CSCT ²³⁷	Batería computerizada	2'	<47 respuestas correctas		81	53	HAND
Robbins et al. ²³⁸	NeuroScreen ²³⁸	Aplicación móvil	25'	NPZ ≤ 0.9		88.9	62.5	HAND
Robbins et al. ²³⁹	NeuroScreen short version ²³⁹	Aplicación móvil	12'	NPZ < 0.18		92.6	70.6	HAND
Joska et al. ²¹⁸	CAT-Rapid	Cuestionario síntomas + test cribado	5'	≤10		64.4	52	HAND
Joska et al. ²¹⁸	Simioni Symptom	Cuestionario síntomas	3'	Muy frecuente en cualquiera de las 3 preguntas		77.6	32	HAND
Trunfio et al. ²¹⁹	Questionnaire ^{215,216}					37	54	

Abreviaturas: ESP., especificidad; HAND, HIV-Associated Neurocognitive Disorders; HAD, HIV-Associated Dementia; NPS, neuropsicológicos; POBL., Población; SENS., Sensibilidad.

^a Tiempo expresado en minutos.

* Medidas agrupadas.

Tabla traducida, adaptada y actualizada a partir del trabajo de *Kamminga et al. Validity of cognitive screens for HIV-associated neurocognitive disorder: a systematic review and an informed screen selection guide. Curr HIV/AIDS Rep. 2013 Dec;10(4):342-55.*

Para el diagnóstico de HAND se creó un algoritmo en el que es necesario hacer tres tipos de determinación: 1) la presencia y la gravedad del deterioro cognitivo, 2) la presencia y la gravedad de deterioro funcional, y 3) el grado en que es probable que el deterioro cognitivo y funcional hayan sido influenciados por condiciones comórbidas. Con los criterios vigentes se contemplan dos tipos de alteraciones leves asociadas al VIH: el trastorno cognitivo asintomático (ANI), que no requiere la presencia de alteración funcional (**Tabla 3**), y el trastorno cognitivo menor (MND), que sí la requiere (**Tabla 4**). Finalmente, también incluye una categoría diagnóstica para las alteraciones cognitivas más graves con importante repercusión en las actividades de la vida diaria (AVD), la demencia asociada al VIH (HAD) (**Tabla 5**).

<p>Tabla 3. Criterios Frascati para el diagnóstico del trastorno cognitivo asintomático asociado al VIH (ANI)*:</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Presentar alteración cognitiva adquirida que esté documentada por una exploración neuropsicológica en la que se objetive un rendimiento debajo de al menos una desviación estándar respecto a la media de su rango de edad y escolaridad en test estandarizados en dos dominios. La exploración cognitiva debe al menos explorar las siguientes áreas: Atención/ memoria de trabajo, funciones ejecutivas, memoria (aprendizaje, evocación), velocidad de procesamiento de la información, lenguaje/ habilidades verbales y habilidades motoras/ senso perceptivas. 2. Los trastornos cognitivos no interfieren en el funcionamiento diario. 3. La alteración cognitiva no cumple los criterios para delirium o demencia. 4. No existe evidencia de otra causa preexistente para el trastorno cognitivo asintomático.† <p>*Si existe un diagnóstico anterior de ANI pero deja de cumplir los criterios, se puede diagnosticar ANI en remisión.</p> <p>†Si existe sospecha de ANI pero la persona también cumple criterios para un trastorno depresivo mayor o por dependencia de sustancias, el diagnóstico de ANI debe aplazarse hasta que la depresión mayor haya remitido o hasta al menos un mes del cese del uso de sustancias.</p>
<p>Tabla traducida y extraída de <i>Antinori et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders</i>. <i>Neurology</i>. 2007; 69(18): 1789-99.</p>

Tabla 4. Criterios Frascati para el diagnóstico de trastorno cognitivo leve (MND)*:
<p>1. Presentar alteración cognitiva adquirida que esté documentada por una exploración neuropsicológica en la que se objetive un rendimiento debajo de, al menos, una desviación estándar respecto a la media de su rango de edad y escolaridad en test estandarizados en dos dominios. La exploración cognitiva debe al menos explorar las siguientes áreas: Atención/ memoria de trabajo, funciones ejecutivas, memoria (aprendizaje, evocación), velocidad de procesamiento de la información, lenguaje/habilidades verbales y habilidades motoras/ sensoperceptivas.</p> <p>2. Los déficits cognitivos producen una interferencia leve en el funcionamiento diario (Al menos una de las siguientes):</p> <p style="padding-left: 40px;">a) Autoreferir una disminución de la agudeza mental, ineficiencia en el trabajo, en las tareas de casa o en el funcionamiento social.</p> <p style="padding-left: 40px;">b) Que un informante haya observado que la persona ha sufrido una disminución leve de su agudeza mental y que haya resultado en una menor eficacia en el trabajo, en las tareas domésticas o en el funcionamiento social.</p> <p>3. La alteración cognitiva no cumple los criterios para delirium o demencia.</p> <p>4. No existir evidencia de otra causa preexistente para el MND.†</p> <p>*Si existe un diagnóstico previo de MND pero se dejan de cumplir los criterios, se puede diagnosticar MND en remisión.</p> <p>†Si existe sospecha de MND pero la persona también cumple criterios para un trastorno depresivo mayor o por dependencia de sustancias, el diagnóstico de MND debe aplazarse hasta que el la depresión mayor haya remitido o hasta al menos un mes del cese del uso de sustancias.</p>
<p>Tabla traducida y extraída de <i>Antinori et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology. 2007;69(18):1789-99.</i></p>

En esta actualización de los criterios también se consensuó y se sistematizó la evaluación de la capacidad funcional. Esta puede ayudar a discriminar entre las diferentes entidades diagnósticas citadas. Para ello los criterios Frascati consensuaron dos niveles de alteración de la capacidad funcional, uno leve (**Tabla 6**) y otro moderado o mayor (**Tabla 7**).

Tabla 5. Criterios Frascati para el diagnóstico de demencia asociada al VIH (HAD)*:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Marcada alteración en el funcionamiento cognitivo, que afecte al menos a dos dominios: Atención/ memoria de trabajo, funciones ejecutivas, memoria (aprendizaje, evocación), velocidad de procesamiento de la información, lenguaje/habilidades verbales y habilidades motoras/ senso perceptivas. Las alteraciones cognitivas deben estar documentadas en una exploración neuropsicológica en la que se objetive un rendimiento por debajo de 2 desviaciones estándar respecto a la media de su rango de edad y estudios. Si no se dispone de exploración cognitiva, se puede realizar una evaluación neurológica estándar y usar instrumentos de funcionamiento global, aunque esto debe ser indicado. 2. Las alteraciones cognitivas producen una interferencia marcada en el funcionamiento diario (trabajo, tareas de casa, actividades sociales) 3. El patrón de alteración cognitiva no cumple criterios para delirium o si el delirium está presente los criterios para HAD deben haber sido cumplidos cuando el delirium no estaba presente. 4. No existir evidencia de otra causa preexistente que pueda causar demencia. † <p>*Si existe un diagnóstico previo de HAD pero se dejan de cumplir los criterios, se puede diagnosticar HAD en remisión.</p> <p>† Si existe sospecha de HAD pero la persona también cumple los criterios de un episodio severo de depresión mayor con alteraciones funcionales significativas o con síntomas psicóticos, o dependencia de sustancias, el diagnóstico de HAD debe ser pospuesto hasta un posterior examen cuando la depresión mayor haya remitido o haya cesado el consumo de sustancias. Hay que tener en cuenta que el consenso es que incluso cuando la depresión mayor y el HAD ocurren juntos, hay poca evidencia de que exista pseudodemencia y que los déficits cognitivos generalmente no mejoran con el tratamiento de la depresión.</p>
<p>Tabla traducida y extraída de <i>Antinori et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology. 2007;69(18):1789-99.</i></p>

Además, es importante determinar, en lo posible, si los trastornos cognitivos son debidos a los efectos del VIH en el cerebro o a condiciones comórbidas. Para ello se establecieron tres posibilidades: La primera es que no se observen otros factores aparte del VIH que puedan explicar los trastornos cognitivos y funcionales hallados, o si se hallan se consideran menores y por tanto exista una alta probabilidad de que el VIH sea la causa determinante en los trastornos cognitivos. El segundo es que existan algunas condiciones comórbidas que puedan contribuir a los trastornos cognitivos hallados pero que se juzgue que el VIH también tiene un papel determinante sobre ellas. En ese caso se puede realizar el diagnóstico de HAND aunque se debe especificar que existen otras alteraciones comórbidas que

pueden contribuir al HAND. Y por último, cuando hay infecciones oportunistas que puedan afectar al SNC, se toman medicaciones con un claro efecto sobre este, o existen enfermedades del desarrollo o adquiridas que se considera que podrían explicar las alteraciones cognitivas y funcionales halladas en la exploración, no se puede realizar el diagnóstico de HAND ya que existen condiciones potencialmente confusoras. En la **Tabla 8** se expone la guía de los criterios Frascati para la clasificación de las comorbilidades en el diagnóstico de trastornos cognitivos asociados al VIH.

<p>Tabla 6. Criterios Frascati para determinar declive leve de la capacidad funcional.</p>
<p>Para el diagnóstico de declive leve de la capacidad funcional se requiere cumplir al menos dos de los siguientes puntos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Que el paciente u otro informante refieran que requiere más ayuda para realizar AL MENOS 2 de las siguientes AVDS: Manejo de la medicación, de la administración financiera, realización de compras, preparación de comidas, limpieza doméstica, lavandería, conducción, uso del transporte público, entender las noticias y el cuidado de los hijos... • Que el paciente no pueda realizar algunos aspectos de su trabajo. • Aunque el paciente pueda mantener su trabajo o sus actividades de la vida diaria indique menos eficiencia o reducida productividad, más errores, más esfuerzo para realizar las mismas tareas... • En ausencia de depresión significativa, que el paciente informe que ha experimentado dificultades cognitivas en dos o más aspectos de su vida diaria. • Si se realiza una prueba objetiva funcional estandarizada, que el paciente rinda al menos una desviación por debajo de la media respecto a los datos normativos de referencia.
<p>Tabla traducida y extraída de <i>Antinori A, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology. 2007 Oct 30;69(18):1789-99.</i></p>

Tabla 7. Criterios Frascati para determinar declive mayor de la capacidad funcional.
<p>Para el diagnóstico de declive mayor de la capacidad funcional se requiere cumplir al menos dos de los siguientes puntos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Que el paciente sea incapaz de mantener su empleo y no sea debido a otros factores no relacionados con la alteración cognitiva. • Que el paciente u otro informante refieran que requiere ayuda sustancial o es dependiente para realizar al menos dos de las AVDS siguientes: manejo de la medicación, de la administración financiera, realización de compras, preparación de comidas, limpieza doméstica, lavandería, conducción, uso del transporte público, entender las noticias y el cuidado de los hijos... • En ausencia de depresión significativa, que el paciente informe que ha experimentado dificultades cognitivas en cuatro o más aspectos de su vida diaria. • Si se realiza una prueba objetivo funcional estandarizada, que el paciente rinda al menos 2 desviaciones por debajo de la media respecto a los datos normativos de referencia en una tarea o menos 1 desviación por debajo de la media en dos tareas.
<p>Tabla traducida y extraída de <i>Antinori A, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology. 2007 Oct 30;69(18):1789-99.</i></p>

Finalmente, es importante señalar que aunque estos criterios han supuesto un gran avance para la investigación, en la actualidad están siendo cuestionados principalmente porque, según reportan algunos autores, se podría estar sobreestimando la proporción de HAND²⁴⁰⁻²⁴². Estas críticas se centran en tres debates: si es adecuado el punto de corte y el sistema para el diagnóstico de HAND leve (una desviación por debajo de la normalidad en dos dominios), si es adecuada la introducción de la entidad de trastorno cognitivo asintomático o ANI y el papel que juegan las comorbilidades o el propio virus en estos diagnósticos.

Tabla 8. Resumen de la guía ofrecida por los criterios Frascati para la clasificación de las comorbilidades para el diagnóstico de los trastornos cognitivos asociados al VIH.			
	Diagnóstico de HAND con comorbilidades		No es posible diagnóstico de HAND
Comorbilidad	Incidental	Contribuyente	Confusora
Depresión	Depresión sin síntomas psicóticos ni indicios de falta de motivación y/o esfuerzo.	Depresión con síntomas psicóticos y/o signos fluctuantes de falta de esfuerzo.	Depresión con síntomas psicóticos e indicios claros y persistentes de falta de motivación y/o esfuerzo.
Historia de daño cerebral adquirido	Traumatismo craneoencefálico leve sin aparente declive funcional.	Traumatismo craneoencefálico con secuelas funcionales leves.	Traumatismo craneoencefálico con secuelas funcionales importantes.
Historia de trastorno del desarrollo	Dificultades de aprendizaje aisladas sin repeticiones de curso	Dificultades de aprendizaje leves o moderadas, con repetición máxima de un curso, sin dependencia funcional.	Retraso mental o trastorno del aprendizaje severo con algún grado de dependencia en las AVD.
Historia de uso de alcohol o abuso de sustancias	Historia de uso de sustancias, pero sin criterios de abuso ni dependencia en los últimos 6 meses y no afectación funcional.	Uso previo de sustancias sin criterios de abuso o dependencia en los últimos 30 días o empeoramiento cognitivo sin cambio en la frecuencia de uso de sustancias.	Uso actual de sustancias con impacto significativo en el funcionamiento o evidencia de intoxicación o síndrome de abstinencia.
Enfermedades oportunistas en el SNC	Historia de enfermedades oportunistas en el SNC con vuelta al funcionamiento normal.	Historia de enfermedades oportunistas en el SNC con afectación funcional pero que ha experimentado declive cognitivo en contexto del VIH.	Enfermedad oportunista en el SNC de forma activa.
Enfermedad neurológica no asociada al VIH	Historia de infarto o intervención cardiaca con vuelta a la normalidad.	Historia de infarto o intervención cardiaca con afectación funcional pero que ha experimentado declive cognitivo en contexto del VIH.	Presentar enfermedades neurológicas activas no relacionadas con el VIH.
Enfermedad sistémica	Enfermedades crónicas, estables sin aparentes secuelas cognitivas ni funcionales.	Enfermedades crónicas, estables con secuelas cognitivas y funcionales leves que han declinado en contexto del VIH.	Síndrome constitucional, enfermedades sistémicas activas sintomáticas, déficit de vitamina B12 o tiamina, malnutrición.
Hepatitis C	Hepatitis C curada y ausencia de daño hepático.	Co-infección por VHC sin cirrosis o marcadores de disfunción hepática grave.	Co-infección por el VHC con cirrosis descompensada.

Tabla traducida y extraída de Antinori A, et al. *Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology. 2007 Oct 30;69(18):1789-99.*

1.2.3. Tratamientos o intervenciones

Se han propuesto varios tipos de estrategias para el tratamiento de los HAND: las basadas en la introducción y/o optimización del TAR, las que proponen un tratamiento coadyuvante, las basadas en la aplicación de una intervención cognitiva y, finalmente, las dirigidas a modificar el estilo de vida. A continuación, las revisaremos.

1.2.3.1. Basados en el tratamiento antirretroviral

Varias revisiones y metaanálisis han mostrado que el TAR puede mejorar la cognición^{243–246}. Sin embargo, es importante señalar que su beneficio no es general para todas las PVIH. Muchos estudios han reportado que los HAND pueden persistir a pesar de estar en TAR y en supresión viral^{27–29,31,32,215}. Un metaanálisis reciente indica que se podrían beneficiar especialmente las personas mayores o aquellas con pobre estado inmunológico o físico²⁴³.

Por otro lado, cada vez hay más evidencias tanto clínicas como experimentales de que al menos algunos compuestos antirretrovirales (ARV) o las combinaciones de los mismos (TAR) podrían tener efectos neurotóxicos^{247–250}. Aunque en general la neurotoxicidad de los distintos ARV a dosis terapéuticas suele ser modesta y subclínica, en algunos pacientes se puede manifestar en forma de síntomas neurológicos, psiquiátricos y/o cognitivos de intensidad variable. Es importante señalar que los distintos ARV pueden tener efectos diferentes en cuanto a neurotoxicidad²⁵¹. Por ejemplo, el uso de efavirenz se ha asociado a la presencia de deterioro cognitivo en comparación con otros antirretrovirales, por lo que es importante realizar estudios que evalúen los efectos a nivel cognitivo de los diferentes ARV^{252–255}.

A pesar de su neurotoxicidad es muy importante señalar que los beneficios a nivel cognitivo del TAR son mayores que los posibles daños y actualmente la supresión de la carga viral mediante el TAR es la medida que ha demostrado ser más efectiva para el tratamiento de los HAND^{216,221,244,245,256}.

A continuación vamos a revisar diferentes tipos de estrategias basadas en el TAR para el tratamiento de los HAND: aquellas basadas en optimizar su penetrabilidad en el SNC, aquellas que se centran en su intensificación y finalmente aquellas basadas en su inicio temprano²⁵⁷. A continuación, vamos a detallar cada una de ellas.

- Penetrabilidad en el SNC

La presencia de VIH en el SNC y su replicación se ha descrito como una de las posibles causas de HAND, por lo que se ha hipotetizado que los TAR que penetren mejor en el SNC podrían controlar mejor la replicación del virus y reducir el riesgo de desarrollar HAND^{76,78,258,259}. Con esta premisa se estudiaron las propiedades de los diferentes TAR y se creó un sistema que puntúa y clasifica los TAR en relación a su efectividad en penetrar en el SNC (CPE, por sus siglas en inglés, *Central Nervous System Penetration-Effectiveness*)^{260,261}. Este sistema de clasificación ha sido respaldado y la mayoría de los estudios muestran que cuando se toma un TAR con mayor penetrabilidad generalmente se encuentran tasas más bajas de ARN viral detectable en el LCR^{78,79,260,262}. Sin embargo, la utilidad del índice CPE para mejorar la cognición sigue siendo controvertido.

Algunos autores han informado de una menor frecuencia de HAND en aquellas PVIH que tenían un régimen de TAR con buena penetrabilidad²⁶³⁻²⁶⁹. Sin embargo, otros estudios no han encontrado asociación entre la penetrabilidad del TAR y el HAND o incluso han hallado una asociación negativa relacionando una alta penetrabilidad con una mayor neurotoxicidad de algunos fármacos antirretrovirales²⁷⁰⁻²⁷⁴. Debido a esto la mayoría de guías no recomiendan la adaptación de los regímenes de TAR según su efectividad en penetrar en el SNC en pacientes con HAND con la excepción de los pacientes con ARN del VIH discordante en el LCR en comparación con el plasma^{15,216,221,275}.

- Intensificación del TAR

Estudios neuroviroológicos y neuropatológicos han mostrado como la replicación del VIH dentro del SNC depende casi exclusivamente de interacciones con el correceptor de quimiocina CCR5²⁷⁶⁻²⁷⁸. Sería esperable que el antirretroviral maraviroc, un antagonista del correceptor CCR5, fuera un buen candidato para la intensificación del TAR y pudiera tener beneficios en el SNC, ya que además de inhibir la replicación del virus en el SNC, tiene buena penetrabilidad en el LCR y propiedades antineuroinflamatorias²⁷⁹⁻²⁸². Los datos de varios estudios abiertos y con muestras pequeñas sugieren posibles mejoras a nivel cognitivo²⁸³⁻²⁸⁶. Sin embargo, un estudio randomizado doble ciego con una muestra grande de PVIH naïve (n >200) halló que los pacientes con HAND moderado mejoraron cognitivamente al introducir el TAR, pero no se observaron diferencias significativas entre el grupo que intensificó el TAR basado en ritonavir más darunavir y emtricitabina con maraviroc, con el que lo intensificó con fumarato de disoproxilo de tenofovir, un antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa del nucleótido adenosina-5-monofosfato²⁸⁷. Otro estudio randomizado tampoco encontró diferencias significativas en el grupo con TAR basado en efavirenz, tenofovir y o bien emtricitabina o bien lamivudina respecto al grupo que utilizó la misma pauta de TAR intensificado con raltegravir y maraviroc²⁸⁸. Se necesitan más estudios que evalúen sus posibles beneficios en el SNC de la intensificación del TAR con maraviroc.

- Inicio temprano del TAR

Se ha hipotetizado que un inicio rápido del TAR podría prevenir o mitigar los efectos del VIH en el SNC^{76,259,289}. Esta posibilidad está respaldada por datos recientes que muestran que el inicio temprano del TAR se asocia a una menor activación microglial²⁹⁰, a una menor presencia de un biomarcador de daño axonal²⁹¹ y a la atenuación de procesos inflamatorios cerebrales^{289,292-295}. Otro trabajo ha observado como el inicio del TAR durante los primeros meses de infección parece detener un mayor deterioro estructural del cerebro²⁹⁶. Sin embargo, solo existe un

estudio que evalúe a nivel cognitivo si existen diferencias entre iniciar el tratamiento de forma inmediata tras el diagnóstico o de forma demorada²⁹⁷. Este estudio aleatorio randomizado con una muestra grande no encontró diferencias cognitivas entre aquellos pacientes con un recuento de más de 500 cel/mL T-CD4 que iniciaron el tratamiento de forma inmediata tras el diagnóstico versus aquellos que retrasaron su inicio hasta presentar 350 cel/mL T-CD4. Una explicación podría ser que la intervención no fue lo suficientemente temprana, ya que podría ser que el tratamiento fuera beneficioso solo cuando se realiza en las fases agudas o de infección reciente²⁹⁸. Por tanto, actualmente no hay suficientes datos para corroborar o refutar esta hipótesis y se necesitan más estudios que evalúen la eficacia del inicio temprano del TAR en la mitigación de los efectos del VIH en el SNC.

1.2.3.2. Basados en fármacos coadyuvantes

La identificación y el desarrollo de estrategias terapéuticas para proteger contra el daño neuronal y los subsiguientes constituyen una necesidad clínica no satisfecha. Hasta la fecha se han realizado múltiples ensayos clínicos con diferentes fármacos con propiedades neuroprotectoras in vitro, sin embargo, todavía no se ha encontrado ningún tratamiento efectivo para HAND²⁹⁹. Todas las investigaciones hasta ahora han mostrado pocos o ningún beneficio clínico. A continuación, se detallan brevemente los componentes que se ha estudiado su eficacia clínica en PVIH a través de estudios controlados y randomizados.

- Ácido Tiótico o ácido alfa lipoico

Esta molécula natural, con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, fue evaluada para el tratamiento del HAND en un estudio piloto controlado, doble ciego y randomizado a 10 semanas. Este estudio encontró que fue un fármaco seguro y bien tolerado, pero no detectó cambios significativos en el rendimiento cognitivo en aquellas personas con HAND respecto al grupo control³⁰⁰.

- Ácido valproico

Varios estudios han mostrado efectos neuroprotectores y antiinflamatorios del ácido valproico, un fármaco con acción gabaérgica utilizado especialmente como antiepiléptico y estabilizador del ánimo³⁰¹. Dos estudios evaluaron sus posibles beneficios en el HAND. El primer estudio piloto controlado, doble ciego y randomizado a 10 semanas encontró que fue un fármaco seguro y bien tolerado, pero no se detectaron cambios significativos en el rendimiento cognitivo en aquellas personas con HAND respecto al grupo control. En cambio, sí se observaron cambios positivos significativos en la espectroscopia por resonancia magnética (MRS, por sus siglas en inglés, Magnetic Resonance Spectroscopy) por lo que se sugirió que se siguiera investigando³⁰². Un segundo estudio clínico observacional a 15 meses halló que el ácido valproico se asociaba a un declive cognitivo³⁰³.

- CPI-1189

El CPI-1189 es un antioxidante sintético que en un modelo in vitro de HAD se vio que revertía la apoptosis y la astrogliosis³⁰⁴. Un estudio evaluó su seguridad, tolerabilidad y eficacia para el tratamiento de HAND a las 10 semanas³⁰⁵. Los datos de este ensayo indicaron que compuesto fue seguro y bien tolerado, sin embargo no se observaron efectos significativos del tratamiento en el rendimiento cognitivo ni a nivel funcional.

- Fluconazol

El fluconazol es un antifúngico con propiedades neuroprotectoras in vitro y también cuando se da en administración conjunta con paroxetina en el modelo animal del virus de la inmunodeficiencia con simios³⁰⁶. Un estudio randomizado, controlado y doble ciego evaluó su seguridad, tolerabilidad y eficacia en el HAND a las 24 semanas solo y en combinación con paroxetina³⁰⁷. Este estudio encontró que, aunque fue seguro y bien tolerado, su toma no se asoció a mejoras cognitivas significativas y, en contra de la hipótesis principal, su uso se asoció a un incremento de múltiples marcadores de estrés celular.

- Lexipafant

El lexipafant es un potente antagonista del factor activador de plaquetas (platelet - activating factor [PAF]), una molécula con acción proinflamatoria implicada en una amplia variedad de acontecimientos fisiológicos y patológicos, por lo que se hipotetizó que podría ayudar a atenuar la cascada inflamatoria inducida por el VIH^{308,309}. Un estudio controlado, randomizado y doble ciego evaluó su seguridad, tolerabilidad y eficacia para el tratamiento de HAND³¹⁰. Los resultados indicaron que era un compuesto seguro y bien tolerado pero no halló beneficios significativos en el rendimiento cognitivo a las 10 semanas respecto al grupo control.

- Litio

Las sales de litio se han utilizado ampliamente en psiquiatría como estabilizadoras del estado de ánimo. Varios estudios han mostrado sus propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias^{311,312}. Además, se ha visto que puede tener efectos neuroprotectores frente a la toxicidad provocada por proteínas virales, por lo que se ha evaluado por sus posibles beneficios para el tratamiento de HAND^{313,314}. El primer estudio piloto, abierto de un solo grupo, mostró en la semana 12 que era un fármaco seguro y bien tolerado, además de reportar beneficios en la cognición³¹⁵. El segundo estudio, también abierto, en la semana 10 no pudo replicar dichos hallazgos y no encontraron mejoría en el rendimiento cognitivo pero sí en diferentes marcadores de neuroimagen³¹⁶. Otro estudio abierto centrado en neuroimagen funcional encontró cambios que sugerían un aumento de la conectividad funcional³¹⁷. Finalmente, un estudio randomizado, doble ciego y controlado no observó beneficios del litio en el rendimiento cognitivo³¹⁸.

- Memantina

La Memantina es un fármaco antagonista del receptor de NMDA con propiedades neuroprotectoras utilizado en varias enfermedades que cursan con trastornos cognitivos como el Alzheimer, la Enfermedad por Cuerpos de Lewy Difusos o la

demencia vascular^{319,320}. Dos estudios han evaluado su seguridad, tolerabilidad y eficacia para el tratamiento de HAND. El primero fue un estudio controlado, randomizado y doble ciego en el que se observó que la memantina era segura y bien tolerada y reportaron beneficios en la MRS pero no a nivel cognitivo³²¹. El segundo trabajo publicado, un estudio abierto para PVIH con HAD, también encontró que fue segura y bien tolerada y tampoco observó beneficios en la exploración cognitiva³²².

- Metilfenidato

El metilfenidato, un fármaco muy utilizado para el tratamiento del trastorno de atención con hiperactividad, es un psicoestimulante cuyo mecanismo primario de la acción en el SNC es aumentar la concentración sináptica de dopamina³²³. Existen evidencias que sugieren que las PVIH con trastornos cognitivos severos pueden sufrir algún grado de desregulación dopaminérgica por lo que se ha hipotetizado que su uso podría ser útil para personas con HAND³²⁴⁻³²⁶. Existen dos estudios controlados, randomizados y doble ciego que evalúan su posible eficacia en HAND. El primero fue llevado a cabo en personas en desintoxicación con metadona, encontrando a los catorce días una mejora significativa en la medida de cognición global en el grupo que tomó metilfenidato³²⁷. El segundo estudio ciego y controlado, con una muestra más grande y en la que se excluyeron PVIH con comorbilidades, encontró solo una mejora en la velocidad de procesamiento de la información el subgrupo de pacientes con más enlentecimiento³²⁸.

- Minociclina

La minociclina es un antibiótico del grupo de las tetraciclinas con buena penetrabilidad en el SNC y con propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias³²⁹. Su seguridad, tolerabilidad y eficacia para el tratamiento de los HAND fueron evaluadas en un ensayo controlado, randomizado y doble ciego. Aunque el fármaco fue seguro y bien tolerado no se evidenciaron beneficios a nivel cognitivo en la semana 24³³⁰. Sin embargo, sí se observó un decremento de un

marcador lipídico de estrés oxidativo. No fue observado ningún otro cambio en diferentes marcadores en LCR³³¹.

- Nimodipino

El nimodipino es un fármaco bloqueante de los canales del calcio. Este fármaco puede ser beneficioso en pacientes que han sufrido una hemorragia subaracnoidea y también en pacientes con demencia vascular o mixta³³²⁻³³⁴. Existen dos estudios que evalúan su seguridad, tolerabilidad y eficacia en el HAND. Estos estudios vieron que es un fármaco seguro y bien tolerado, pero fracasaron en observar beneficios significativos en el grupo con HAND en comparación con el grupo control^{335,336}.

- OPC-14117

El OPC-14117 es un compuesto lipofílico con homología estructural a la vitamina E que tiene propiedades antioxidantes³³⁷. Un ensayo controlado, randomizado y doble ciego observó que el OPC-14117 era seguro y bien tolerado, pero no encontró que su uso se asociara a una mejoría significativa en el rendimiento cognitivo ni funcional respecto al grupo control³³⁸.

- Paroxetina

La paroxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, muy utilizado como antidepresivo ha mostrado propiedades neuroprotectoras e inductoras de neurogénesis en estudios in vitro y también en varios modelos animales del virus de la inmunodeficiencia^{306,339}. En un estudio controlado, randomizado y doble ciego se vio que podría ser beneficiosa para las PVIH con HAND, ya que el grupo con paroxetina mejoró significativamente su rendimiento en la medida global de cognición en comparación con el grupo control. Sin embargo, el rendimiento en dos test de atención y memoria de trabajo empeoró significativamente (Test de Secuenciación de Letras y Números y en el TMT) en este mismo grupo y tampoco se apreciaron cambios en los niveles de inflamación,

estrés celular o daño neuronal, por lo que estos resultados deben interpretarse con cautela³⁰⁷.

- Péptido T

El péptido T, un inhibidor de entrada del VIH, forma parte de la secuencia central de la envoltura del VIH requerida para unirse al receptor CD4 +³⁴⁰. Este péptido y su análogo modificado, Dala1-péptido T-amida (DAPTA), se ha utilizado como fármaco en ensayos clínicos para el tratamiento de los HAND, ya que estudios previos mostraron que el DAPTA podía prevenir la muerte celular neuronal en cultivos corticales cerebrales de rata inducidos por cinco variantes de gp120 y también que podía inhibir la producción de necrosis tumoral factor^{340,341}. Los datos de un primer estudio abierto de fase I indicaron que era un fármaco seguro, bien tolerado y que su uso se asociaba a mejorías cognitivas³⁴². Sin embargo, el ensayo clínico de fase II controlado, randomizado y doble ciego para evaluar su eficacia no observó cambios significativos en la medida de cognición global (medida principal)³⁴³.

- Rivastigmina

La Rivastigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa y de la butirilcolinesterasa usado ampliamente para el tratamiento de los trastornos cognitivos y conductuales en varias enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o el Parkinson^{344,345}. Se ha visto además que puede tener propiedades antiinflamatorias³⁴⁶. Todo ello hace que sea un buen candidato para el tratamiento de los HAND. Hasta la fecha hay dos publicaciones que han aportado datos sobre su tolerabilidad, seguridad y eficacia en este tipo de trastornos. Las dos pertenecen al mismo estudio, aunque en una se reportan los resultados obtenidos a través de las pruebas neuropsicológicas y en otro las de neuroimagen^{347,348}. Este estudio controlado, aleatorizado y ciego en la semana 20 no encontró mejoría en la medida de cognición global, pero sí se observó una mejoría significativa en un subtest de velocidad psicomotora³⁴⁷. En cuanto a la neuroimagen, el tratamiento con

rivastigmina se asoció con una reducción de diferentes marcadores de daño cerebral. Además, los cambios en la resonancia magnética se correlacionaron con la mejora cognitiva en la terapia con rivastigmina³⁴⁸. Se necesitan más estudios que contrasten estos resultados.

- Selegilina

Varios estudios han evaluado la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia para el tratamiento de los HAND de la Selegilina, un inhibidor de la monoamino oxidasa tipo B con propiedades neuroprotectoras y antioxidantes³⁴⁹. Los primeros estudios de fase 1, controlados, randomizado y doble ciego con pocos sujetos, mostraron que la Selegilina era segura y bien tolerada y además informaron de mejorías en test de memoria y velocidad psicomotora^{300,350}. Sin embargo, los estudios de fase 2 no pudieron confirmar estos resultados y no encontraron beneficios a nivel cognitivo a las 24 semanas y tampoco en la MRS ni en los marcadores de estrés oxidativo en LCR^{351,352}.

1.2.3.3. Intervenciones cognitivas

Existen varias técnicas de intervención neuropsicológica que se han visto útiles para mejorar el rendimiento cognitivo en diversas enfermedades o condiciones que cursan con alteraciones cognitivas³⁵³⁻³⁶¹. En el campo del VIH la técnica de intervención cognitiva más estudiada es el entrenamiento cognitivo³⁶². Es una técnica segura, económica y fácil de usar, caracterizada por la práctica de ejercicios guiados y de tareas estandarizadas que se adaptan al rendimiento individual para trabajar uno o varios procesos cognitivos específicos³⁶³. En la **Tabla 9** se detallan las características básicas de los estudios controlados de entrenamiento cognitivo en adultos con VIH. Aunque son pocos y la calidad de los datos es diversa, una reciente revisión sistemática sugiere que dichos estudios podrían mejorar la función cognitiva³⁶².

Tabla 9. Estudios controlados de entrenamiento cognitivo en adultos con VIH.

Autor	Tipo de estudio	Tipo de Intervención	Aplicación intervención	Participantes	Alteración cognitiva	Medida principal	Otras medidas	Resultados principales
Chang et al. (2017) ³⁶⁴	Aleatorizado y controlado	Programa informático de entrenamiento en memoria de trabajo (Cogmed®)	20-25 sesiones de 30-40 min. en 1-2 meses. Evaluación basal, al mes y seguimiento a los 6 meses.	GI (n=117; 53 VIH+ y 64 VIH-) GC (mismo programa sin cambiar nivel) (n=56; 30 VIH+ y 26 VIH-)	No se precisa	No especificada. 3 test de memoria de trabajo: Dígitos y Letras y Números (WAIS-IV) y Span espacial (WMS-III). Índice de mejora en el programa (Cogmed)	BRIEF-A CES-D RMf durante las tareas de memoria de trabajo.	GI (VIH+ y VIH-) mejora en Dígitos y Span espacial al mes y se mantiene a los 6 meses. Mejora al mes en varios índices del BRIEF-A. Cambios en la RMf que sugieren mejora al mes y se mantiene a los 6 meses.
Ezeamama et al. (2020) ³⁶⁵	No aleatorizado (distribuido por orden de llegada) y controlado	Programa informático de entrenamiento cognitivo (Captain's Log)	Sesiones de 20-45 minutos 2 veces a la semana durante al menos 5 semanas. Evaluación basal y después de la intervención.	41 GI 40 GC Los participantes eran un 50% PVIH y seronegativos.	No se precisa	No especificada. Mejora en los diferentes test de la batería neuropsicológica.	Fragilidad Calidad de vida (MOS)	Independientemente del seroestatus el grupo de intervención obtuvo un mejor rendimiento en la evaluación post-intervención en aprendizaje y memoria comparado con el grupo control.
Frain & Chen (2018) ³⁶⁶	Aleatorizado y controlado	Programa informático de entrenamiento cognitivo (BrainHQ)	Sesiones de 30 min., 3 por sem. durante 8 sem. Evaluación basal, a las 8 sem. y seguimiento a las 16 sem.	12 PVIH GC 12 PVIH GI	Sí (MoCA <26)	MoCA		Grupo de intervención mejora en comparación al grupo control en la semana 8.

Livelli (2015) ³⁶⁷	Aleatorizado y controlado	Programa informático (COG.I.T.O.) y ejercicios de papel y lápiz	36 sesiones de 50 min. Durante 4 meses. Evaluación basal, a los 4 meses y visita de seguimiento a los 6 meses.	16 PVIH GC 16 PVIH GI	Sí	No especificada. Batería neuropsicológica completa con evaluación de 4 dominios cognitivos.	Escala de AVDI	Grupo de intervención mejoró significativamente en 5 dominios cognitivos y en la escala de AVDI en comparación con el grupo control.
Towe et al. (2017) ³⁶⁸	Aleatorizado y controlado.	Programa informático (PSSCogRehab)	12 sesiones durante 10 sem. Evaluación basal y en la semana 10.	10 PVIH GC 11 PVIH GI	Sí, alteración en las pruebas de memoria de trabajo.	Medida compuesta por la media del rendimiento en las pruebas de memoria de trabajo.	Exploración neuropsicológica completa y cuestionarios de utilidad y satisfacción	Mejora del rendimiento en memoria de trabajo del GI.
Vance (2012) ³⁶⁹	Aleatorizado y controlado.	Programa informático de entrenamiento en velocidad de procesamiento (Posit Science "INSIGHT")	Uso variable. Evaluaciones a las 5 semanas aprox.	24 PVIH en GC sin contacto y 22 PVIH grupo de intervención	No se precisa	No especificada. 3 medidas cognitivas: UFOV; FTT; WCST	TIADL	Mejora significativa en UFOV y TIALD en GI vs GC. Mejora significativa en FTT GC vs GI.

Abreviaciones: AVDI, actividades de la vida diaria instrumentales; BRIEF-A, Behavior Rating Inventory of Executive Function for Adults; CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; FTT, Finger Tapping Test; GC, Grupo Control; GI, Grupo de Intervención; Min., minutos; MOS, Medical Outcomes Study; PVIH, Personas que conviven con el VIH; RMf, resonancia magnética funcional; Sem., Semana; TIADL, Timed Instrumental Activities of Daily Living; UFOV, Useful Field of View; WAIS-IV, Wechsler Adult Intelligence Scale IV edición, WMS-III, Wechsler Memory Scale III edición.

Tabla traducida, extraída, adaptada y actualizada a partir del trabajo de Vance DE et al. *Computerized Cognitive Training for the Neurocognitive Complications of HIV Infection: A Systematic Review. J Assoc Nurses AIDS Care. 2019 Jan-Feb;30(1):51-72.*

1.2.3.4. Basados en la modificación del estilo de vida

Existen sólidas evidencias de que varios factores modificables pueden aumentar o disminuir el riesgo de desarrollar trastornos cognitivos^{370,371}. Estos están asociados a nuestros hábitos diarios, es decir a nuestro estilo de vida, y se pueden modificar a través de diferentes intervenciones. A continuación, detallamos las intervenciones no farmacológicas que se han estudiado en PVIH con el objetivo de mejorar el rendimiento cognitivo a través de estudios controlados.

- Ejercicio físico

Se ha evidenciado que el ejercicio físico tiene un impacto directo en el cerebro, mejorando su función molecular y celular^{372,373}. Los estudios muestran que el ejercicio físico mejora la función cognitiva y cerebral, particularmente los procesos cognitivos mediados por el lóbulo frontal, y protege contra el desarrollo de algunas enfermedades neurodegenerativas^{372,374,375}. Los beneficios del ejercicio físico también se han observado en personas que conviven con diversas enfermedades que cursan con alteraciones cognitivas³⁷⁶⁻³⁷⁸. La mayoría de investigaciones en PVIH relativas a este campo estudian las asociaciones entre el ejercicio físico y el rendimiento cognitivo³⁷⁹⁻³⁸⁶. Sin embargo, como una revisión reciente señala, faltan estudios que evalúen de forma controlada el efecto de las intervenciones con ejercicio físico sobre el funcionamiento cognitivo evaluado con medidas neuropsicológicas en PVIH³⁸⁷. Hasta la fecha, según nuestro conocimiento solo se han reportado tres estudios de intervención con las características mencionadas. Uno evalúa una intervención con ejercicio aeróbico a la semana 16, otro un programa de entrenamiento a intervalos de alta intensidad y ejercicios de resistencia a la 12 semana y otro basado en clases de Hatha-yoga también a la semana 12³⁸⁸⁻³⁹⁰. Ninguno de los tres estudios encuentra una mejoría en el rendimiento cognitivo en la postintervención en comparación con el grupo control.

- Dieta

Se ha sugerido que diferentes intervenciones basadas en la modificación de la dieta podrían ser beneficiosas para la salud cerebral y la prevención del declive cognitivo y la demencia³⁹¹. La dieta mediterránea, caracterizada por un alta ingesta de vegetales, legumbres, frutas, frutos secos, cereales y aceite de oliva así como un ingesta moderada de pescado y baja de lípidos saturados y carne, es una de las más estudiadas³⁹². Varias revisiones sistemáticas han encontrado una asociación positiva entre la dieta mediterránea y el rendimiento cognitivo^{393,394}. Igualmente, existen varios estudios controlados en la población general que indican que podría ayudar a prevenir el deterioro cognitivo, aunque los resultados son inconsistentes^{395,396}. Sin embargo, en la actualidad no existe ningún estudio de intervención con dieta mediterránea en la PVIH. También se ha visto que una dieta cetogénica, caracterizada por un alto consumo de carne, pescado, marisco y productos altos en grasas con evitación de cereales, verduras con almidón, zumos de frutas, legumbres y bebidas alcohólicas, podría tener beneficios sobre la cognición³⁹⁷. Actualmente solo existe un estudio controlado de este tipo y evalúa el efecto cognitivo de una dieta cetogénica en PVIH. Este estudio controlado con PVIH y trastornos cognitivos leves encontró beneficios en el rendimiento de las funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento en la semana 12 en comparación con el un grupo control que siguió con su dieta habitual³⁹⁸.

2. JUSTIFICACIÓN

El VIH es capaz de penetrar en el SNC a través de la barrera hematoencefálica en los primeros días después de la infección sistémica y llevar a cabo una invasión que puede producir daño o disfunción neuronal y como consecuencia trastornos cognitivos.

Los trastornos cognitivos en personas con VIH son frecuentes y los estudios muestran que entre un 20-50% de las personas que viven con el VIH los sufren. Dichas alteraciones se han vinculado con una peor calidad de vida y peor funcionamiento interpersonal, mayores tasas de desempleo, mayor uso de recursos del sistema de salud, peor adherencia, así como un mayor riesgo de mortalidad, por lo que su detección, prevención y tratamiento deberían ser prioritarias.

La detección y monitorización de los trastornos cognitivos en PVIH podrían ofrecer ventajas clínicas para las personas que los experimentan. Sin embargo, actualmente el diagnóstico de estas dificultades es costoso y no disponemos de estrategias terapéuticas con suficiente evidencia científica de su eficacia. Es por ello que esta tesis doctoral pretende aumentar el conocimiento actual sobre los procedimientos para la detección de los trastornos cognitivos en PVIH y sobre sus estrategias terapéuticas.

Para ello, se han realizado tres estudios. Uno con el objetivo de evaluar las propiedades de una herramienta de cribado para la detección de trastornos cognitivos en PVIH en diferentes grupos de edad:

Prats A, López-Masramon E, Pérez-Álvarez N, Garolera M, Fumaz CR, Ferrer MJ, Clotet B, Muñoz-Moreno JA. NEU Screen shows high accuracy in detecting cognitive impairment in older persons living with HIV. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2019 Jan-Feb;30(1):35-41. doi: 10.1097/JNC.0000000000000003. Cuartil 2; Factor de impacto: 1,309.

Y otros dos con el fin de aumentar el conocimiento sobre la eficacia y seguridad de tres estrategias terapéuticas diferentes evaluando su impacto sobre el rendimiento cognitivo:

Prats A, Martínez-Zalacaín I, Mothe B, Negredo E, Pérez-Álvarez N, Garolera M, Domènech-Puigcerver S, Coll P, Meulbroek M, Chamorro A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Clotet B, Soriano-Mas C, Muñoz-Moreno JA. Effects of integrase inhibitor-based antiretroviral therapy on brain outcomes according to time since acquisition of HIV - 1 infection. *Sci Rep* 11, 11289 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90678-6>. Primer cuartil (Q1); Factor de impacto: 4,379.

Muñoz-Moreno JA, Prats A, Moltó J, Garolera M, Pérez-Álvarez N, Díez-Quevedo C, Miranda C, Fumaz CR, Ferrer MJ, Clotet B; TRIANT-TE Study Group. Transdermal rivastigmine for HIV-associated cognitive impairment: A randomized pilot study. *PLoS One*. 2017 Aug 30;12(8):e0182547. doi: 10.1371/journal.pone.0182547. Primer cuartil (Q1); Factor de impacto: 2,776.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Objetivos generales:

- Ampliar el conocimiento sobre la precisión de un método de cribado para la detección de los trastornos cognitivos en PVIH.
- Estudiar la eficacia de tres estrategias terapéuticas para tratar los trastornos cognitivos asociados al VIH.

Objetivos específicos:

- Evaluar la precisión del instrumento de cribado NEU Screen para la detección de alteración cognitiva en población VIH/SIDA en diferentes grupos de edad.
- Evaluar el impacto del tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de la integrasa (INSTIs) sobre el rendimiento cognitivo en hombres con VIH según el momento de su inicio.
- Estudiar la eficacia, tolerabilidad y seguridad de dos estrategias farmacológicas adyuvantes al tratamiento antirretroviral, la rivastigmina transdérmica y el litio, para la mejora de las alteraciones cognitivas asociadas a la infección por VIH.

Hipótesis:

- El NEU Screen será un instrumento preciso para detectar alteración cognitiva en PVIH mayores.
- La introducción de un tratamiento antirretroviral tendrá un impacto positivo en el rendimiento cognitivo de las personas con el VIH.

- Se observará una mejoría significativamente mayor en el rendimiento cognitivo en aquellas personas con el VIH que inicien el tratamiento antirretroviral de forma temprana que en aquellas personas que lo inicien de forma posterior, en comparación con el grupo control a la semana 48.
- Tanto el litio como la rivastigmina transdérmica serán seguros y bien tolerados.
- Se observará una mejoría significativa en el rendimiento cognitivo de las PVIH que se traten con rivastigmina transdérmica o litio en comparación con un grupo control de PVIH al cabo de 12 y 48 semanas.

4. ESTUDIO I: *"NEU SCREEN SHOWS HIGH ACCURACY IN
DETECTING COGNITIVE IMPAIRMENT IN OLDER PERSONS
LIVING WITH HIV"*

4.1. Objetivos e hipótesis

Objetivo principal:

- Evaluar la precisión del instrumento de cribado NEU Screen para la detección de alteración cognitiva en población VIH/SIDA según diferentes grupos de edad.

Objetivos secundarios:

- Determinar la frecuencia de alteración cognitiva en una muestra de personas que conviven con el VIH.
- Determinar qué variables demográficas, clínicas, emocionales o funcionales se relacionan con la presencia de alteración cognitiva.

Hipótesis:

- El instrumento de cribado NEU Screen será una herramienta precisa para detectar trastornos cognitivos en las PVIH, especialmente en aquellas mayores (>50años).
- La frecuencia de alteración cognitiva en una muestra de personas con VIH será similar a la de otros estudios de países occidentales que incluyen PVIH con comorbilidades.
- La alteración cognitiva se correlacionará con una baja escolaridad, un bajo nivel intelectual premórbido, la presencia de un bajo recuento de células T-CD4+Nadir y un alto grado de comorbilidades.

4.2. Material y método

Participantes y diseño

Estudio transversal observacional multicéntrico en el cual se estudió una muestra de 368 PVIH voluntarios que se visitaban en las unidades de VIH de siete hospitales catalanes de referencia: Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Fundació Asil de Hospital General de Granollers, Hospital de Palamós, Consorci Sanitari Hospital de Mataró, Fundació Althaia Xarxa Assistencial Universitària Manresa, Consorci Sanitari Parc Taulí y Fundació LLuita contra la Sida del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona.

Todos los participantes debían ser mayores de 18 años y haber obtenido un resultado positivo en el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés, *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) y posteriormente ser confirmado por Western Blot. Se excluyeron a aquellos participantes en los que se detectó posible discapacidad intelectual (subtest de Vocabulario de la escala WAIS-III¹⁸⁵, Pe <7), aquellos cuya lengua materna era distinta al castellano o al catalán, aquellos cuya exploración neuropsicológica quedó incompleta, o aquellos de los que no se disponía de todos los datos clínicos o demográficos. El trabajo fue desarrollado cumpliendo con la declaración de Helsinki de 1964 (revisión de 1996) y las Guías de Buenas Prácticas Clínicas.

Medidas

Todos los participantes fueron evaluados cognitivamente mediante una exploración neuropsicológica completa. Se valoraron un total de siete dominios y fueron utilizados un total de 15 índices con las puntuaciones de los siguientes test: para evaluar la atención y memoria de trabajo se usó la puntuación total de la prueba Letras y Números y el span directo e inverso del test de Dígitos de la escala WAIS-III¹⁸⁵; para evaluar la velocidad de procesamiento de la información, el TMT¹⁹⁰, parte A, junto con el Test de Símbolos y Dígitos (SDMT, por sus siglas en inglés, *Symbol Digit Modalities Test*)¹⁸⁹; para evaluar aprendizaje, el total de palabras aprendidas durante del test *California Verbal Learning Test-II* (CVLT-II)²⁰⁴; para evaluar la memoria, el número de palabras evocadas de forma

libre y demorada de la CVLT-II; para evaluar las funciones ejecutivas, la puntuación e interferencia del test de Stroop¹⁹², la puntuación total del TMT¹⁹⁰, parte B, el porcentaje de errores del *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST)¹⁹⁴ y el número total de movimientos de la Torre de Londres (TOL, por sus siglas en inglés, *Tower of London*)¹⁹⁷; para evaluar la fluencia verbal, el total de palabras del COWAT (FAS)¹⁹⁹ y el número total del test de Animales²⁰¹; para evaluar la coordinación motora, el tiempo total del test *Grooved Pegboard Test* (GPT)¹⁹⁰, tanto de la mano dominante como de la no-dominante. La exploración completa incluía el NEU Screen²²², que está formado por el TMT parte A y B así como el COWAT.

Se consideró que había alteración cognitiva si el participante rendía por debajo de una desviación en las puntuaciones estandarizadas en al menos dos test de dos dominios diferentes cuando se trataba de la batería neuropsicológica completa, y en al menos un test en el caso del NEU Screen.

La inteligencia premórbida fue estimada mediante el subtest de Vocabulario del WAIS-III³⁹⁹. Los síntomas depresivos fueron evaluados mediante el inventario de depresión de Beck⁴⁰⁰. Las comorbilidades potenciales que podían afectar al rendimiento cognitivo fueron registradas como variable clínica según su grado de severidad siguiendo las directrices de consenso internacionales. Por tanto, incluían trastornos del SNC presentes o pasados, enfermedades psiquiátricas, uso de medicaciones psicofarmacológicas, el uso de drogas, o la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC)¹⁸⁴.

Análisis de datos

Las características estadísticas del NEU Screen fueron comparadas por diferentes puntos de corte de edad: menos de 30 años versus igual o más de 30, menos de 40 años versus igual o más de 40, menos de 50 años versus igual o más de 50, y menos de 60 años versus igual o más de 60. La sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo y negativo del NEU Screen fueron calculados en relación con el *gold standard*, es decir, al obtenido por la exploración neuropsicológica completa. El porcentaje de correcta clasificación fue también calculado, con un intervalo de confianza del 95% para todos los cortes de edad.

Se utilizaron test descriptivos, el t test y el test de análisis de la varianza (ANOVA) para la descripción de la muestra y para analizar las variables que se asociaban a la presencia de trastornos cognitivos. Todas las comparaciones fueron univariadas y de dos colas. La significación estadística fue establecida en $p < 0.05$. Todos los análisis fueron realizados utilizando SPSS Statistics v15 (SPSS Inc, Chicago).

4.3. Resultados

Características de la muestra

Los participantes fueron mayoritariamente hombres (80%) que habían adquirido el VIH vía prácticas sexuales de riesgo con otros hombres (51%). Tenían una edad mediana (rango intercuartílico) de 43 años (37; 48) y una mediana de 11 años (9; 15) de estudios. La mayoría de ellos tomaban TAR (77%), presentaban una carga viral indetectable (70%) y su media actual de células T-CD4 era de 511 (375; 720) cél/mL y su media de células T-CD4 nadir era de 223 (101; 360) cél/mL. Un total de 18 (5%) PVIH presentaron comorbilidades confusoras para alteración cognitiva. Los datos demográficos y las características clínicas pueden consultarse en la **Tabla 10**.

Un total de 188 PVIH (51%) presentaron alteración cognitiva según la batería neuropsicológica completa. La alteración cognitiva fue asociada con un número menor de años de formación ($p = 0,004$), un bajo recuento de células T-CD4 nadir ($p = 0,003$), un bajo nivel intelectual premórbido ($p < 0,001$), la presencia de comorbilidades ($p = 0,001$) y la severidad de dichas comorbilidades ($p = 0,001$).

Tabla 10. Datos demográficos y características clínicas de los participantes.	
	N = 368
Género, n (%)	
Hombre	295 (80)
Mujer	73 (20)
Edad, años, mediana (IQR)	43 (37 ; 49)
Vía de infección, n (%)	
HSH	185 (50)
Heterosexual	72 (20)
UDVP	62 (17)
Otra	13 (3)
Desconocida	36 (10)
Escolarización, años, mediana (IQR)	11 (9 ; 15)
Tiempo desde diagnóstico de VIH, años, mediana (IQR)	10 (3 ; 15)
En TAR, n (%)	283 (77)
Recuento células T-CD4, cél./ μ L, mediana (IQR)	511 (375 ; 720)
Recuento células T-CD4 Nadir, cél./ μ L, mediana (IQR)	223 (101 ; 360)
Carga viral indetectable, n (%) ^a	251 (70)
Carga viral máxima, copias/mL, mediana (IQR)	86500 (17000 ; 226500)
Comorbilidades confusoras, n (%) ^b	18 (5)
Coinfección por VHC, n (%)	
Si	70 (20)
No	263 (73)
Desconocido	26 (7)
Inteligencia premórbida, media (DE) ^c	54 (8)
Síntomas depresivos, media (DE) ^d	11 (10)
Queja cognitiva autorreferida, n (%)	191 (52)
Alteración cognitiva, n (%) ^e	188 (51)
HAND, n (%) ^{b, f}	
ANI ^b	66 (45)
MND ^b	80 (54)
HAD ^b	1 (1)
<p>Abreviaciones: ANI = Trastorno cognitivo asintomático; DE = Desviación estándar; HAD = Demencia asociada al VIH; HAND = Trastornos cognitivos asociados al VIH; HSH = Hombres que mantienen sexo con hombres; IQR = Rango intercuartílico; MND = Trastorno cognitivo menor. TAR = Tratamiento antirretroviral combinado; VHC = Virus de la hepatitis C; UDVP = Usuarios de drogas por vía parenteral.</p> <p>^a Límite de detección de 50 copias/mL.</p> <p>^b Según los criterios Frascati¹⁸⁴.</p> <p>^c Evaluado con el subtest de Vocabulario de la Escala Wechsler de inteligencia para adultos¹⁸⁵. Puntuación estandarizada T (media 50; desviación 10).</p> <p>^d Evaluado con el Inventario de Depresión de Beck, versión II⁴⁰⁰. Puntuación directa: rango desde 0 hasta 63; ≥ 17 punto de corte de depresión mayor en personas que viven con VIH en Estados Unidos⁴⁰¹.</p> <p>^e Cuando el participante rinde por debajo de una desviación estándar en las puntuaciones estandarizadas de al menos dos test cognitivos de dos dominios diferentes.</p>	

Comparaciones según los puntos de corte por edad

Al realizar las comparaciones según los puntos de corte por edad, algunas de las variables sociodemográficas y clínicas salieron distribuidas de manera desigual entre grupos. El punto de corte que mostró más variables distribuidas de forma desigual fue el de 40 años de edad. Aquellos sujetos que tenían 40 años o más llevaban más años con el diagnóstico de VIH ($p < 0,001$), presentaban un menor recuento células T-CD4 nadir ($p < 0,001$), tenían menos años de escolarización ($p = 0,009$), una inteligencia premórbida mayor ($p = 0,030$), presentaban mayores tasas de queja cognitiva ($p = 0,046$), de coinfección por VHC ($p < 0,001$), de carga viral indetectable ($p < 0,001$) y mayor tiempo en TAR ($p < 0,001$), que aquellos menores de 40 años. El recuento nadir de células T-CD4 se distribuyó desigualmente entre todos los grupos. El género, el recuento de células T-CD4, la carga viral máxima, la presencia de comorbilidades confusoras en el SNC, la presencia de síntomas depresivos y de alteración cognitiva no difirió entre grupos. En la **Tabla 11** se pueden consultar cómo se distribuyeron las diferentes variables sociodemográficas y clínicas según los diferentes puntos de corte por edad.

En relación con la precisión de la prueba de cribado NEU para detectar alteración cognitiva destaca que en el grupo menor de 30 años se obtuvieron los valores más bajos en sensibilidad (69%), especificidad (65%), valor predictivo positivo (56%) y de correcta clasificación (66%). Por el contrario, en el grupo de 60 años o más, el test NEU obtuvo una sensibilidad del 90%, una especificidad del 92%, con un valor predictivo positivo del 90% y una correcta clasificación del 91%. En la **Tabla 12** se muestra la precisión de la prueba de cribado NEU según los diferentes puntos de corte por edad.

Tabla 11. Distribución de las diferentes variables sociodemográficas y clínicas según los diferentes puntos de corte por edad.

	<30 n=33	≥30 n=335	Valor P	<40 n=129	≥40 n=239	Valor P	<50 n=289	≥50 n=79	Valor P	<60 n=344	≥60 n=24	Valor P
Hombres, n (%)	27 (82)	268 (80)	0,803	100 (77)	195 (82)	0,350	229 (79)	66 (84)	0,395	276 (82)	19 (79)	0,899
Sexo con otros hombres, n (%)	19 (58)	164 (49)	0,116	73 (57)	110 (46)	0,001	146 (51)	37 (47)	0,900	171 (50)	12 (50)	0,584
Años de escolarización	12,4 (3,2)	11,8 (3,6)	0,406	12,5 (3,2)	11,5 (3,7)	0,009	12 (3,4)	11,3 (4,2)	0,182	12 (3,5)	11 (5)	0,195
Años desde diagnóstico VIH	2,0 (2,5)	10,7 (6,8)	0,000	5,8 (5,4)	12,1 (6,7)	0,000	9,5 (7)	11,4 (6,5)	0,041	9,8 (7)	11,3 (6,1)	0,325
En TARv, n (%)	13 (39)	270 (81)	0,000	78 (61)	205 (86)	0,000	214 (74)	69 (89)	0,007	261 (76)	22 (92)	0,079
Recuento T-CD4, cél./μL	550 (254)	549 (267)	0,980	549 (276)	549 (259)	0,986	550 (276)	545 (220)	0,853	553 (267)	495 (232)	0,305
Recuento T-CD4 nadir, cél. /μL	431 (278)	236 (170)	0,001	311 (221)	219 (159)	0,000	267 (195)	192 (146)	0,002	258 (189)	172 (158)	0,032
Carga viral indetectable, n (%) ^a	12 (39)	239 (73)	0,000	73 (58)	178 (76)	0,000	190 (67)	61 (79)	0,045	232 (69)	19 (79)	0,306
Carga viral máx., copias/mL	154725 (254335)	431032 (1436487)	0,302	371052 (1359849)	428170 (1391604)	0,713	437956 (1516990)	289361 (565462)	0,422	417361 (1422199)	267531 (315062)	0,623
Comorbilidades confusoras, n (%) ^b	3 (9)	15 (4)	0,241	7 (5)	11 (5)	0,727	15 (5)	3 (4)	0,611	17 (5)	1 (4)	0,865
Coinfección por VHC, n (%)	1 (3)	69 (23)	0,000	13 (11)	57 (27)	0,000	58 (22)	12 (18)	0,486	67 (21)	3 (4)	0,497
Inteligencia premórbida ^c	51 (7,6)	54 (7,7)	0,009	53 (7,8)	55 (7,7)	0,030	54 (7,6)	55 (8,3)	0,123	54 (7,8)	55 (8)	0,466
Síntomas depresivos ^d	14,3 (12,3)	10,3 (9,7)	0,085	11 (9,9)	9,9 (10,2)	0,367	11 (10)	10 (9,1)	0,663	11 (10)	8 (6)	0,058
Queja cognitiva autorreferida, n (%)	15 (47)	176 (55)	0,369	57 (47)	134 (58)	0,046	143 (52)	48 (63)	0,084	178 (54)	13 (54)	0,980
Alteración cognitiva, n (%)	13 (39)	175 (52)	0,159	67 (52)	121 (51)	0,810	145 (51)	41 (52)	0,871	177 (52)	11 (46)	0,594

Los valores son mostrados con la media (desviación estándar) excepto cuando es indicado. Los valores en negrita indican $p < 0,05$.

Abreviaciones: TAR = Tratamiento Antirretroviral combinado; VHC = Virus de la hepatitis C

^a Límite de detección de 50 copias/mL.

^b Según los criterios Frascati (Antinori et al., 2007).

^c Evaluado con el subtest de Vocabulario de la Escala Wechsler de inteligencia para adultos (Wechsler, 1999). Puntuación estandarizada T (media 50; desviación 10).

^d Evaluado con el inventario de depresión de Beck, versión II (Beck, Steer, & Brown, 1996). Puntuación directa: rango desde 0 hasta 63; ≥ 17 es el punto de corte de depresión mayor en personas que viven con VIH en los Estados Unidos (Hobkirk et al., 2015).

Las variables continuas han sido comparadas usando la prueba t de Student. Las variables categóricas han sido comparadas utilizando la prueba de Chi-cuadrado.

Tabla 12. Precisión del test de cribado NEU Screen según los diferentes puntos de corte por edad.					
Subgrupo de edad	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Correcta clasificación
<30 años (n=33)	69,3 (38,8 ; 89,6)	65,0 (40,9 ; 83,6)	56,2 (30,5 ; 79,2)	76,4 (49,7 ; 92,1)	66,6
≥30 años (n=355)	75,4 (68,3 ; 81,4)	73,7 (66,1 ; 80,2)	75,8 (68,6 ; 81,8)	73,2 (65,6 ; 79,8)	74,6
<40 años (n=129)	70,1 (57,5 ; 80,4)	72,5 (59,5 ; 82,7)	73,4 (60,6 ; 83,3)	69,2 (56,4 ; 79,7)	71,3
≥40 años (n=239)	77,6 (69,0 ; 84,5)	72,8 (63,7 ; 80,4)	74,6 (65,9 ; 81,7)	76,1 (66,9 ; 83,4)	75,3
<50 años (n=289)	76,1 (68,3 ; 82,5)	71,8 (63,5 ; 78,8)	73,6 (65,8 ; 80,3)	74,4 (66,1 ; 81,3)	74,0
≥50 años (n=79)	70,7 (54,2 ; 83,3)	76,3 (59,3 ; 87,9)	76,3 (59,3 ; 87,9)	70,7 (54,2 ; 83,3)	73,4
<60 años (n=344)	74,0 (66,7 ; 80,1)	71,2 (63,6 ; 77,8)	73,1 (65,9 ; 79,3)	72,1 (64,5 ; 78,6)	72,6
≥60 años (n=24)	90,9 (57,1 ; 99,5)	92,3 (62,0 ; 99,6)	90,9 (57,1 ; 99,5)	92,3 (62,0 ; 99,6)	91,6

Abreviaciones: IC= Intervalo de confianza; VPP = Valor predictivo positivo; VPN = Valor predictivo negativo.
Los valores son expresados como porcentajes excepto cuando se indica.

5. ESTUDIO II: "*EFFECTS OF INTEGRASE INHIBITOR-BASED ANTIRETROVIRAL THERAPY ON BRAIN OUTCOMES ACCORDING TO TIME SINCE ACQUISITION OF HIV-1 INFECTION*"

5.1. Objetivos e hipótesis

Objetivo principal:

- Evaluar el impacto del tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de la integrasa (INSTIs) sobre el rendimiento cognitivo en hombres con VIH según el momento de su inicio.

Objetivos secundarios:

- Evaluar el impacto del tratamiento antirretroviral basado en INSTIs en hombres con el VIH sobre el estado de ánimo, el estrés percibido y el funcionamiento diario según el momento de su inicio.
- Estudiar el impacto del tratamiento antirretroviral basado en INSTIs en hombres con el VIH según el momento de su inicio con una técnica de neuroimagen estructural.
- Comparar la frecuencia de trastornos cognitivos, la sintomatología depresiva y ansiosa, el estrés percibido y el funcionamiento diario autopercebido de un grupo de hombres con el VIH con infección reciente (< 3 meses desde la fecha estimada de infección), un grupo de hombres con el VIH sin infección reciente (> 6 meses desde la fecha estimada de infección), con la de un grupo control de hombres sin el VIH.
- Explorar con técnicas de neuroimagen estructural si existen diferencias en la volumetría de la sustancia gris entre un grupo de hombres con el VIH con infección reciente (< 3 meses desde la fecha estimada de infección), un grupo de hombres con el VIH de más de 6 meses de evolución desde la fecha estimada de infección, y la de un grupo control de hombres sin el VIH.

Hipótesis:

- Los hombres con el VIH que inicien el TAR basado en INSTIs de forma temprana (<3 meses desde la fecha estimada de infección) obtendrán mayores beneficios a nivel cognitivo que aquellos que lo inicien de forma posterior (>6 meses desde la fecha estimada de infección), comparado con un grupo control de hombres sin el VIH.
- Se observará un mayor beneficio en la sintomatología ansiosa y depresiva, el estrés percibido y el funcionamiento diario en aquellos hombres con el VIH que inicien el TAR basado en INSTIs de forma temprana.
- Se detectará un mayor beneficio a través de técnicas de neuroimagen estructural en aquellos hombres con el VIH que inicien el TAR basado en inhibidores de la integrasa de forma temprana.
- La introducción de un régimen de TAR basado en INSTIs tendrá un impacto positivo sobre el rendimiento cognitivo, el estado de ánimo, el estrés percibido y el funcionamiento diario de los hombres con el VIH-1. Este impacto se podrá observar a través de técnicas de neuroimagen estructural.
- Los hombres con infección por VIH reciente obtendrán un mejor rendimiento cognitivo que aquellos con tiempo de infección de más de seis meses de evolución desde la fecha estimada de infección sin tratar en comparación con el grupo control.
- Los hombres con infección por VIH reciente mostrarán menos sintomatología ansiosa y depresiva, menos estrés percibido y menos afectación funcional que aquellos con tiempo de infección superior a seis meses sin tratar en comparación con el grupo control.
- Los hombres con tiempo de infección por VIH superior a seis meses sin tratar presentarán una mayor atrofia cerebral que aquellas con infección reciente, en comparación con el grupo control.

5.2. Material y método

Se reclutaron 30 hombres que acudieron a visita en la Unidad de VIH del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Barcelona desde octubre de 2015 hasta abril de 2017. Los candidatos no podían haber tomado nunca TAR, debían tener 18 años o más y estar dispuestos a iniciar el TAR. El TAR debía incluir un INSTI. La terapia fue iniciada siguiendo las guías clínicas actuales sobre el TAR.

Los participantes fueron divididos en 2 grupos según el tiempo desde la fecha estimada de adquisición del VIH. El primer grupo (grupo de tratamiento temprano; GTT) cumplía los siguientes criterios: infección aguda o reciente confirmada por 1) carga viral plasmática positiva y/o presencia del antígeno p24 con resultado negativo en el ELISA, o 2) tener un ELISA positivo y un resultado indefinido en el Western blot, o 3) tener un resultado positivo en el ELISA y ausencia de la banda de antígeno p31 en Western blot positivo o 4) seroconversión según ELISA en los últimos 3 meses. Además, tenían que estar de acuerdo en empezar el tratamiento en menos de 90 días desde la fecha estimada de la adquisición del VIH. El segundo grupo (grupo de tratamiento posterior; GTP), comprendía hombres con el VIH que no cumplían criterios para el grupo de tratamiento temprano y cuya fecha estimada de adquisición del VIH fuera superior a 6 meses confirmado por el criterio de dos cargas virales consecutivas con determinación en la misma escala logarítmica. Además, tenían que estar de acuerdo en empezar el tratamiento después de 6 meses desde la fecha estimada de la adquisición del VIH. Un grupo control (GC) emparejado por edad, sexo y nivel de formación con los grupos de PVIH compuesto por personas no infectadas por el VIH fue reclutado desde un centro de salud comunitario. Los criterios de exclusión fueron tener más de 60 años, tener discapacidad intelectual (puntuación estándar del subtest de Vocabulario de la escala WAIS-IV < 7), trastorno neurológico presente o pasado, infecciones oportunistas que afectaran al SNC presentes o pasadas y sufrir un trastorno psiquiátrico actual. Las PVIH quienes presentaron pobre adherencia (< 90%), interrumpieron el TAR o cesaron el INSTI durante el seguimiento fueron excluidos de los análisis.

Las evaluaciones fueron realizadas de forma basal (antes de iniciar el tratamiento en el caso de los dos grupos que incluían PVIH) en las semanas 4 y 48.

Todos los procedimientos del estudio fueron realizados según la declaración de Helsinki (revisión 4, 1996) y las guías de Buenas Prácticas Clínicas. Todos los participantes dieron su consentimiento informado antes del reclutamiento. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Ética del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (FLS-ANT-2015-01) y fue registrado en ClinicalTrials.gov (NCT03835546).

Evaluación cognitiva

Los participantes realizaron una exploración neuropsicológica completa que evaluó seis dominios o áreas cognitivas con dos medidas. Los test aplicados y los dominios evaluados fueron los siguientes: los spans directos e inversos del subtest de Dígitos de la escala WAIS-IV⁴⁰² se utilizaron para evaluar la atención y memoria de trabajo; la parte A del TMT¹⁹⁰ junto con la puntuación del SDMT¹⁸⁹ para evaluar la velocidad de procesamiento de la información; el tiempo total tanto de la mano dominante como de la no-dominante del test GPT¹⁹⁰ se utilizó para evaluar la coordinación motora; el total de palabras aprendidas en los ensayos del 1 al 5 del test CVLT-II²⁰⁴ y el número de palabras evocadas de forma libre y demorada de la CVLT-II para evaluar el aprendizaje y la memoria; para evaluar la fluencia verbal se utilizaron la puntuación total de dos test, uno de fluencia verbal fonética, "Letra p"^{199,403,404}, y otro de semántica, Animales^{201,403}; la puntuación total del TMT parte B¹⁹⁰ y el número total de movimientos del test TOL¹⁹⁷ se utilizó para evaluar las funciones ejecutivas.

Realizando la media de las doce puntuaciones anteriores se calculó la medida cognitiva global, la puntuación neuropsicológica z (NPZ-12). Las puntuaciones estandarizadas z (media 0, desviación 1) fueron utilizadas para todas las comparaciones. Dichas puntuaciones fueron calculadas a partir de las puntuaciones directas de los test, ajustándolas principalmente por edad y años de escolarización y comparándolas con los datos normativos en español cuando estaban disponibles. Se consideró que había alteración cognitiva cuando el participante rendía por debajo de una desviación en las

puntuaciones estandarizadas en al menos dos test de dos dominios diferentes. Las quejas cognitivas fueron recogidas según las guías de la sociedad Europea del SIDA²¹⁶. La presencia de HAND fue determinada según los criterios Frascati¹⁸⁴.

Evaluación funcional

Las variables funcionales incluyeron los eventos adversos del SNC, el funcionamiento diario, el estado emocional y la calidad de vida. Los primeros fueron evaluados mediante un cuestionario que incluía diferentes posibles eventos adversos recogidos por la *US Food and Drug Administration* (FDA) sobre los diferentes INSTIs estudiados. La evaluación del funcionamiento diario fue realizada utilizando una versión del cuestionario Instrumental Activities of Daily Living¹⁶⁰. El estado emocional fue evaluado mediante test que recogían síntomas depresivos, de ansiedad y de estrés percibido. Los síntomas de ansiedad y de depresión fueron recogidos a través de la escala *Hospital Anxiety and depression Scale* (HADS)^{405,406}. *The Perceived Stress Scale* (PSS-10) fue utilizada para la evaluación del estrés percibido^{407,408}. La calidad de vida fue evaluada utilizando una versión adaptada del cuestionario *Medical Outcomes Study HIV Health Survey* (MOS-HIV)⁴⁰⁹. Esta escala consideraba tres medidas específicas (física, mental y social) y una global, esta última fue utilizada para los análisis estadísticos.

Adquisición y preprocesamiento de las imágenes cerebrales

Los datos de las imágenes cerebrales fueron recogidas utilizando un escáner de imágenes por resonancia magnética de 3-T (Siemens Verio, Siemens Healthcare Sector, Erlangen, Alemania) equipado con una bobina de cabeza de 32 canales proporcionada por el fabricante. Se adquirieron unas imágenes estructurales 3D de alta resolución potenciadas en T1 para cada participante en plano axial en 3 diferentes puntos de tiempo, con los siguientes parámetros: 192 cortes; tiempo de repetición = 1900 ms; tiempo de eco = 2.72 ms; ángulo de inclinación= 9º; campo de visión = 260 x 260 mm; tamaño de matriz = 256 x 256 pixeles; resolución en el plano = 0.96 x 0.96 mm²; grosor de corte = 0.9 mm. Los datos fueron preprocesados en un entorno de Microsoft Windows usando un programa informático técnico (MATLAB 7.14; *The MathWorks*, Natick, MA, Estados Unidos) y un

programa para realizar mapas de estadísticos paramétricos SPM12; *The Welcome Department of Imaging Neuroscience*, Londres, Reino Unido).

Las imágenes fueron inspeccionadas visualmente por miembros experimentados del equipo de investigación para detectar la presencia de artefactos. Posteriormente, el preprocesamiento de imágenes se realizó con dos enfoques independientes realizados en paralelo. A nivel individual, el preprocesamiento longitudinal consistió en un coregistro rígido inicial intraindividual para asegurar buenas estimaciones iniciales. Esto fue seguido por un registro longitudinal por pares de los escaneos para cada participante para obtener una imagen promedio y un mapa de diferencias jacobianas⁴¹⁰. Este paso incorporó una corrección de polarización de campo para minimizar los efectos de las inhomogeneidades de intensidad en el preprocesamiento adicional. Luego, se segmentó la imagen promedio y los vóxeles de materia gris se multiplicaron por el mapa de diferencias jacobianas para obtener un mapa de cambio de volumen de materia gris para cada participante.⁴¹¹ A continuación, se generó una plantilla específica de nuestra muestra de estudio en el espacio del *Montreal Neurological Institute* (MNI) utilizando el algoritmo *Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra algorithm* (DARTEL) para normalizar espacialmente los mapas de cambio de volumen de materia gris⁴¹². Finalmente, las imágenes se suavizaron con un ancho completo de 8 mm a la mitad del núcleo gaussiano isotrópico máximo (Full Width at Half Maximum, FWHM por sus siglas en inglés). Todas las imágenes de los diferentes puntos temporales se preprocesaron adicionalmente siguiendo la fuente de información VBM-DARTEL estándar que consiste en segmentación de tejido, generación de una plantilla DARTEL para obtener imágenes MNI normalizadas y moduladas y suavizado espacial con un kernel gaussiano isotrópico FWHM de 8 mm.

Análisis de datos

El análisis de datos fue basado en comparaciones transversales y prospectivas desde la exploración basal hasta la 4 semana y desde la exploración basal hasta la 48 semana. Los

resultados prospectivos estuvieron basados en comparaciones entre dos grupos (GTT versus GC; y GTP versus el GC).

El objetivo primario del estudio fue el cambio en la función cognitiva desde la evaluación basal hasta la semana 48 medido con la puntuación NPZ-12. Los objetivos secundarios comprendieron el cambio desde la evaluación basal hasta la semana 4 en la puntuación global NPZ-12, así como el cambio en las puntuaciones cognitivas específicas, las variables funcionales y los marcadores de la neuroimagen estructural desde la basal hasta la semana 4 y desde la basal hasta la semana 48. El cambio fue comparado entre cada grupo con PVIH y el grupo control (comparaciones de dos grupos).

Los test estadísticos utilizados fueron aplicados de acuerdo con el tipo y la distribución de cada variable e incluyeron los test de Chi-cuadrado, Fisher, t- Student y el ANOVA. Se utilizó el ANOVA de medidas repetidas para las comparaciones prospectivas intragrupalas. Se aplicaron Modelos Mixtos Lineales (LMM) para estudiar el efecto de las variables que estuvieron desequilibradas en la evaluación basal. Todas las comparaciones fueron univariadas y a dos colas. La significación estadística fue determinada en $p < 0,05$. Los tamaños de efecto fueron calculados para cuantificar la magnitud de las diferencias encontradas. Los cálculos de potencia fueron realizados para el objetivo primario del estudio con la finalidad de asegurar una interpretación más óptima de la relevancia de las diferencias encontradas. Con una potencia del 80%, el punto de corte del tamaño del efecto fue establecido en 0,55. Los análisis fueron realizados utilizando el programa SPSS, versión 15 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, Estados Unidos) y el programa R versión 3.5.1 (<https://cran.r-project.org>).

Los datos de las imágenes cerebrales fueron analizados con el programa SPM12. Para los análisis longitudinales, se compararon los mapas de cambio de volumen de la sustancia gris para detectar áreas de aumento o disminución de volumen en los diferentes puntos de tiempo. Las imágenes de la materia gris en la exploración basal también se compararon para detectar supuestas diferencias de volumen entre los tres grupos (morfometría basada en vóxeles). Se utilizaron las imágenes de sustancia gris de cada

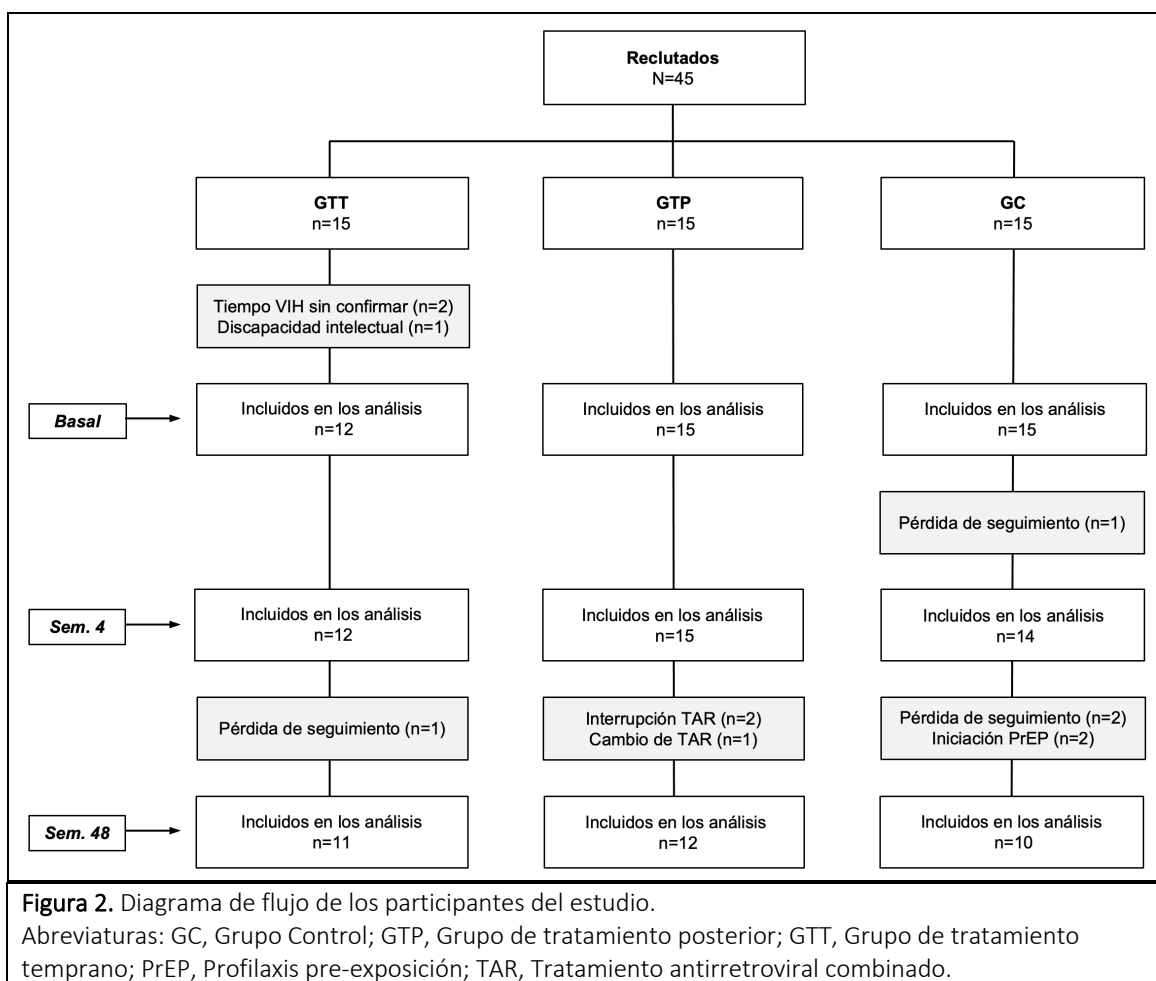
punto de tiempo para extraer los volúmenes de las regiones de interés derivadas de los análisis anteriores, que se estudiaron más a fondo en el programa SPSS. La significación estadística fue determinada en $p < 0,05$. Se corrigió el error familiar (FWE por sus siglas en inglés, *Family-Wise Error*) para el número de comparaciones independientes (es decir, vóxeles independientes).

5.3. Resultados

Un total de 45 participantes fueron reclutados (15 por grupo). Se excluyeron 3 participantes (6%) del GTT por fallo de protocolo (2 porque la fecha estimada desde la adquisición del VIH no pudo ser establecida y otro por detección de discapacidad intelectual). Un participante (2%) perteneciente al GC no fue incluido en los análisis de la semana 4 debido a pérdida de seguimiento. Se excluyeron a 8 participantes (19%) de los análisis de la semana 48: una persona (2%) del GTT por pérdida de seguimiento; en el GTP se excluyeron 2 participantes (5%) por haber interrumpido el TAR y otro (2%) por haber cambiado de TAR por un problema relacionado con los lípidos; en el GC se perdió el seguimiento a 2 participantes (5%) y otros 2 (5%) se excluyeron por iniciar tratamiento profiláctico pre-exposición (PrEP). En la **Figura 2** se puede ver el diagrama de flujo de los participantes del estudio.

Los participantes tuvieron una media (desviación estándar [DE]) de 33 (10) años y una media de 14 (3) años de escolarización. Se detectaron diferencias significativas entre los grupos con PVIH en los días desde el diagnóstico de infección por VIH hasta el inicio del TAR ($p = 0,028$) y el nivel de carga viral en plasma Log₁₀ ($p = 0,010$). El resto de variables clínicas y demográficas fueron similares entre grupos. Las características de los participantes del estudio son mostradas en la **Tabla 13**.

Los diferentes INSTI administrados fueron: dolutegravir en 12 participantes (44%); elitegravir en 10 (37%); y raltegravir en 5 (19%) ($p = 0,198$).



Medidas cognitivas

En la evaluación basal, no se observaron diferencias significativas entre grupos en cuanto a frecuencia de queja cognitiva ($p = 0,962$), frecuencia de alteración cognitiva ($p = 0,202$) y en la puntuación cognitiva global NPZ-12 ($p = 0,771$) (**Tabla 14**). Un peor rendimiento en la puntuación global NPZ-12 se asoció a más tiempo desde el diagnóstico de VIH ($p = 0,025$) y unas tasas más altas de comorbilidades ($p = 0,017$).

En cuanto al objetivo primario del estudio, no se observaron diferencias en la semana 48 (media [DE] cambio en NPZ-12): GTT, 0,08 (0,26); GTP 0,31 (0,28); GC, 0,25 (0,19) ($p = 0,147$). Igualmente no se observaron diferencias en la semana 4: GTT, 0,06 (0,20); GTP, 0,14 (0,25); GC, 0,11 (0,28); $p = 0,724$ (**Figura 3**). Resultados equivalentes fueron confirmados cuando fue aplicado los LMM teniendo en cuenta las variables desequilibradas en la evaluación basal.

Tabla 13. Características de la muestra.				
	GTT (n=12)	GTP (n=15)	GC (n=15)	Valor p
Edad, años	34 (10)	31 (9)	32 (10)	0,724
Años de escolarización	14 (2)	13 (2)	13 (3)	0,881
Días estimados desde infección por VIH hasta inicio del TAR	63 (20)	-	-	-
Días desde diagnóstico VIH hasta el TAR	18 (12)	72 (80)	-	0,028
Naïve para el TAR (%)	12 (100)	15 (100)	-	-
INSTI iniciado, n (%)				0,198
TDF+FTC+RAL	4 (33)	1 (7)	-	-
TDF/TAF + FTC + EVG	4 (33)	6 (40)	-	-
ABC+3TC+DTG	4 (33)	8 (53)	-	-
Carga viral en plasma, Log10 ^a	5.1 (0.97)	4.1 (0.88)	-	0,010
Recuento de células CD4	537 (239)	475 (203)	-	0,479
Recuento de células CD8	1025 (667)	1072 (839)	-	0,877
CD4 / CD8 ratio	0.64 (0.38)	0.53 (0.18)	-	0,350
Comorbilidades, n (%) ^b	6 (50)	5 (33)	5 (33)	0,604
Uso de drogas (último mes), n (%)	6 (50)	5 (33)	4 (27)	0,441
Marihuana	5 (42)	4 (27)	2 (13)	0,250
De diseño ^c	2 (17)	3 (20)	2 (13)	0,887

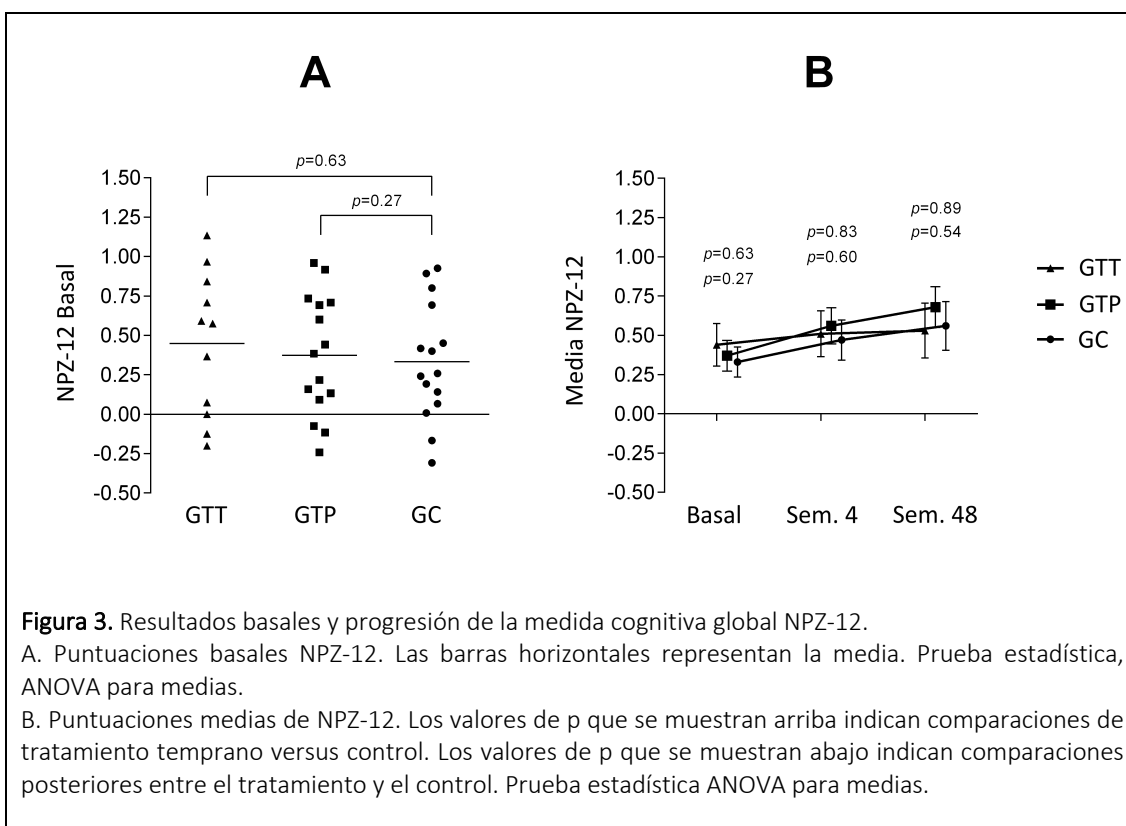
Los valores son expresados como media (desviación estándar) excepto cuando se indica explícitamente de otra manera. Las variables continuas fueron comparadas usando el test de ANOVA. Las variables categóricas fueron comparadas usando el test de Chi cuadrado. Se considera significación estadística cuando $p < 0,05$. Los valores en negrita indican significación estadística. Abreviaciones: 3TC = lamivudina; ABC = abacavir; DTG = dolutegravir; EVG = elvitegravir; FTC = emtricitabina; GC = Grupo control; GTP = Grupo de tratamiento posterior; GTT = Grupo de tratamiento temprano; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; TAF = tenofovir alafenamide fumarate; TAR = Tratamiento antirretroviral combinado; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; RAL = raltegravir.

^a Limite de detección ≤ 40 copias/mL.

^b Comorbilidades leves que pueden afectar al rendimiento cognitivo según los criterios Frascati

^c Incluyen GHB, Rohypnol, ketamina, MDMA, metanfetamina y LSD.

Tabla 14. Resultados basales de las medidas cognitivas y funcionales.					
	GTT (n=12)	GTP (n=15)	GC (n=15)	Valor $p^{a;b}$	Tamaño $d^{a;b}$
Queja cognitiva, n (%)	2 (17)	2 (13)	2 (13)	1; 1	0,112; 0
Alteración cognitiva, n (%)	4 (33)	4 (27)	1 (7)	0,139; 0,330	0,68; 0,55
HAND	4 (33)	4 (27)	-	-	-
ANI	4 (100)	4 (100)	-	-	-
MND	0	0	-	-	-
HAD	0	0	-	-	-
Rendimiento cognitivo global					
NPZ-12	0,44 (0,45)	0,37 (0,38)	0,33 (0,37)	0,488; 0,777	0,26; 0,10
Efectos adversos en el SNC					
Total	13 (11,56)	11,71 (7,90)	9,20 (7,43)	0,311; 0,385	0,39; 0,32
Funcionamiento diario					
Total	0,25 (0,62)	0,80 (1,56)	0,60 (1,05)	0,320; 0,685	-0,38; 0,15
Estado emocional					
Síntomas depresivos	5,08 (2,77)	4,13 (2,56)	2,53 (2,03)	0,011 ; 0,068	1,04; 0,67
Síntomas de ansiedad	9,08 (4,38)	7,20 (3,01)	5,47 (3,42)	0,024 ; 0,151	0,90; 0,52
Estrés percibido	17,33 (7,25)	14,93 (7,93)	10,40 (5,75)	0,010 ; 0,084	1,04; 0,64
Calidad de vida					
Dimensión global	3,16 (0,39)	3,13 (0,64)	3,33 (0,48)	0,345; 0,344	-0,37; -0,34
<p>Los valores son expresados como media (desviación estándar). Abreviaciones: ANI = Trastorno cognitivo asintomático; GC = Grupo control; GPT = Grooved Pegboard Test; GTP = Grupo de tratamiento posterior; GTT = Grupo de tratamiento temprano HAD = Demencia asociada al VIH; HAND = Trastornos cognitivos asociados al VIH; MND = Trastorno cognitivo menor; ^a Comparación entre el GTT y el GC. ^b Comparación entre el GTP y el GC. Los valores indicados en negrita indican $p < 0,05$. Las variables continuas son comparadas usando el test t- Student. Las variables categóricas fueron comparadas usando el test exacto de Fisher.</p>					



Medidas funcionales

En la exploración basal, se observó que en el GTT los síntomas depresivos, de ansiedad y de estrés percibido fueron significativamente más altos que en el GC. Las otras variables funcionales fueron comparables (Tabla 14).

En la semana 4 se observó un cambio superior en el GTT comparado con el GC en relación al funcionamiento diario: 1,25 (1,65) vs 0 (1,30); $p = 0,047$, $d = 0,82$. Este cambio no se mantuvo en la semana 48.

A la semana 48 se observó un cambio significativo en el GTT en comparación con el GC en relación al estado emocional: síntomas depresivos, $-3,55$ (2,58) versus $-0,60$ (1,43), $p = 0,005$, $d = -1,34$; de ansiedad, $-5,18$ (3,46) versus $-1,30$ (2,49), $p = 0,009$, $d = -1,23$; estrés percibido, $-7,55$ (3,88) versus $1,40$ (4,72), $p < 0,001$, $d = -2$. A la semana 48 el estado emocional era comparable entre los tres grupos (Figura 4) (Tabla 15).

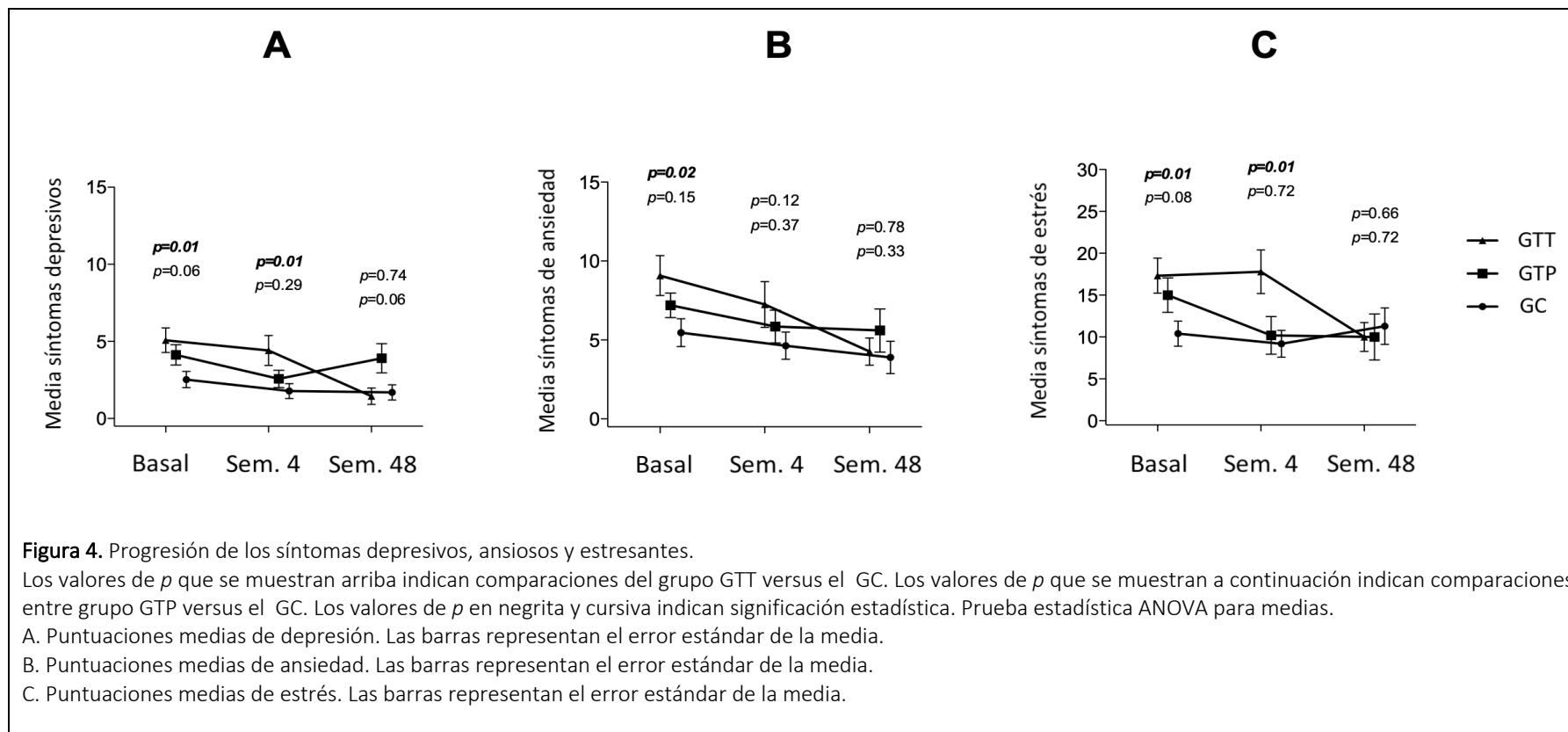


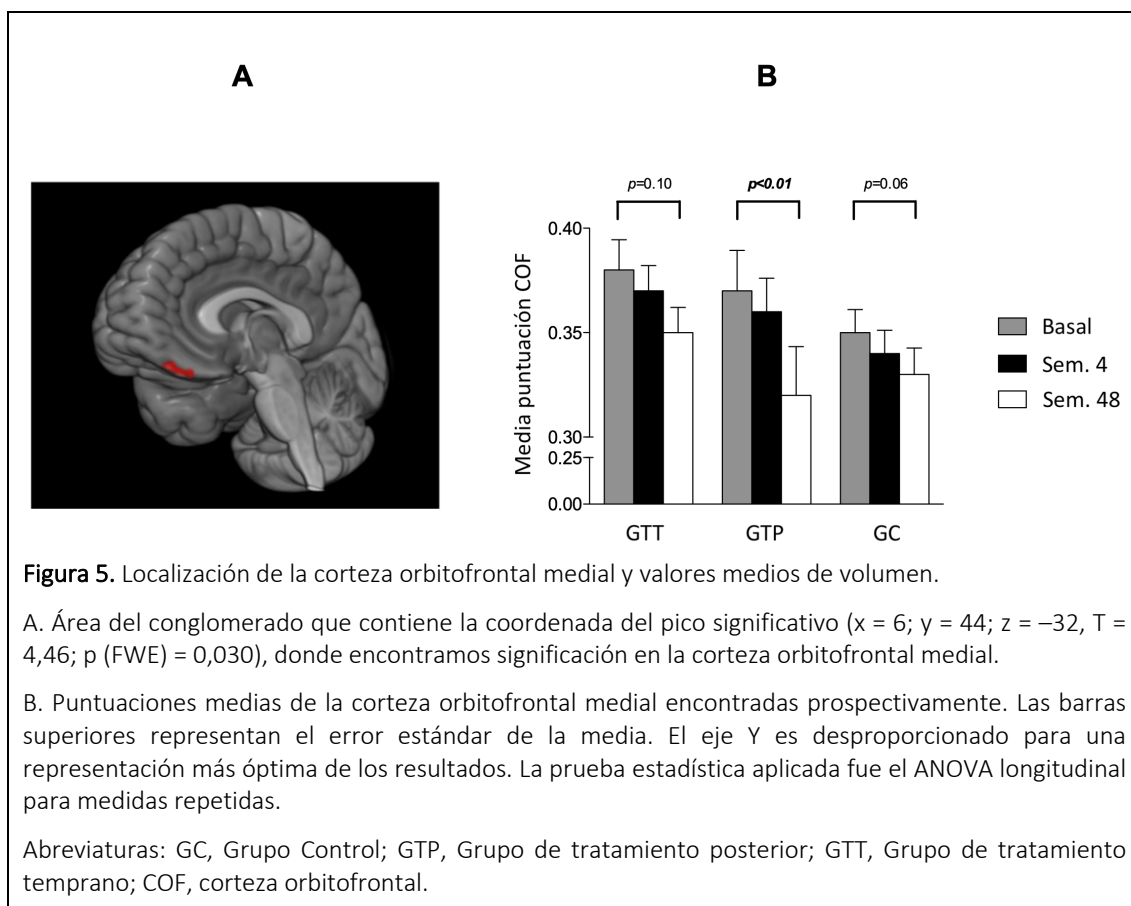
Tabla 15. Cambio en las medidas cognitivas y funcionales.									
		GTT		GTP		GC			
Cambio desde basal		n	Media (DE)	n	Media (DE)	n	Media (DE)	Valor p ^{a, b}	Tamaño d ^{a, b}
Medida cognitiva global									
NPZ-12	Sem. 4	12	0,06 (0,20)	15	0,14 (0,25)	14	0,11 (0,28)	0,602; 0,789	-0,24; 0,07
	Sem. 48	11	0,08 (0,26)	15	0,31 (0,28)	10	0,25 (0,19)	0,117; 0,538	-0,17; 0,25
Efectos adversos del SNC									
Total	Sem. 4	12	0,83 (6,38)	14	-0,35 (5,87)	14	-0,57 (5,82)	0,563; 0,924	0,22; -0,04
	Sem. 48	11	-2,90 (8,76)	12	0,33 (7,58)	10	0,30 (5,77)	0,340; 0,991	-0,41; -0,00
Funcionamiento diario									
Total áreas alteradas	Sem. 4	12	1,25 (1,65)	14	-0,28 (1,26)	14	0 (1,30)	0,047 ; 0,561	0,82; -0,21
	Sem. 48	11	0,54 (1,69)	12	0,33 (2,01)	10	0,30 (0,82)	0,683; 0,962	0,17; 0,02
Estado emocional									
Síntomas depresivos	Sem. 4	12	-0,67 (2,80)	14	-1,50 (3,15)	14	-0,71 (1,68)	0,960; 0,419	0,02; -0,30
	Sem. 48	11	-3,55 (2,58)	12	-0,50 (3,84)	10	-0,60 (1,43)	0,005 ; 0,935	-1,34; 0,03
Síntomas ansiosos	Sem. 4	12	-1,83 (3,97)	14	-1,43 (2,44)	14	-0,57 (1,55)	0,319; 0,278	-0,42; -0,41
	Sem. 48	11	-5,18 (3,46)	12	-2,00 (2,93)	10	-1,30 (2,49)	0,009 ; 0,557	-1,23; -0,25
Estrés percibido	Sem. 4	12	0,50 (8,36)	14	-5,36 (9,14)	14	-0,71 (3,95)	0,632; 0,093	0,18; -0,64
	Sem. 48	11	-7,55 (3,88)	12	-6,50 (9,24)	10	1,40 (4,72)	0,001 ; 0,024	-2,0; -1,01
Calidad de vida									
Dimensión global	Sem. 4	12	-0,16 (0,71)	14	0,07 (0,47)	14	0,07 (0,61)	0,815; 1	-0,34; 0,00
	Sem. 48	11	0,18 (0,40)	12	0,08 (0,51)	10	0,10 (0,73)	0,753; 0,953	0,15; -0,03
<p>Abreviaciones: GC = Grupo control; GTP = Grupo de tratamiento posterior; GTT = Grupo de tratamiento temprano; SNC = Sistema nervioso central.</p> <p>Para el cambio en el rendimiento de la medida cognitiva global (NPZ-12) y la calidad de vida, las puntuaciones altas representan mejora. Para el resto de los índices, una puntuación menor significa mejora.</p> <p>^a Comparación entre el GTT y el GC.</p> <p>^b Comparación entre el GTP y el GC.</p> <p>Las puntuaciones en negrita indican p<0.05.</p> <p>Los grupos de tratamiento y el GC fueron comparados usando el test t- Student.</p>									

Medidas de las imágenes cerebrales

No se observaron diferencias entre grupos en las imágenes cerebrales estructurales obtenidas en la evaluación basal ($p = 0,449$).

Los análisis exploratorios longitudinales por voxel mostraron que la materia gris en el córtex orbitofrontal medial había decrecido significativamente más en el GTP que en el GTT a la semana 4 ($p_{[FWE]} = 0.030$).

No hubo diferencias significativas entre los tres grupos en la semana 48. La progresión longitudinal intragrupo del volumen de materia gris reveló una disminución estadísticamente significativa en la corteza orbitofrontal medial entre los puntos de tiempo en el GTP ($p = 0,001$), que no se observó en el GTT ($p = 0,101$) o el grupo control ($p = 0,064$) (Figura 5).



6. ESTUDIO III: *“TRANSDERMAL RIVASTIGMINE FOR HIV-ASSOCIATED COGNITIVE IMPAIRMENT: A RANDOMIZED PILOT STUDY”*

6.1. Objetivos e hipótesis

Objetivo principal:

- Evaluar la eficacia, tolerabilidad y seguridad del tratamiento con rivastigmina transdérmica de los trastornos cognitivos asociados al VIH.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la eficacia, tolerabilidad y seguridad del tratamiento con litio de los trastornos cognitivos asociados al VIH.
- Examinar si existen mejoras en la calidad de vida de las personas que introducen el tratamiento adyuvante.
- Valorar la satisfacción respecto el tratamiento.

Hipótesis

- Ambos tratamientos coadyuvantes serán seguros y bien tolerados.
- Se observará una mejoría significativa en el rendimiento cognitivo de las PVIH que se traten con rivastigmina transdérmica o litio en comparación con un grupo control de PVIH al cabo de 12 y 48 semanas.
- Las personas a las que se les introducen los tratamientos coadyuvantes mejorarán en la dimensión mental y social de la calidad de vida.
- Las personas que reciban un tratamiento coadyuvante estarán satisfechas con el mismo.

6.2. Material y método

Participantes

El estudio fue realizado en la Unidad de VIH y enfermedades infecciosas del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona). Se propuso participar a aquellos PVIH con queja cognitiva o sospecha de alteración cognitiva asociada al VIH. Los criterios de inclusión fueron tener entre 20 y 75 años, infección por VIH confirmada por prueba Western Blot o dos pruebas ELISA, estar en TAR estable durante los últimos 6 meses, tener carga viral indetectable en plasma, cumplir criterios para HAND, tener el catalán o castellano como idioma materno, comprender los objetivos del estudio y firmar el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron estar embarazada, estar en seguimiento psicoterapéutico y tomar medicamentos contraindicados con los del estudio. Igualmente, conforme a los criterios Frascati se excluyó aquellos pacientes con comorbilidades que podían afectar al rendimiento cognitivo. Estas comorbilidades incluyeron presentar o haber presentado enfermedades del SNC o psiquiátricas, utilizar psicofármacos, consumir drogas ilegales y presentar coinfección por VHC. El periodo de cribado para la inclusión de participantes fue desde mayo de 2011 hasta mayo de 2013.

Diseño del Estudio

Se desarrolló un ensayo clínico piloto aleatorizado y controlado, cuyas medidas principales y secundarias fueron establecidas en la semana 48 de seguimiento. Una evaluación adicional fue realizada a la semana 12.

Se realizó una aleatorización estratificada de los participantes según la penetrabilidad en el SNC de su TAR ($CPE < 8$ ó ≥ 8) a uno de los tres grupos del estudio: el grupo rivastigmina (GR), el grupo litio (GL) y el grupo control (GC).

Los participantes del GR iniciaron tratamiento con rivastigmina transdérmica (Prometax, Novartis, AG) primero con 4,6mg diarios y a la semana 4 se aumentó la dosis a 9,5mg al día. Los participantes del GL empezaron el tratamiento con litio oral (Plenur, Faes Farma,

SA), primero 400mg dos veces al día y después se fue ajustando progresivamente la dosis hasta conseguir concentraciones plasmáticas entre 0,4 y 0,8 mEq/l. Para ello se realizaron visitas en las semanas 2 y 4. El GC no inició ningún nuevo tratamiento. La adherencia tanto al TAR como a los medicamentos del estudio fueron monitorizados usando el cuestionario autorreferenciado de adherencia SERAD⁴¹³. Los neuropsicólogos quienes realizaron las evaluaciones cognitivas fueron ciegos respecto al grupo al que pertenecía cada participante.

El estudio fue monitorizado por la Fundació Lluita Contra la Sida (www.fl sida.org). Todos los procedimientos del estudio fueron desarrollados de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 1964 (cuarta revisión, 1996) y la Guía de Buenas Prácticas Clínicas. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Ética del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (código: EO-07-039). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado antes de su reclutamiento. El ensayo fue registrado en ClinicalTrials.gov (NCT01348282).

Evaluación

A todos los participantes se les realizó una exploración neuropsicológica completa que evaluó 7 dominios cognitivos. Los test aplicados y los dominios evaluados fueron los siguientes: La puntuación total del subtest de Letras y Números y los spans directos e inversos del subtest de Dígitos de la escala WAIS-III¹⁸⁵ se utilizaron para evaluar la atención y memoria de trabajo; la parte A del TMT¹⁹⁰ junto con la puntuación del SDMT¹⁸⁹ para evaluar la velocidad de procesamiento de la información; el total de palabras aprendidas durante del test CVLT-II²⁰⁴ para evaluar aprendizaje; el número de palabras evocadas de forma libre de forma demorada de la CVLT-II para evaluar la memoria; la puntuación e interferencia del test de Stroop¹⁹², la puntuación total del TMT parte B, el porcentaje de errores del WCST¹⁹⁴ y el número total de movimientos de la TOL¹⁹⁷ para evaluar las funciones ejecutivas; el total de palabras del COWAT (FAS)¹⁹⁹ y el número total del test de Animales²⁰¹ para evaluar la fluencia verbal; y el tiempo total del test GPT tanto de la mano dominante como de la no dominante para evaluar la coordinación motora¹⁹⁰.

El test de Vocabulario del WAIS-III fue utilizado para estimar la inteligencia premórbida¹⁸⁵. Se consideró que había alteración cognitiva cuando el participante rendía por debajo de una desviación en las puntuaciones estandarizadas en al menos dos test de dos dominios diferentes. Las puntuaciones estandarizadas z (media 0, desviación 1) fueron utilizadas para todas las comparaciones. Dichas puntuaciones fueron calculadas a partir de las puntuaciones directas de los test comparándolas con los datos normativos y ajustándolas principalmente por edad y años de escolarización. La batería utilizada para el cribado cognitivo fue la misma utilizada en las semanas 12 y 48. Las quejas cognitivas fueron registradas según las guías de la Sociedad Clínica Europea del SIDA²¹⁶. La presencia de HAND fue determinada según los criterios Frascati¹⁸⁴.

La evaluación funcional fue realizada utilizando una versión en catalán/castellano del cuestionario de Actividades de la Vida Diaria Instrumentales (AVDI) que examina doce dimensiones funcionales e incluye una puntuación que mide el número total de áreas alteradas¹³⁶. La calidad de vida fue evaluada utilizando una versión reducida del cuestionario MOS-HIV y cubre cuatro dimensiones específicas⁴⁰⁹. El estado emocional fue evaluado a través de síntomas de depresión y ansiedad con la escala HADS^{405,406}. La satisfacción fue evaluada con tres variables: el esfuerzo que costó tomar la nueva medicación, la facilidad del manejo de la nueva medicación y la satisfacción general con el nuevo tratamiento. Estas variables fueron puntuadas utilizando una escala Likert del 0 al 10.

Análisis estadísticos

Los análisis de datos fueron basados principalmente en las comparaciones prospectivas de las medidas principales y secundarias entre las visitas basales y en la semana 48. Las comparaciones fueron hechas a dos grupos (grupo con medicación nueva versus grupo control) o a tres grupos (GR, GL, GC) según si eran resultados descriptivos o las medidas primarias. La medida principal fue el cambio desde la exploración basal hasta la semana 48 en la función cognitiva evaluada utilizando la puntuación NPZ-7. Esta puntuación se calcula realizando una media del rendimiento de los siguientes test: Letras y Números de

la escala WAIS-III, el TMT, el recuerdo libre a largo plazo de la CVLT-II, el total de palabras aprendidas de la lista A de la CVLT-II, el TMT B, el COWAT y la puntuación de la mano no dominante del GPT. Esta puntuación fue seleccionada porque se ha visto que tiene una sensibilidad y especificidad óptima²²².

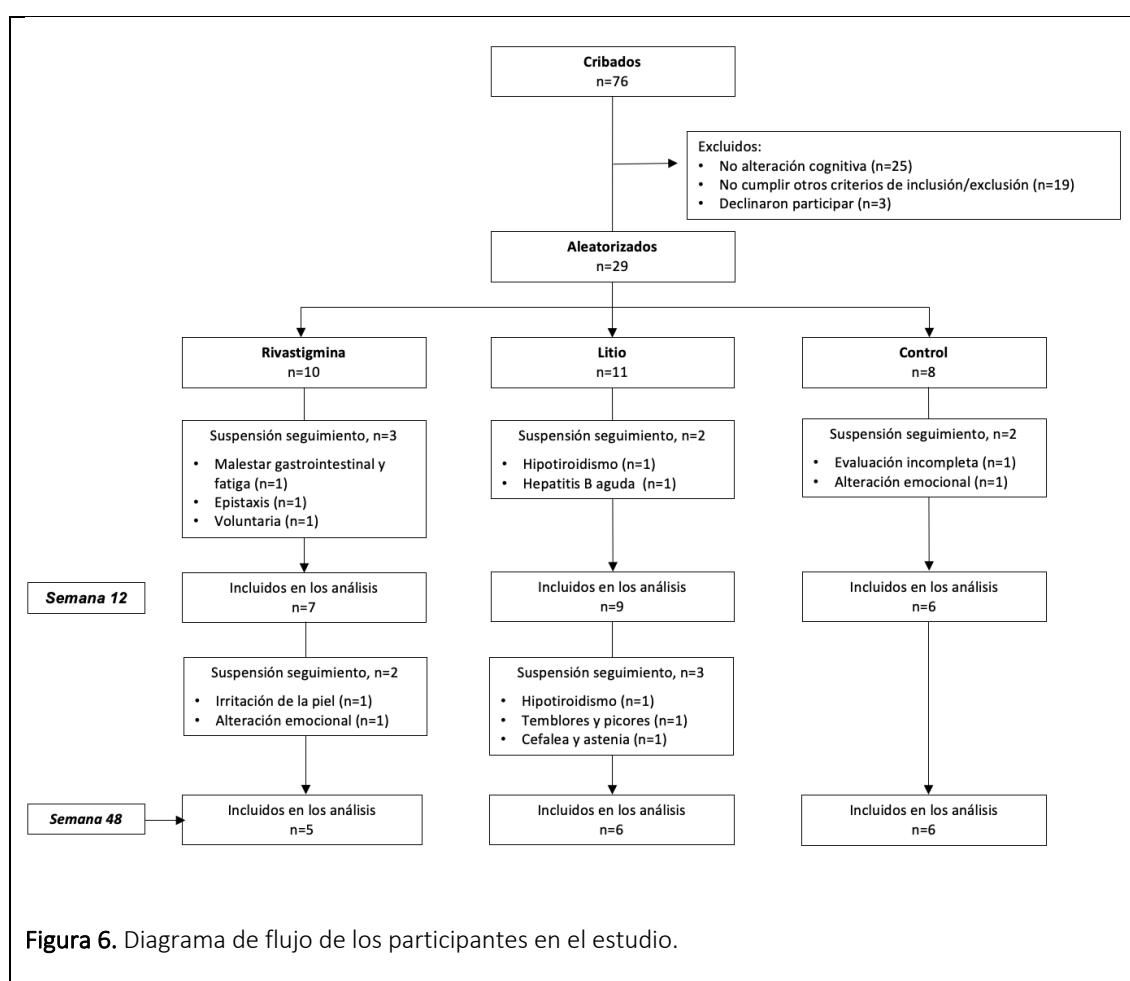
Las medidas secundarias comprendieron cambios en los test cognitivos, en la vida diaria, la calidad de vida y las variables emocionales así como la satisfacción con el nuevo tratamiento. Los análisis de seguridad tuvieron en cuenta los cambios en la frecuencia, el tipo y la severidad de los eventos adversos. Los resultados anormales en los test de laboratorio, los cambios en los signos vitales y los síntomas fueron también evaluados. Se llevaron a cabo también comparaciones adicionales que incluían una evaluación en la semana 12. Las puntuaciones estandarizadas z fueron utilizadas para todas las comparaciones en relación con las medidas cognitivas. Estas fueron obtenidas comparando el rendimiento de los participantes con los datos normativos locales si estaban disponibles principalmente ajustados por edad y nivel de estudios. En las medidas de funcionamiento diario, de calidad de vida y del estado emocional se utilizaron las puntuaciones directas obtenidas de los test descritos anteriormente y fueron tratadas como numéricas. Los niveles de satisfacción también fueron numéricos y fueron comparados entre los dos grupos de tratamiento.

Los test estadísticos fueron aplicados según el tipo de variable e incluyeron el test t de Student, el Chi-cuadrado, y ANCOVA. Todas las comparaciones fueron univariadas y a dos colas. La significación estadística fue situada a $p < 0.05$. Análisis suplementarios con ANCOVA fueron realizados para estudiar las diferencias entre grupos después de ajustar las variables que estuvieron desequilibradas al inicio. El tamaño del efecto de Cohen fue calculado para cuantificar la magnitud de las diferencias encontradas. Los valores fueron considerados pequeños cuando eran menores de 0,40, medianos cuando estuvieron situados entre 0,40 y 0,75 y grandes si fueron mayores de 0,75. Todos los análisis fueron realizados utilizando el programa estadístico SPSS, versión 15 (SPSS Inc, Chi- cago, Illinois, USA).

6.3. Resultados

Características basales

Un total de 76 PVIH fueron explorados cognitivamente. 25 (32%) no presentaron alteración cognitiva, 19 (25%) no cumplía otros criterios del estudio, 3 (4%) decidieron no participar (**Figura 6**). Un total de 29 PVIH fueron aleatorizados asignándose 10 participantes al GR, 11 G, y 8 al GC.



La mayoría de los participantes fueron hombres (79%) y la vía de infección probable fue tener prácticas de riesgo sexuales con otros hombres (55%). Su media (desviación estándar) fue de 44 (5) años, llevaban 12 (7) años desde el diagnóstico de VIH, presentaban una media de células CD4 de 578 (217) cél/mL y su nivel de células CD4 nadir

fue de 222 (121) cél/mL. El tiempo desde el diagnóstico de VIH no fue distribuido de forma igual entre grupos (GR 17 [7]; GL 8 [4]; GC 12 [7]; $p = 0,02$) (**Tabla 16**). Esta variable fue incluida en los análisis suplementarios con el test de ANCOVA.

Tabla 16. Características basales de los participantes.				
	Rivastigmina (n=10)	Litio (n=11)	Control (n=8)	Valor <i>p</i>
Edad, años	45 (7)	43 (5)	45 (3)	0,592
Hombres, n (%)	7 (70)	9 (81)	7 (87)	0,640
Formación, años	11 (4)	13 (5)	12 (4)	0,497
Vía de infección, n (%)				0,255
HSH	4 (40)	6 (55)	6 (75)	
Heterosexual	4 (40)	2 (18)	0 (0)	
UDVP	2 (20)	2 (18)	2 (25)	
Otra	0 (0)	1 (9)	0 (0)	
Tiempo desde diagnóstico de VIH, años	17 (7)	8 (4)	12 (7)	0,020
Meses en régimen de TAR actual	34 (30)	31 (24)	36 (22)	0,918
Régimen de TAR actual, n (%)				0,661
Basados en IP	6 (60)	5 (45)	3 (38)	
Basados en ITINAN	2 (20)	5 (45)	4 (50)	
Basados en II	2 (20)	1 (10)	1 (12)	
CPE score, mean (SD) ^a	7,4 (1,5)	7,0 (2,6)	7,8 (1,1)	0,633
Recuento células T-CD4, cél./ μ L	591 (211)	649 (206)	463 (218)	0,180
Recuento células T-CD4 Nadir, cél./ μ L,	180 (126)	280 (100)	194 (123)	0,124
Carga viral indetectable, n (%) ^b	10 (100)	11 (100)	8 (100)	-
Carga viral máxima, copias/mL	228525 (305909)	379200 (481250)	100666 (106281)	0,298
Síntomas depresivos ^c	8 (5)	6 (4)	7 (4)	0,789
Síntomas de ansiedad ^c	9 (4)	10 (3)	8 (4)	0,765
Queja cognitiva autorreferida, n (%) ^d	6 (60)	10 (91)	7 (87)	0,184
NPZ-7	-0,56 (0.59)	-0,29 (0.95)	-0,58 (0.35)	0,584
HAND, n (%) ^e				0,196
ANI	2 (20)	0 (0)	1 (12)	
MND	8 (80)	11 (100)	7 (88)	
HAD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Los datos se muestran como medias (desviación estándar) excepto cuando se indica. Los valores en negrita indican $p < 0.05$.

Abreviaciones: ANI = Trastorno cognitivo asintomático; CPE, efectividad en penetrar en el sistema nervioso central; HAD = Demencia asociada al VIH; II = Inhibidores de la integrasa; IP = Inhibidores de la proteasa. ITINAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; HAND = Trastornos cognitivos asociados al VIH; HSH = Hombres que mantienen sexo con hombres; MND = Trastorno cognitivo menor. TAR = Tratamiento antirretroviral combinado; UDVP = Usuarios de drogas por vía parenteral.

^a Basado en la propuesta de Letendre y cols. (2010)¹⁸

^b Límite de detección ≤ 40 copias/mL.

^c Evaluado con la escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS)³⁹

^d Basado en la propuesta de la European AIDS Clinical Society (EACS)³⁶

^e Según los criterios Frascati (2007)¹⁷

Ningún participante cambió su régimen de TAR durante el estudio y no experimentó cambios relevantes en su carga viral. La adherencia a la medicación del estudio en la semana 48 fue superior o igual al 90% en todos los participantes del GR. Un paciente del GL refirió una adherencia menor al 90%. El porcentaje de adherencia en los grupos de estudio fue del 100% y del 91% respectivamente. La media de los niveles de litio fue en el rango terapéutico esperado a las 12 semanas (0,5 [0,4-0,6] mEq/l) y a la semana 48 (0,5 [0,3-0,8] mEq/l).

Medidas de eficacia

En la semana 12 no se encontraron diferencias en las medidas primarias. Todos los grupos mostraron un mejor rendimiento cognitivo, pero sin observarse diferencias significativas entre grupos (media [DT] de cambio en la puntuación NPZ-7): GR, 0,27 (0,38); GL, 0,10 (0,21); GC, 0,15 (0,53); $p = 0,66$. La tendencia a la mejora más pronunciada a la semana 12 fue observada en el GR (media [DT] NPZ-7, basal versus semana 12): RG, $-0,38$ (0,28) vs $-0,11$ (0,30), $p = 0,10$; LG, $-0,26$ (0,28) vs $-0,16$ (0,23), $p = 0,43$; CG, $-0,52$ (0,34) vs $-0,39$ (0,57), $p = 0,63$. Destaca que el GR mejoró significativamente en comparación con el GC en la medida de atención y memoria de trabajo, Span inverso de la escala WAIS-III (GR vs GC): 0,10 (0,26) vs $-0,48$ (0,37), $p < 0,01$, $d = 1,84$. El dominio que mejoró más en el GR fue la velocidad de procesamiento de la información (GR vs GC): 0,35 (0,64) vs $-0,13$ (0,25), $p = 0,17$, $d = 0,96$. En cuanto al funcionamiento diario y la calidad de vida tampoco se observaron diferencias significativas. Los síntomas de depresión y ansiedad fueron menos frecuentes en el GR y el GL, aunque tampoco alcanzaron la significación: GR, $-1,57$ (3,45); GL, $-3,37$ (3,11); GC, $-0,20$ (3,27); $p = 0,24$; GR, $-1,00$ (2,70); GL, $-1,75$ (4,74); GC, 2,40 (4,82); $p = 0,22$, respectivamente.

A la semana 48, el rendimiento cognitivo mejoró, pero tampoco se observaron diferencias significativas entre grupos en la medida primaria (media [DT] de cambio en la puntuación NPZ-7): GR, 0,35 (0,14); GL, 0,25 (0,40); GC, 0,20 (0,44); $p = 0,78$ (**Tabla 17**). La tendencia a la mejora más pronunciada fue observada en el GR (media [DT] NPZ-7, basal versus semana 48): GR, $-0,47$ (0,22) versus $-0,11$ (0,29), $p = 0,06$; GL, $-0,50$ (0,40)

versus $-0,26$ ($0,21$), $p = 0,22$; GC, $-0,52$ ($0,34$) versus $-0,32$ ($0,52$), $p = 0,44$. Los análisis suplementarios ajustados por tiempo desde el diagnóstico de VIH confirmaron los resultados sin ajustar.

Tabla 17. Cambio de las medidas cognitivas en la semana 48.

	Rivastigmina (n=5)	Litio (n=6)	Control (n=6)	Valor $p^{a; b}$	Tamaño $d^{a; b}$
Atención y memoria de trabajo					
Dígitos directos, span (WAIS-III)	0,28 (0,38)	0,11 (0,68)	0,58 (0,68)	0,404 ; 0,267	-0,53 ; -0,69
Dígitos inversos, span (WAIS-III)	-0,32 (0,43)	-0,01 (0,69)	-0,36 (0,80)	0,910 ; 0,437	0,06 ; 0,47
Letras y números (WAIS-III)	-0,08 (0,65)	0,01 (0,91)	0,21 (0,38)	0,372 ; 0,631	-0,56 ; -0,29
Velocidad de procesamiento					
Tiempo total (TMT-A)	0,64 (1,14)	0,90 (1,56)	0,61 (0,72)	0,968 ; 0,695	0,03 ; 0,24
Total escrito (SDMT)	-0,06 (0,44)	0,25 (0,24)	0,28 (0,56)	0,296 ; 0,896	-0,67 ; -0,07
Memoria verbal					
Recuerdo libre largo plazo (CVLT-II)	0,40 (0,89)	0,33 (0,60)	-0,08 (1,06)	0,443 ; 0,425	0,49 ; 0,48
Aprendizaje					
Total palabras lista A (CVLT-II)	0,60 (0,40)	0,61 (0,88)	0,26 (1,33)	0,607 ; 0,604	0,33 ; 0,31
Función ejecutiva					
Tiempo total (TMT-B)	0,60 (0,89)	-0,30 (1,80)	0,33 (1,52)	0,739 ; 0,526	0,21 ; -0,38
Interferencia (Stroop)	0,72 (0,52)	0,38 (0,72)	-0,10 (0,84)	0,101 ; 0,331	1,15 ; 0,61
Movimientos totales (TOL)	0,70 (0,73)	1,05 (0,81)	-0,61 (1,28)	0,073 ; 0,022	1,22 ; 1,55
Porcentaje de errores (WCST)	0,90 (1,11)	0,35 (0,69)	-0,02 (1,28)	0,260 ; 0,556	0,76 ; 0,36
Fluencia verbal					
Puntuación total (COWAT)	0,48 (0,55)	0,23 (0,88)	0,15 (0,42)	0,290 ; 0,839	0,68 ; 0,11
Puntuación total (Animales)	0,06 (0,90)	-0,36 (0,77)	-0,05 (0,62)	0,817 ; 0,455	0,14 ; -0,44
Función motora					
Mano dominante, tiempo (GPT)	0,38 (0,93)	-0,08 (0,71)	-0,21 (0,93)	0,778 ; 0,545	0,63 ; 0,15
Mano no-dominante, tiempo (GPT)	0,56 (0,92)	-0,16 (0,39)	-0,11 (0,71)	0,202 ; 0,883	0,82 ; -0,09
Cognición global					
NPZ-7	0,35 (0,14)	0,25 (0,40)	0,20 (0,44)	0,484 ; 0,849	0,38 ; 0,12

Los valores altos representan mejoría.

Abreviaciones: COWAT, Controlled Oral Word Association Test; CVLT-II, California Verbal Learning Test - Versión II; GDS, global deficit score; GPT, Grooved Pegboard Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; TMT-A, Trail Making Test - Part A; TMT-B, Trail Making Test - Part B; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale - Version III; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; TOL, Tower of London.

^a Comparación entre el grupo rivastigmina y el grupo control.

^b Comparación entre el grupo litio y el grupo control.

La medida de función ejecutiva, movimientos totales (TOL), mostró una tendencia a la mejora en el GR y una mejora significativa en el GL cuando se comparó con el GC, con un tamaño del efecto grande en ambos casos: GR versus GC, $0,70$ ($0,73$) versus $-0,61$ ($1,28$),

$p = 0,07$, $d = 1,22$; GL versus GC, $1,05$ ($0,81$) versus $-0,61$ ($1,28$), $p = 0,02$, $d = 1,55$. En relación con los dominios, se observó una tendencia hacia la mejora en función ejecutiva en el GR, con un tamaño de efecto grande: GR vs GC: $0,73$ ($0,33$) vs $0,03$ ($0,74$), $p = 0,09$, $d = 1,18$ (**Figura 7**). No se encontraron asociaciones relevantes cuando otras variables explicativas potenciales fueron incluidas en el análisis (educación, edad o tiempo desde el diagnóstico).

En cuanto a las medidas funcionales, no se observaron diferencias significativas en el cambio ni en el funcionamiento diario, la calidad de vida o el estado emocional (**Tabla 18**). Los niveles de satisfacción no difirieron entre los dos grupos de medicación y fueron positivos (RG versus LG): esfuerzo, $1,6$ ($3,04$) versus $3,33$ ($3,88$), $p = 0,43$, $d = -0,49$; facilidad, $6,8$ ($3,27$) versus $7,83$ ($1,72$), $p = 0,51$, $d = -0,41$; satisfacción, 7 (1) versus 7 ($2,52$), $p = 1,00$, $d = 0,00$.

Medidas de seguridad

Un total de doce (41%) participantes abandonaron el estudio. A la semana 12, tres (30%) participantes habían salido del GR, dos (18%) del GL, y dos (25%) del GC. Las razones para la salida del estudio en el GR fueron malestar gastrointestinal leve y fatiga en un paciente, que se consideró relacionada con la introducción de la nueva medicación; epistaxis en otro paciente, que se consideró no relacionado con la medicación del estudio; y razones personales en un tercer paciente. En el GL, un participante interrumpió el tratamiento por disminución de los niveles de la hormona T4, que indicaron hipotiroidismo leve ($0,74$ [rango normal, $0,82-1,77$]), otro desarrolló hepatitis B aguda, esta última afección se consideró no estar relacionada con el litio. En GC un paciente fue excluido por no completar las evaluaciones y otro desarrolló afectación emocional. Desde la semana 12 a la semana 48, dos (20%) salieron del estudio en el GR, tres (27%) en el GL. En cuanto al GR, uno abandonó por presentar irritación en la piel debido al parche y otro desarrolló depresión relacionada con problemas personales. En el GL un paciente desarrolló hipotiroidismo, otro temblores y picores y el tercero dolor de cabeza y astenia. En los tres casos del GL los síntomas que desarrollaron fueron considerados efectos adversos

asociados al litio. En total dos participantes (20%) abandonaron por presentar eventos adversos en el GR y cuatro (36%) en el GL (**Figura 6**). Los análisis de sangre no mostraron cambios significativos en el hemograma, en la bioquímica o en la inmunología. Tampoco se observaron anomalías clínicas durante el seguimiento.

Tabla 18. Cambio de las medidas funcionales.					
	Rivastigmina (n=5)	Litio (n=6)	Control (n=6)	Valor $p^{a; b}$	Tamaño $d^{a; b}$
Funcionamiento diario					
Total áreas alteradas	-0,60 (3,71)	1 (4,64)	0,66 (3,72)	0,587 ; 0,893	-0,34 ; 0,08
Calidad de vida					
Dimensión física	-0,20 (0,44)	-0,50 (0,83)	0,16 (0,75)	0,365 ; 0,177	-0,57 ; -0,83
Dimensión mental	0 (0,70)	0,16 (0,98)	0 (0,63)	1 ; 0,734	0 ; 0,19
Dimensión social	0 (0,70)	0 (1,26)	-0,16 (0,75)	0,715 ; 0,787	0,22 ; 0,15
Global	-0,20 (0,44)	0 (1,26)	0 (0)	0,296 ; 1	-0,68 ; 0
Estado emocional					
Síntomas depresivos	-1,20 (4,14)	-0,20 (0,83)	-1,20 (3,83)	1 ; 0,584	0 ; 0,36
Síntomas ansiosos	-1,60 (2,88)	0,60 (5,31)	1,20 (5,54)	0,345 ; 0,865	-0,61 ; -0,11

Los valores son expresados como media (desviación estándar).
 Para el funcionamiento diario y el estado emocional, las puntuaciones menores representan mejora.
 Para calidad de vida, las puntuaciones mayores representan mejora.
^a Comparación entre el grupo Rivastigmina y el grupo Control.
^b Comparación entre el grupo Litio y el grupo Control.

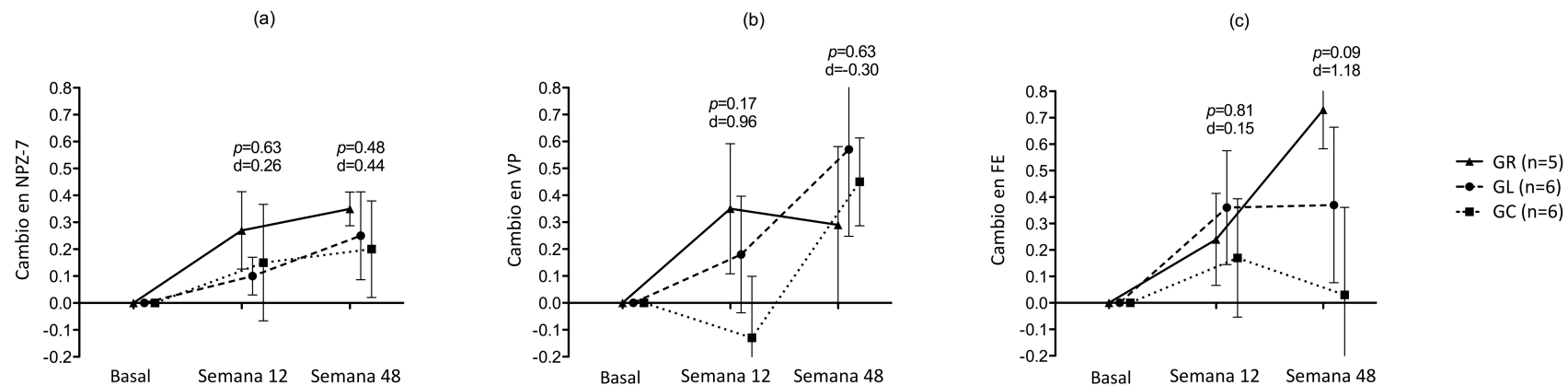


Figura 7. Cambios en la medida global NPZ-7 y en los dominios de velocidad de procesamiento de información y funcionamiento ejecutivo.

(a) Cambio medio en NPZ-7. (b) Cambio medio en la velocidad de procesamiento de la información. (c) Cambio medio en el funcionamiento ejecutivo. Los valores se expresan como medias de puntuación z, barras como errores estándar. Los valores de p y los tamaños de d se proporcionan para las comparaciones de rivastigmina frente al grupo de control.

Abreviaturas: GC, grupo control; FE, funcionamiento ejecutivo; VP, velocidad de procesamiento de información; GL, grupo de litio; GR, grupo rivastigmina.

7. DISCUSIÓN

Se han cumplido 40 años desde que se empezaron a detectar los primeros casos de infección por el VIH. Se calcula que, durante este tiempo, cerca de 40 millones de personas han fallecido de SIDA en todo el mundo. Además, 38 millones conviven actualmente con el VIH y se infectan cerca de un millón anualmente¹. Se sigue trabajando para encontrar una estrategia de tratamiento que permita eliminar el virus de las personas portadoras y conseguir una vacuna preventiva frente al VIH^{414,415}. Mientras la curación no llega es importante seguir trabajando para mejorar la calidad de vida y salud de las PVIH.

El desarrollo del TAR ha conseguido frenar muchas de las muertes a causa del virus, aumentar la esperanza de vida y convertir la infección por VIH en una enfermedad crónica. Sin embargo, el TAR no restaura la salud⁶. Las PVIH tienen un mayor riesgo de desarrollar varios trastornos no asociados al SIDA como los cognitivos^{10-20,416-421}.

Los trastornos cognitivos en personas con VIH son frecuentes y los estudios muestran que entre un 20-50% de las PVIH los sufren^{27,28,31-33}. Dichas alteraciones se han vinculado con peor calidad de vida, mayores tasas de desempleo, mayor uso de recursos del sistema de salud, peor adherencia, así como un mayor riesgo de mortalidad^{124,126,128,135,137,160,165,182}. Dada su repercusión resulta clave mejorar su manejo clínico. Los estudios realizados para esta tesis doctoral pretenden aumentar el conocimiento actual sobre los procedimientos para la detección de los trastornos cognitivos en PVIH y sobre sus estrategias terapéuticas.

7.1. Aportaciones en cuanto a la detección de los trastornos cognitivos asociados al VIH

El método de evaluación para una detección precisa de los HAND es la realización de una exploración neuropsicológica completa¹⁸⁴. Sin embargo, la mayoría de guías actuales recomiendan realizarla en aquellas personas que sean positivas en un test de cribado previo^{216,275,422,423}. Es por ello que contar con test de cribado rápidos, con alta especificidad y sensibilidad es un recurso necesario, especialmente en PVIH con factores

de riesgo para desarrollar trastornos cognitivos. La edad avanzada o envejecimiento es el mayor factor para presentar demencia³⁷¹. En el caso del VIH múltiples trabajos han evidenciado como el envejecimiento es un factor de riesgo para el HAND^{12,117,120,424}.

El NEUrocognitive Screen es un test de cribado rápido y barato, cuya sensibilidad y especificidad para detectar trastornos cognitivos se ha estudiado en población seropositiva española²²². Por ello el Estudio I examina la precisión diagnóstica de este test para la detección de trastornos cognitivos en PVIH según la edad.

Para hacer la muestra más representativa se incluyó a PVIH con diversas condiciones clínicas. Este hecho probablemente influyó en que la tasa de alteración cognitiva fuera alta, situándose en un 51%. La muestra contaba con un porcentaje considerable de participantes con factores de riesgo para presentar alteración cognitiva, como no estar en TAR (23%), no haber alcanzado la supresión viral (30%) y presentar comorbilidades confusoras que potencialmente pudieran causar trastornos cognitivos (5%). Así pues, cuando comparamos el porcentaje de alteración cognitiva hallado es similar al de otros estudios que incluyen PVIH con comorbilidades y diversas condiciones clínicas^{27,425}.

Las variables que se asociaron a la presencia de alteración cognitiva fueron similares a las descritas tradicionalmente en este campo: bajo nivel intelectual premórbido, pocos años de escolarización, presencia de comorbilidades, severidad las comorbilidades y un bajo recuento de células T-CD4 nadir^{27,47,426,427}.

El test de cribado mostró la precisión más alta en el grupo de edad de PVIH con 60 años o más, alcanzando una sensibilidad del 91% y una especificidad del 92%. Este dato es particularmente importante debido a que, como hemos señalado anteriormente, la población con VIH está envejeciendo y la edad y la progresión de la infección son dos factores de riesgo para desarrollar trastornos cognitivos. Según nuestro conocimiento existen dos trabajos previos en el que se estudia la precisión de un instrumento de cribado cognitivo en PVIH mayores sin centrarse únicamente en su forma más grave, la demencia. Ambos estudios utilizan el MoCA²²⁸, un test de cribado breve y accesible creado para la detección de la enfermedad de Alzheimer, pero que ha sido validado en

numerosas enfermedades que cursan con trastornos cognitivos. En el primer estudio, se encontró que dicha prueba tuvo una sensibilidad y especificidad de un 72% y un 67% respectivamente⁴²⁸. El segundo amplió la edad a personas mayores de 50 años y alcanzó una sensibilidad del 84% y una especificidad del 56% para la detección de trastornos cognitivos⁴²⁹. Como podemos observar las tasas de sensibilidad y especificidad halladas son bastantes menores que las observadas por el NEU en personas mayores de 60 años, que como hemos señalado alcanzan un 91% y 92% respectivamente.

Los valores tan elevados en sensibilidad y especificidad como los hallados en el Estudio I con el NEU Screen en personas mayores de 60 años son poco comunes en esta clase de instrumentos. Según nuestra revisión, actualmente no existe ningún test de cribado de alteración cognitiva en PVIH que presenta una sensibilidad y especificidad superiores al 80%, con excepción de una batería abreviada de 4 test cognitivos²³¹. Esta batería de 4 test, además de tardar un mínimo de 18 minutos, es cara y se necesita material específico, como un ordenador y un programa informático. El NEU Screen, además de mostrar una precisión mayor, es un test de cribado rápido de administrar (<10 minutos) y accesible (solo se necesita papel y lápiz además de un reloj o cronómetro), por lo que puede ser particularmente útil para su aplicación en la práctica clínica.

7.2 Aportaciones en cuanto al tratamiento de los trastornos cognitivos asociados al VIH

7.2.1 Evaluación de una estrategia basada en el inicio del tratamiento antirretroviral de forma temprana

Hasta la fecha no existe ningún tratamiento efectivo para los HAND más allá del TAR^{299,430}. Sin embargo, los estudios muestran como los trastornos cognitivos pueden persistir en PVIH incluso estando en TAR y con supresión viral^{33,215,431}. Una posible explicación de esta persistencia es que el VIH produzca daño irreversible en el SNC durante las primeras etapas de la infección, antes del inicio del tratamiento antirretroviral, por lo que se ha sugerido que un inicio rápido del TAR podría prevenir o mitigar los efectos del VIH en el

SNC^{76,259,289}.

En el segundo de los estudios (Estudio II) que articula esta tesis, se evaluó una intervención basada en el inicio temprano del TAR. Nuestro objetivo fue estudiar el impacto de regímenes antirretrovirales basados en INSTIs sobre el funcionamiento cerebral en hombres con VIH-1 según el momento de su inicio. Para ello evaluamos de forma basal antes de iniciar el tratamiento y nuevamente a las 4 y a las 48 semanas después de iniciar el tratamiento, a dos grupos de hombres con infección por el VIH-1 que querían empezar el TAR basado en INSTIs: un grupo con infección reciente (<3 meses desde la fecha estimada de infección) y otro que empezaría el TAR de forma posterior (>6 meses desde la fecha estimada de infección). Ambos fueron comparados con un grupo control seronegativo apareado en sexo, edad y nivel de estudios.

En este trabajo no se observaron diferencias significativas en el cambio del rendimiento cognitivo después de 48 semanas entre los grupos en la medida principal, una medida de cognición global. Pensamos que este hecho podría deberse principalmente a dos factores. El primero es la ausencia de alteración cognitiva significativa en la exploración basal en los grupos con infección por VIH-1 en comparación con el grupo control. La presencia de HAND está bien establecida en las PVIH¹⁸⁴, aunque no está claro cuándo empiezan a manifestarse estos trastornos. Hay varios estudios que reportan alteraciones cognitivas ya en fases agudas o tempranas de la infección^{106,432}. Sin embargo, en la misma orientación que otros autores, nuestros datos indicarían que los cambios cognitivos pueden ser sutiles durante las fases iniciales de la infección por VIH posiblemente debido a que los mecanismos neurobiológicos que subyacen en las alteraciones del SNC pueden no haberse desarrollado lo suficiente para que los trastornos cognitivos se manifiesten^{32,433,434}. Estos datos podrían sugerir que los trastornos asociados al VIH podrían ir desarrollándose de forma muy lenta y no somos capaces de captarlo por el poco tiempo de seguimiento de la mayoría de los estudios, tal como sugiere un trabajo longitudinal⁴¹. Así pues, el segundo factor sería el corto periodo de seguimiento. La correlación encontrada entre un peor rendimiento neuropsicológico y un mayor tiempo desde el diagnóstico de VIH apoyaría esta hipótesis.

Nuestro Estudio II incluyó amplio número de medidas funcionales: cuestionario de posibles efectos adversos del SNC, funcionamiento diario, estado emocional y calidad de vida. Eso nos permitió detectar un mayor número de síntomas depresivos, de ansiedad y de estrés percibido, en el grupo con infección temprana en comparación al grupo control de forma basal. De forma similar, otros estudios han observado un alto ratio de síntomas depresivos en personas con infección por VIH reciente/aguda^{435,436}. Este hallazgo podría ser explicado por el impacto psicológico inicial del diagnóstico de la infección por VIH. Otros autores han relacionado estas alteraciones con la activación inmune que se manifiesta durante la infección aguda⁴³⁵. Es relevante destacar que se encontró que estos síntomas se resolvían después de estar 48 semanas en TAR. Esta mejora del estado emocional podría estar asociada tanto con el proceso de adaptación emocional al diagnóstico de VIH como al uso continuado del TAR. En todo caso, el TAR basado en INSTI en nuestro grupo no pareció tener un impacto negativo en el estado emocional.

El Estudio II también incluyó evaluaciones con técnicas de neuroimagen estructural. Esta metodología ha sido usada previamente en el campo del VIH y se considera una técnica fiable para la detección de cambios cerebrales anatómicos sutiles asociados a la infección VIH⁸⁷. Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos diferencias en las imágenes cerebrales entre grupos en la exploración basal. La razón, al igual que con las medidas cognitivas, podría deberse a los cortos tiempos de infección en ambos grupos. Aunque varios trabajos han observado cambios en personas con VIH reciente, la mayoría de los estudios que encuentran atrofia subcortical y cortical incluyen a voluntarios que han convivido muchos años con la infección (>10 años desde el diagnóstico) y en esta muestra no había transcurrido más de 9 meses desde el diagnóstico en ningún participante en la exploración basal^{92,93,101,437}.

Sin embargo, cuando analizamos las imágenes estructurales de manera longitudinal encontramos un mayor decremento en la sustancia gris del área orbitofrontal medial en el grupo de personas que empezaron el tratamiento de forma posterior. El área orbitofrontal parece ser susceptible al daño por el VIH. Otros estudios han reportado reducciones en la sustancia gris del córtex orbitofrontal en PVIH cuando se comparaban

con personas sin la infección^{101,102}. En nuestro caso los resultados fueron prospectivos y parecen capturar el comienzo de los estadios iniciales de estos cambios estructurales. Esta área se cree que juega un papel en la conducta adaptativa y dirigida a un objetivo y está asociada con los procesos de toma de decisiones⁴³⁸. Los estudios de neuroimagen longitudinales apoyan que a lo largo del tiempo existe cierta pérdida de sustancia gris en el envejecimiento saludable⁴³⁹. De forma consistente con esta observación encontramos una tendencia hacia la reducción de la sustancia gris del córtex orbitofrontal en todos los grupos, aunque las diferencias solo fueron estadísticamente significativas en el grupo que empezó más tarde el tratamiento. Un estudio reciente que evaluó con técnicas de neuroimagen estructural a una cohorte de PVIH que iniciaron TAR de forma temprana (n=34) y los siguieron durante dos años, encontraron que, a pesar del inicio del TAR, había una atrofia progresiva mayor que la reportada en otros grupos de población sana. Es importante señalar que este estudio no contaba con grupo control⁴⁴⁰. En cambio, nuestros datos van en consonancia con la de otros estudios que muestran que el inicio temprano del tratamiento antirretroviral podría ser beneficioso a nivel del SNC^{289,292,294,295}. Para confirmar estos hallazgos necesitaríamos un tiempo de seguimiento más largo.

7.2.2 Evaluación de dos estrategias basadas en un tratamiento coadyuvante:

Las sales de litio se han postulado para el tratamiento de los HAND debido a sus propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias³¹¹. Además, varias investigaciones han hallado que puede tener efectos neuroprotectores frente a la toxicidad provocada por proteínas virales^{313,314}. Aunque los primeros estudios abiertos mostraron beneficios sobre varias medidas cerebrales, el único estudio randomizado, doble ciego y controlado no observó beneficios del litio sobre el rendimiento cognitivo a las 24 semanas³¹⁸. Entre las limitaciones de este estudio estaba haber tenido un corto periodo de seguimiento y animaba a otros equipos a realizar un estudio con un periodo más largo de seguimiento.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa se han propuesto como fármacos candidatos para tratar los HAND⁴⁴¹. La rivastigmina es un fármaco de esta familia que por su bajo

riesgo de interacciones con el TAR y sus propiedades antiinflamatorias se ha elegido como fármaco candidato para evaluar su seguridad, tolerabilidad y eficacia en el tratamiento de los HAND^{346,347,442}. El primer estudio que evaluó dicho fármaco para el tratamiento del HAND a las 20 semanas observó que es un fármaco seguro aunque se reportaron efectos adversos leve-moderados frecuentes, especialmente las náuseas³⁴⁷. En relación a la eficacia no se encontró una mejoría en la medida de cognición global, pero sí en un subtest de velocidad psicomotora. Este trabajo incluyó una evaluación de varios marcadores de daño cerebral a través de técnicas de neuroimagen. El tratamiento con rivastigmina se asoció con reducción de varios marcadores de daño cerebral. Además, los cambios en la resonancia magnética se correlacionaron con la mejora cognitiva en el grupo que realizó el tratamiento con rivastigmina³⁴⁸. Así pues, tras estos primeros datos esperanzadores los autores recomendaron que sería de interés realizar un nuevo estudio con un periodo de seguimiento más largo y con la fórmula transdérmica, ya que se ha visto que presenta mejor tolerabilidad⁴⁴³.

Uno de los objetivos de la tesis fue estudiar la eficacia, tolerabilidad y seguridad del litio y la rivastigmina transdérmica para la mejora de los HAND. Para ello, realizamos un estudio aleatorizado y controlado con un seguimiento a 48 semanas.

Debido a que la mayoría de los resultados de los estudios en este campo fueron reportados entre la semana 10 y la 24, decidimos añadir una evaluación a la semana 12 para ser capaces de reportar resultados que pudieran ser comparados con los hallazgos previos en este campo y monitorizar mejor las dinámicas de cambios.

La muestra de este estudio (Estudio III) estuvo formada mayormente por hombres, de mediana edad, con una formación elevada, con carga viral suprimida y que cumplían los criterios para HAND.

Los resultados indicaron que tanto el litio como la rivastigmina transdérmica fueron seguros y, en general, bien tolerados por las PVIH en TAR estable. No hubo diferencias significativas en cuanto al número de abandonos entre grupos. En cuanto a los eventos adversos el litio tuvo un 36% (n=4) mientras que la rivastigmina un 20% (n=2). Aunque

fueron más frecuentes los del litio no alcanzaron significación estadística en la comparación entre grupos.

Los resultados indicaron que la rivastigmina transdérmica fue bien tolerada en general por la PVIH en TAR estable. En la semana 12 encontramos que la discontinuidad debido a efectos secundarios fue menos frecuente que en del estudio de Simioni y colaboradores con la formulación oral (10% vs 23%), aunque esta variable fue evaluada ocho semanas antes en nuestro ensayo. Treinta y seis semanas después, la ratio de discontinuidad en nuestro estudio fue similar a la descrita por Simioni y colaboradores (20% versus 23%), aunque en su estudio su periodo de seguimiento fue mucho más corto (20 vs 48 semanas).

En relación a la medida principal, no encontramos una mejoría significativa en la medida cognitiva global en ninguno de los puntos evaluados cuando comparamos el grupo litio con el grupo control ni cuando comparamos el grupo rivastigmina con el grupo control.

Nuestros resultados son consistentes con el único estudio controlado que ha estudiado la eficacia del litio para tratar el HAND³¹⁸. Este estudio tampoco encontró un beneficio significativo en la cognición de PVIH con HAND al tratarse con litio. Es destacable, sin embargo, señalar que en nuestro estudio encontramos una mejoría significativa en el rendimiento de una medida de función ejecutiva (movimiento totales de la TOL) en el grupo litio comparándose con el control a la semana 48. Esta mejoría, podría ir en consonancia con los estudios que reportan efectos neuroprotectores del litio aunque esta mejoría es aislada y no se observa en ninguna otra medida cognitiva o funcional.

En cuanto a la eficacia de la rivastigmina transdérmica, no observamos una mejoría significativa en la medida cognitiva global, ni a la semana 12, ni a la semana 48. Estos resultados son similares a los obtenidos por el estudio de Simioni y cols. Nuestra muestra, al igual que el estudio de Simioni, estuvo formada mayormente por personas con trastorno cognitivo leve menor asociado al VIH y no incorporó casos de demencia asociada al VIH. La eficacia de la rivastigmina ha sido demostrada en varios trastornos neurodegenerativos que cursan con demencia como el Alzheimer, el Parkinson o la

enfermedad por cuerpos de Lewy difusos³⁴⁵. Sin embargo, este fármaco no se ha mostrado tan eficaz cuando los trastornos cognitivos son leves⁴⁴⁴.

Cuando analizamos los resultados por dominios encontramos una tendencia a la mejoría del grupo rivastigmina a la semana 12 en velocidad de procesamiento de la información. Además, se detectó una mejora significativa en una medida de atención y memoria de trabajo, un dominio que en cierto modo se solapa con la velocidad de procesamiento de la información dependiendo de las pruebas utilizadas⁴⁴⁵. Ambos efectos, sin embargo, se pierden a la semana 48 cuando únicamente encontramos una tendencia a la mejoría del rendimiento en una medida de función ejecutiva (movimientos totales de la TOL). En el estudio previo, Simioni y colaboradores encontraron una mejoría en velocidad de procesamiento de la información y una tendencia a la mejoría en la semana 20 en función ejecutiva³⁴⁷. Así pues, los hallazgos de ambos ensayos que evalúan la rivastigmina parecen ser consistentes.

También es destacable que observamos una mejora en el rendimiento cognitivo en los tres grupos, posiblemente por el efecto de la práctica. Este efecto es frecuente en estudios longitudinales con variables neuropsicológicas, es por ello por lo que incorporamos a un grupo control y basamos la comparación entre los grupos que introducen la medicación adyuvante y el grupo control.

Los parámetros funcionales, especialmente el funcionamiento diario, la calidad de vida y el estado emocional han recibido poca atención en los ensayos previos. Nosotros analizamos tanto parámetros funcionales como de satisfacción. Sin embargo, los resultados obtenidos no mostraron diferencias relevantes en ninguna de las dimensiones descritas.

La inclusión de dos terapias adyuvantes es una característica única que nos permitió realizar comparaciones entre dos y tres grupos. Además, debido al volumen reducido de los grupos utilizamos pruebas para evaluar el tamaño del efecto. Los resultados apoyaron las tendencias observadas con algunos efectos grandes y muy grandes. Nuestro ensayo también se benefició de la estratificación basada en la puntuación CPE que ha sido

raramente monitorizada en estudios previos que exploran tratamientos adyuvantes al TAR.

7.3. Limitaciones y propuestas para nuevos estudios

El envejecimiento de la población con VIH supone nuevos retos y todavía sabemos poco sobre cómo el VIH y el TAR interaccionan con varias patologías asociadas a la edad, como la enfermedad de Parkinson, de Alzheimer o el deterioro cognitivo vascular; por lo que tener instrumentos para poder monitorizar los trastornos cognitivos es importante especialmente en las PVIH mayores.

El Estudio I explora el comportamiento de un instrumento de cribado según la edad, obteniendo muy buena sensibilidad y especificidad (>90%) en las personas mayores de 60 años. Sin embargo, es importante señalar que la estratificación por edades en subgrupos hizo que el tamaño de los mismos disminuyera, y por tanto también su poder estadístico. Este hecho es importante particularmente para el subgrupo de personas de 60 años o más (n =24) por esto los resultados deberían replicarse en una muestra más grande. Otro efecto de la estratificación por puntos de corte por edad fue la distribución desigual de algunas variables clínicas que han sido relacionadas con un mayor riesgo de presencia de alteración cognitiva, lo que pudo afectar a los resultados observados.

Algunos autores han sugerido recientemente que el uso de un antirretroviral a largo plazo, la lamivudina, fármaco de la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, podría ayudar a prevenir el Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas asociadas con la edad⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁸. Sin embargo, otro fármaco de esta misma familia, el abacavir, se ha asociado a mayor patología cerebrovascular y otros antivirales como por ejemplo el efavirenz, un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo a los nucleósidos, se ha asociado a alteraciones neuropsiquiátricas y cognitivas⁴⁴⁹⁻⁴⁵¹

Los INSTIs forman parte actualmente de los regímenes de TAR de primera línea recomendados para el tratamiento del VIH. Algunos trabajos han indicado que podrían

tener efectos adversos neuropsiquiátricos, especialmente el dolutegravir⁴⁵²⁻⁴⁵⁴. Sin embargo, existen pocos estudios que hayan evaluado su impacto a nivel cognitivo, y estos han obtenido resultados dispares⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁹. Nuestros resultados no sugieren que iniciar un tratamiento con INSTIs tenga un impacto negativo ni en la cognición ni en la sintomatología depresiva ni ansiosa en la semana 48 de seguimiento. Sin embargo, es importante señalar que en el Estudio II no estuvieron incluidos todos los INSTIs utilizados actualmente, como el bictegravir o el cabotegravir. Así pues, los resultados son representativos de los fármacos INSTIs incluidos en el estudio y pueden no ser aplicables a otros fármacos de la familia. Un estudio reciente ha indicado que los diferentes INSTIs pueden tener efectos distintos en la cognición⁴⁵⁶. Estudiar cómo afectan a la cognición los diferentes antirretrovirales nos permitirá manejar clínicamente mejor a las PVIH.

En este trabajo no observamos diferencias significativas en la semana 48 de seguimiento respecto al rendimiento cognitivo entre el grupo que inició el tratamiento de forma temprana, el que lo inició de forma posterior y el grupo control. Sin embargo, mediante técnicas de neuroimagen observamos que en el grupo que inició el tratamiento de forma posterior se produjo un mayor decremento en el volumen de la corteza orbitofrontal posterior en comparación con el grupo control. Estos datos sugieren que el inicio de tratamiento temprano podría tener ciertos beneficios a nivel del SNC, pero para ver el impacto en la cognición se tendría que realizar un estudio con un tiempo de seguimiento más largo y con una muestra más grande.

La muestra del Estudio II fue pequeña y solo incluyó a hombres que conviven con el VIH. Las mujeres tienen reacciones adversas más frecuentes a los fármacos en general y al tratamiento antirretroviral específicamente^{460,461}. Varios estudios han observado que en comparación con los hombres que viven con el VIH, las mujeres seropositivas pueden tener un mayor riesgo de deterioro cognitivo debido a una mayor prevalencia de factores de riesgo socioeconómicos que pueden contribuir a una reserva cognitiva baja y conferir mayores riesgos de disfunción cognitiva⁴⁶²⁻⁴⁶⁴. Así pues, este hecho limita la generalización de los resultados a todas las PVIH. Se deberían realizar estudios que

evalúen diferentes estrategias terapéuticas para el tratamiento de los HAND en mujeres ya que es posible que puedan responder de manera diferencial^{461,465}.

También es importante señalar que registramos una tasa bastante alta de consumo de drogas. Existe evidencia de que el consumo de drogas puede afectar al rendimiento cognitivo, por lo que esto podría estar afectando los resultados^{49,58,59,466}. Aunque es importante señalar que este consumo se produjo en los tres grupos por igual. Otra limitación es que no se evaluó la carga viral en líquido cefalorraquídeo. Estos datos quizás podrían haber ayudado a explicar los resultados relacionados con los hallazgos cognitivos y de imágenes cerebrales. Sin embargo, es una prueba invasiva y tratamos de no aumentar la carga de evaluación para los participantes del estudio, ya que las evaluaciones ya eran muy completas y se realizaban en tres momentos.

En el último trabajo presentado (Estudio III) la muestra también fue pequeña, con pocos pacientes en cada grupo. Además, a pesar de ser un estudio controlado y randomizado, algunas variables basales estuvieron desequilibradas. Los análisis ajustados subsecuentes confirmaron los resultados previos, aunque esto no es lo ideal. Otra limitación fue que el ensayo no fue ciego. Aunque esta limitación fue intrínseca al tipo de medicación utilizada, la rivastigmina fue administrada vía transdérmica y la dosis de litio tuvo que ser ajustada en relación con los niveles en sangre, disminuyó el poder metodológico del estudio. El ensayo también fue limitado por la ausencia de una evaluación extra entre la semana 12 y la 48. Esto podría haber ayudado a obtener datos importantes sobre las dinámicas de las variables principales durante el seguimiento. Además, las variables de eficacia fueron establecidas basadas únicamente en variables cognitivas y, quizás, los parámetros de neuroimagen o biomarcadores del SNC podrían haber aportado información importante.

Finalmente es importante señalar que la eficacia de la rivastigmina ha sido demostrada en varios trastornos neurodegenerativos que cursan con demencia³⁴⁵. Nuestra muestra estuvo formada mayormente por personas con trastorno cognitivo leve menor asociado al VIH y no incorporó casos de demencia asociada al VIH, por lo que quizás esto pudo influir en los resultados. Estudiar si este fármaco puede ayudar a las personas con

demencia asociada al VIH/SIDA podría ser de gran utilidad.

Así pues, mientras la curación del VIH no se consiga, es importante seguir estudiando diferentes estrategias tanto farmacológicas como no farmacológicas para el manejo de los trastornos cognitivos asociados al VIH, ya que estos trastornos son frecuentes y tienen fuertes repercusiones funcionales. Además, debido al envejecimiento de esta población es posible que la frecuencia de los HAND aumente. Será importante seguir estudiando sobre cómo el VIH y el TAR interactúan con varias patologías asociadas a la edad que también cursan con trastornos cognitivos, como la enfermedad de Parkinson, de Alzheimer o el deterioro cognitivo vascular.

8. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones derivadas de los estudios realizados en esta tesis son:

- El método de cribado NEU es una herramienta rápida, barata y cómoda que puede ser de gran utilidad para la detección de trastornos cognitivos en PVIH mayores de 60 años por presentar unos valores óptimos en la precisión (>90%) para detección de HAND, aunque se necesitan más estudios que corroboren estos resultados.
- Los trastornos cognitivos son frecuentes en PVIH cuando se incluye a personas con varias condiciones clínicas y comorbilidades. Sin embargo, en los estadios tempranos de la infección los cambios en el SNC producidos por el VIH parecen ser sutiles y no afectar a la cognición.
- No se observan diferencias significativas en la semana 48 de seguimiento en cuanto al cambio en el rendimiento cognitivo global entre las personas que inician el TAR con INSTI antes de 3 meses después de la fecha estimada de infección, aquellas que lo inician cuando ya han pasado más de seis meses desde la fecha estimada de infección y el grupo control.
- El uso de TAR con INSTIs no tuvo un impacto negativo en el estado emocional.
- Las PVIH que inician más tarde el TAR podrían experimentar un mayor decremento de volumen de la sustancia gris en el córtex orbitofrontal, sugiriendo un posible beneficio del inicio temprano del TAR con INSTI.
- Tanto el litio como la rivastigmina transdérmica fueron seguros, y en general, bien tolerados en las PVIH.
- Los resultados del ensayo controlado y aleatorizado sugieren que ni la rivastigmina transdérmica ni el litio aportan un beneficio significativo a nivel cognitivo o funcional a la semana 48 de seguimiento en las personas con HAND leve que están en TAR estable.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ONUSIDA. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida. *Estadísticas Sobre El Estado de La Epidemia de Sida 2020* | ONUSIDA.; 2020. <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>.
2. De Mendoza C, Cabezas T, Caballero E, et al. HIV type 2 epidemic in Spain: Challenges and missing opportunities. *AIDS*. 2017;31(10):1353-1364. doi:10.1097/QAD.0000000000001485
3. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med*. 2017;18(4):256-266. doi:10.1111/hiv.12421
4. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(5):529-536. doi:10.1097/QAI.0b013e31819675e9
5. Deeks SG, Lewin SR, Havlir D V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382(9903):1525-1533. doi:10.1016/S0140-6736(13)61809-7
6. Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. In: *The Lancet*. Vol 376. Elsevier Limited; 2010:49-62. doi:10.1016/S0140-6736(10)60676-9
7. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008;5(10):1496-1508. doi:10.1371/journal.pmed.0050203
8. Baker J V, Sharma S, Grund B, et al. Systemic inflammation, coagulation, and clinical risk in the START trial. *Open forum Infect Dis*. 2017;4(4):ofx262. doi:10.1093/ofid/ofx262
9. Funderburg NT. Markers of coagulation and inflammation often remain elevated in ART-treated HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9(1):80-86. doi:10.1097/COH.0000000000000019
10. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1120-1126. doi:10.1093/cid/cir627

11. Maciel RA, Klück HM, Durand M, Sprinz E. Comorbidity is more common and occurs earlier in persons living with HIV than in HIV-uninfected matched controls, aged 50 years and older: A cross-sectional study. *Int J Infect Dis.* 2018;70:30-35. doi:10.1016/j.ijid.2018.02.009
12. Goodkin K, Miller EN, Cox C, et al. Effect of ageing on neurocognitive function by stage of HIV infection: evidence from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Lancet HIV.* 2017;4(9):e411-e422. doi:10.1016/S2352-3018(17)30098-X
13. Borges AH, Silverberg MJ, Wentworth D, et al. Predicting risk of cancer during HIV infection: The role of inflammatory and coagulation biomarkers. *AIDS.* 2013;27(9):1433-1441. doi:10.1097/QAD.0b013e32835f6b0c
14. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis.* 2014;210(8):1248-1259. doi:10.1093/infdis/jiu254
15. Mayer KH, Loo S, Crawford PM, et al. Excess clinical comorbidity among HIV-infected patients accessing primary care in US community health centers. *Public Health Rep.* 2018;133(1):109-118. doi:10.1177/0033354917748670
16. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: The AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2014;59(12):1787-1797. doi:10.1093/cid/ciu701
17. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: A meta-analytic review. *AIDS.* 2006;20(17):2165-2174. doi:10.1097/QAD.0b013e32801022eb
18. Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, Shikuma C, McComsey GA. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2244-2249. doi:10.2337/dc10-0633
19. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52(5):611-622. doi:10.1097/QAI.0b013e3181b327ca

20. Hong S, Banks WA. Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications. *Brain Behav Immun.* 2015;45:1-12. doi:10.1016/j.bbi.2014.10.008
21. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol.* 1983;14(4):403-418. doi:10.1002/ana.410140404
22. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol.* 1986;19(6):517-524. doi:10.1002/ana.410190602
23. Grant I, Atkinson JH, Hesselink JR, et al. 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;107(6):828-836. doi:10.7326/0003-4819-107-6-828
24. Sacktor N. Changing clinical phenotypes of HIV-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol.* 2018;24(2):141-145. doi:10.1007/s13365-017-0556-6
25. McArthur JHC, Hoover DR, Bacellar H, et al. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology.* 1993;43(11):2245-2252. doi:10.1212/wnl.43.11.2245
26. Sacktor N, McDermott MP, Marder K, et al. HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. *J Neurovirol.* 2002;8(2):136-142. doi:10.1080/13550280290049615
27. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology.* 2010;75(23):2087-2096. doi:10.1212/WNL.0b013e318200d727
28. Sacktor N, Skolasky RL, Seaberg E, et al. Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology.* 2016;86(4):334-340. doi:10.1212/WNL.0000000000002277

29. Wang Y, Liu M, Lu Q, et al. Global prevalence and burden of HIV-associated neurocognitive disorder: A meta-analysis. *Neurology*. 2020;95(19):e2610-e2621. doi:10.1212/WNL.00000000000010752
30. 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 Clinica. *J Neurovirol*. 2004;10(6):350-357. doi:10.1080/13550280490521078
31. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*. 2011;17(1):3-16. doi:10.1007/s13365-010-0006-1
32. Crum-Cianflone NF, Moore DJ, Letendre S, et al. Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology*. 2013;80(4):371-379. doi:10.1212/WNL.0b013e31827f0776
33. Cysique LA, Brew BJ. Prevalence of non-confounded HIV-associated neurocognitive impairment in the context of plasma HIV RNA suppression. *J Neurovirol*. 2011;17(2):176-183. doi:10.1007/s13365-011-0021-x
34. Wei J, Hou J, Su B, et al. The prevalence of Frascati-criteria-based HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) in HIV-infected adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2020;11:581346. doi:10.3389/fneur.2020.581346
35. 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;8(3):410-424. doi:10.1017/s1355617702813212
36. Cysique LAJJ, Maruff P, Brew BJ. The neuropsychological profile of symptomatic AIDS and ADC patients in the pre-HAART era: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006;12(3):368-382. doi:10.1017/s1355617706060401
37. Paul R. Neurocognitive phenotyping of HIV in the era of antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019;16(3):230-235. doi:10.1007/s11904-019-00426-9

38. Heaton RK, Grant I, Butters N, et al. The HNRC 500--neuropsychology of HIV infection at different disease stages. HIV Neurobehavioral Research Center. *J Int Neuropsychol Soc.* 1995;1(3):231-251.
39. Cysique LA, Casaletto KB, Heaton RK. Reliably measuring cognitive change in the era of chronic HIV infection and chronic HIV-associated neurocognitive disorders. *Curr Top Behav Neurosci.* September 2019. doi:10.1007/7854_2019_116
40. Heaton RK, Franklin DR, Deutsch R, et al. Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: The longitudinal CHARTER study. *Clin Infect Dis.* 2015;60(3):473-480. doi:10.1093/cid/ciu862
41. Gott C, Gates T, Dermody N, Brew BJ, Cysique LA. Cognitive change trajectories in virally suppressed HIV-infected individuals indicate high prevalence of disease activity. Ginsberg SD, ed. *PLoS One.* 2017;12(3):e0171887. doi:10.1371/journal.pone.0171887
42. Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. *Neurology.* 2004;63(11):2084-2090. doi:10.1212/01.WNL.0000145763.68284.15
43. Tozzi V, Balestra 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(2):174-182. doi:10.1097/QAI.0b013e318042e1ee
44. Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol.* 2008;63(2):213-221. doi:10.1002/ana.21225
45. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2011;25(14):1747-1751. doi:10.1097/QAD.0b013e32834a40cd
46. Muñoz-Moreno J a, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Nadir CD4 cell count predicts neurocognitive impairment in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24(10):1301-1307. doi:10.1089/aid.2007.0310

47. Patel SM, Thames AD, Arbid N, Panos SE, Castellon S, Hinkin CH. The aggregate effects of multiple comorbid risk factors on cognition among HIV-infected individuals. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2013;35(4):421-434. doi:10.1080/13803395.2013.783000
48. Schouten J, Su T, Wit FW, et al. Determinants of reduced cognitive performance in HIV-1-infected middle-aged men on combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2016;30(7):1027-1038. doi:10.1097/QAD.0000000000001017
49. Chilunda V, Calderon TM, Martinez-Aguado P, Berman JW. The impact of substance abuse on HIV-mediated neuropathogenesis in the current ART era. *Brain Res.* 2019;1724(1):146426. doi:10.1016/j.brainres.2019.146426
50. Muñoz-Moreno JA, Cysique LA, Rourke SB. Neuropsychiatric disorders, emotional disturbances, and their associations with HIV-associated neurocognitive disorder. *Curr Top Behav Neurosci.* June 2021. doi:10.1007/7854_2021_233
51. Chander G, Himelhoch S, Moore RD. Substance abuse and psychiatric disorders in HIV-positive patients: epidemiology and impact on antiretroviral therapy. *Drugs.* 2006;66(6):769-789. doi:10.2165/00003495-200666060-00004
52. Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, Meggiolaro E, Grassi L. Depression in HIV infected patients: a review. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(1):530. doi:10.1007/s11920-014-0530-4
53. Rubin LH, Maki PM. HIV, depression, and cognitive impairment in the era of effective antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019;16(1):82-95. doi:10.1007/s11904-019-00421-0
54. Garin N, Velasco C, De Pourcq JT, et al. Recreational drug use among individuals living with HIV in Europe: review of the prevalence, comparison with the general population and HIV guidelines recommendations. *Front Microbiol.* 2015;0(JUN):690. doi:10.3389/FMICB.2015.00690
55. Fernández-Serrano MJ, Pérez-García M, Schmidt Río-Valle J, Verdejo-García A. Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions. *J Psychopharmacol.* 2010;24(9):1317-1332. doi:10.1177/0269881109349841

56. Fernández-Serrano MJ, Pérez-García M, Verdejo-García A. What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance? *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):377-406. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.04.008
57. Ramey T, Regier PS. Cognitive impairment in substance use disorders. *CNS Spectr.* 2019;24(1):102-113. doi:10.1017/S1092852918001426
58. Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorder: Pathophysiology in relation to drug addiction. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1187:122-128. doi:10.1111/J.1749-6632.2009.05277.X
59. Soontornniyomkij V, Kesby JP, Morgan EE, et al. Effects of HIV and methamphetamine on brain and behavior: Evidence from human studies and animal models. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2016;11(3):495-510. doi:10.1007/s11481-016-9699-0
60. Boccard F. Cardiovascular health in an aging HIV population. *AIDS.* 2017;31:S157-S163. doi:10.1097/QAD.0000000000001384
61. Moulignier A, Costagliola D. Metabolic syndrome and cardiovascular disease impacts on the pathophysiology and phenotype of HIV-associated neurocognitive disorders. *Curr Top Behav Neurosci.* January 2020. doi:10.1007/7854_2019_123
62. Van Epps P, Kalayjian RC. Human immunodeficiency virus and aging in the era of effective antiretroviral therapy. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(4):791-810. doi:10.1016/j.idc.2017.07.007
63. Gutierrez J, Albuquerque ALA, Falzon L. HIV infection as vascular risk: A systematic review of the literature and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176686. doi:10.1371/journal.pone.0176686
64. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):551. doi:10.1186/s12879-017-2626-z
65. Soontornniyomkij V, Umlauf A, Chung SA, et al. HIV protease inhibitor exposure predicts cerebral small vessel disease. *AIDS.* 2014;28(9):1297-1306. doi:10.1097/QAD.0000000000000262

66. Moulignier A, Savatovsky J, Assoumou L, et al. Silent Cerebral Small-Vessel Disease Twice as Prevalent in Middle-Aged Well-Controlled cART-Treated HIV-Infected Individuals Than HIV-Uninfected Individuals. *Clin Infect Dis*. 2017. doi:10.1093/cid/cix1075
67. Cysique LA, Brew BJ. Vascular cognitive impairment and HIV-associated neurocognitive disorder: a new paradigm. *J Neurovirol*. 2019;25(5):710-721. doi:10.1007/s13365-018-0706-5
68. McIntosh EC, Tureson K, Rotblatt LJ, Singer EJ, Thames AD. HIV, vascular risk factors, and cognition in the combination antiretroviral therapy era: A systematic review and meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2021;27(4):365-381. doi:10.1017/S1355617720001022
69. Grant I, Franklin DR, Deutsch R, et al. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*. 2014;82(23):2055-2062. doi:10.1212/WNL.0000000000000492
70. Rourke SB, Bekele T, Rachlis A, et al. Asymptomatic neurocognitive impairment is a risk for symptomatic decline over a 3-year study period. *AIDS*. 2021;35(1):63-72. doi:10.1097/QAD.0000000000002709
71. Resnick L, Berger JR, Shapshak P, Tourtellotte WW. Early penetration of the blood-brain-barrier by HIV. *Neurology*. 1988;38(1):9-14. doi:10.1212/wnl.38.1.9
72. Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, et al. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis*. 2012;206(2):275-282. doi:10.1093/infdis/jis326
73. Sillman B, Woldstad C, Mcmillan J, Gendelman HE. Neuropathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Handb Clin Neurol*. 2018;152:21-40. doi:10.1016/B978-0-444-63849-6.00003-7
74. Peluso R, Haase A, Stowring L, Edwards M, Ventura P. A Trojan Horse mechanism for the spread of visna virus in monocytes. *Virology*. 1985;147(1):231-236. doi:10.1016/0042-6822(85)90246-6
75. Haase AT. Pathogenesis of lentivirus infections. *Nature*. 1986;322(6075):130-136. doi:10.1038/322130a0

76. Zayyad Z, Spudich S. Neuropathogenesis of HIV: from initial neuroinvasion to HIV-associated neurocognitive disorder (HAND). *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015;12(1):16-24. doi:10.1007/s11904-014-0255-3
77. Schnell G, Joseph S, Spudich S, Price RW, Swanstrom R. HIV-1 replication in the central nervous system occurs in two distinct cell types. Cullen BR, ed. *PLoS Pathog.* 2011;7(10):e1002286. doi:10.1371/journal.ppat.1002286
78. Canestri A, Lescure F, Jaureguiberry S, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):773-778. doi:10.1086/650538
79. Peluso MJ, Ferretti F, Peterson J, et al. Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. *AIDS.* 2012;26(14):1765-1774. doi:10.1097/QAD.0b013e328355e6b2
80. Rahimy E, Li F-Y, Hagberg L, et al. Blood-Brain Barrier disruption is initiated during primary HIV infection and not rapidly altered by antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2017;215(7):1132-1140. doi:10.1093/infdis/jix013
81. Calcagno A, Romito A, Atzori C, et al. Blood brain barrier impairment in HIV-positive naïve and effectively treated patients: Immune activation versus astrocytosis. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2017;12(1):187-193. doi:10.1007/s11481-016-9717-2
82. Banks WA, Freed EO, Wolf KM, Robinson SM, Franko M, Kumar VB. Transport of human immunodeficiency virus type 1 pseudoviruses across the blood-brain barrier: role of envelope proteins and adsorptive endocytosis. *J Virol.* 2001;75(10):4681-4691. doi:10.1128/JVI.75.10.4681-4691.2001
83. Dohgu S, Banks WA. Brain pericytes increase the lipopolysaccharide-enhanced transcytosis of HIV-1 free virus across the in vitro blood–brain barrier: evidence for cytokine-mediated pericyte-endothelial cell crosstalk. *Fluids Barriers CNS.* 2013;10(1):23. doi:10.1186/2045-8118-10-23
84. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med.* 2015;212(7):991-999. doi:10.1084/jem.20142290

85. Lamers SL, Rose R, Ndhlovu LC, et al. The meningeal lymphatic system: a route for HIV brain migration? *J Neurovirol.* 2016;22(3):275-281. doi:10.1007/s13365-015-0399-y
86. Mackiewicz M (Mack), Overk C, Achim CL, Masliah E. Pathogenesis of age-related HIV neurodegeneration. *J Neurovirol.* 2019;25(5):622-633. doi:10.1007/s13365-019-00728-z
87. O'Connor EE, Zeffiro TA, Zeffiro TA. Brain structural changes following HIV infection: Meta-analysis. *Am J Neuroradiol.* 2018;39(1):54-62. doi:10.3174/ajnr.A5432
88. Hestad K, McArthur JH, Pan GJD, et al. Regional brain atrophy in HIV-1 infection: association with specific neuropsychological test performance. *Acta Neurol Scand.* 1993;88(2):112-118. doi:10.1111/j.1600-0404.1993.tb04201.x
89. Aylward EH, Henderer JD, McArthur JC, et al. Reduced basal ganglia volume in HIV-1-associated dementia: results from quantitative neuroimaging. *Neurology.* 1993;43(10):2099-2104. doi:10.1212/wnl.43.10.2099
90. Ances BM, Hammoud DA. Neuroimaging of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9(6):545-551. doi:10.1097/COH.0000000000000112
91. Clifford KM, Samboju V, Cobigo Y, et al. Progressive brain atrophy despite persistent viral suppression in HIV patients older than 60 years. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;76(3):289-297. doi:10.1097/QAI.0000000000001489
92. Guha A, Brier MR, Ortega M, Westerhaus E, Nelson B, Ances BM. Topographies of Cortical and Subcortical Volume Loss in HIV and Aging in the cART Era. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;73(4):374-383. doi:10.1097/QAI.0000000000001111
93. Becker JT, Sanders J, Madsen SK, et al. Subcortical brain atrophy persists even in HAART-regulated HIV disease. *Brain Imaging Behav.* 2011;5(2):77-85. doi:10.1007/s11682-011-9113-8
94. Ances BM, Ortega M, Vaida F, Heaps J, Paul R. Independent effects of HIV, aging, and HAART on brain volumetric measures. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59(5):469-477. doi:10.1097/QAI.0b013e318249db17
95. Nir TM, Fouche JP, Ananworanich J, et al. Association of Immunosuppression and Viral Load with Subcortical Brain Volume in an International Sample of People Living with HIV. *JAMA Netw Open.* 2021;4(1). doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.31190

96. Wade BSC, Valcour VG, Wendelken-Riegelhaupt L, et al. Mapping abnormal subcortical brain morphometry in an elderly HIV + cohort. *NeuroImage Clin.* 2015;9:564-573. doi:10.1016/j.nicl.2015.10.006
97. Liu D, Zhao C, Wang W, et al. Altered gray matter volume and functional connectivity in human immunodeficiency virus-infected adults. *Front Neurosci.* 2020;14:601063. doi:10.3389/fnins.2020.601063
98. Tate DF, Sampat M, Harezlak J, et al. Regional areas and widths of the midsagittal corpus callosum among HIV-infected patients on stable antiretroviral therapies. *J Neurovirol.* 2011;17(4):368-379. doi:10.1007/s13365-011-0033-6
99. Zhu T, Zhong J, Hu R, et al. Patterns of white matter injury in HIV infection after partial immune reconstitution: A DTI tract-based spatial statistics study. *J Neurovirol.* 2013;19(1):10-23. doi:10.1007/s13365-012-0135-9
100. Ragin AB, Wu Y, Gao Y, et al. Brain alterations within the first 100 days of HIV infection. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2(1):12-21. doi:10.1002/acn3.136
101. Sanford R, Fernandez Cruz AL, Scott SC, et al. Regionally specific brain volumetric and cortical thickness changes in HIV-infected patients in the HAART Era. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74(5):563-570. doi:10.1097/QAI.0000000000001294
102. Kallianpur KJ, Kirk GR, Sailasuta N, et al. Regional cortical thinning associated with detectable levels of HIV DNA. *Cereb cortex.* 2012;22(9):2065-2075. doi:10.1093/cercor/bhr285
103. Milanini B, Samboju V, Cobigo Y, et al. Longitudinal brain atrophy patterns and neuropsychological performance in older adults with HIV-associated neurocognitive disorder compared with early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2019;82:69-76. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.07.006
104. Wang B, Liu Z, Liu J, Tang Z, Li H, Tian J. Gray and white matter alterations in early HIV-infected patients: Combined voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics. *J Magn Reson Imaging.* 2016;43(6):1474-1483. doi:10.1002/jmri.25100
105. Cao B, Kong X, Kettering C, Yu P, Ragin A. Determinants of HIV-induced brain changes in three different periods of the early clinical course: A data mining analysis. *NeuroImage Clin.* 2015;9:75-82. doi:10.1016/j.nicl.2015.07.012

106. Ragin AB, Du H, Ochs R, et al. Structural brain alterations can be detected early in HIV infection. *Neurology*. 2012;79(24):2328-2334. doi:10.1212/WNL.0b013e318278b5b4
107. Watson C, Busovaca E, Foley JM, et al. White matter hyperintensities correlate to cognition and fiber tract integrity in older adults with HIV. *J Neurovirol*. 2017;23(3):422-429. doi:10.1007/s13365-016-0509-5
108. Su T, Wit FWNM, Caan MWA, et al. White matter hyperintensities in relation to cognition in HIV-infected men with sustained suppressed viral load on combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2016;30(15):2329-2339. doi:10.1097/QAD.0000000000001133
109. Mina Y, Wu T, Hsieh H-C, et al. Association of white matter hyperintensities with HIV status and vascular risk factors. *Neurology*. 2021;96(14):e1823-e1834. doi:10.1212/WNL.00000000000011702
110. Trentalange A, Prochet A, Imperiale D, et al. Cerebral white matter Hyperintensities in HIV-positive patients. *Brain Imaging Behav*. 2020;14(1):10-18. doi:10.1007/s11682-018-9966-1
111. Robinson-Papp J, Navis A, Dhamoon MS, Clark US, Gutierrez-Contreras J, Morgello S. The use of visual rating scales to quantify brain MRI lesions in patients with HIV infection. *J Neuroimaging*. 2018;28(2):217-224. doi:10.1111/jon.12466
112. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):810-818. doi:10.1016/S1473-3099(15)00056-0
113. CDC. Diagnoses of HIV infection among adults aged 50 years and older in the United States and dependent areas, 2011–2016. *HIV Surveill Suppl Rep*. 2018;23(5). <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>.
114. Negrodo E, Back D, Blanco J-R, et al. Aging in HIV-Infected Subjects: A New Scenario and a New View. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1-9. doi:10.1155/2017/5897298
115. Gabuzda D, Jamieson BD, Collman RG, et al. Pathogenesis of aging and age-related comorbidities in people with HIV: Highlights from the HIV action workshop. *Pathog Immun*. 2020;5(1):143-174. doi:10.20411/pai.v5i1.365
116. Cañizares S, Cherner M, Ellis RJ. HIV and aging: effects on the central nervous system. *Semin Neurol*. 2014;34(1):27-34. doi:10.1055/s-0034-1372340

117. Aung HL, Bloch M, Vincent T, et al. Cognitive ageing is premature among a community sample of optimally treated people living with HIV. *HIV Med.* 2021;22(3):151-164. doi:10.1111/hiv.12980
118. Ding Y, Lin H, Shen W, Wu Q, Gao M, He N. Interaction Effects between HIV and Aging on Selective Neurocognitive Impairment. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2017;12(4):661-669. doi:10.1007/s11481-017-9748-3
119. Sacktor N, Skolasky RL, Cox C, et al. Longitudinal psychomotor speed performance in human immunodeficiency virus-seropositive individuals: impact of age and serostatus. *J Neurovirol.* 2010;16(5):335-341. doi:10.3109/13550284.2010.504249
120. Aung HL, Aghvinian M, Gouse H, et al. Is there any evidence of premature, accentuated and accelerated aging effects on neurocognition in people living with HIV? A Systematic review. *AIDS Behav.* 2021;25(3):917-960. doi:10.1007/s10461-020-03053-3
121. Yang CC, Chien WC, Chung CH, et al. No association between human immunodeficiency virus infections and dementia: A nationwide cohort study in Taiwan. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:3155-3166. doi:10.2147/NDT.S225584
122. Lam JO, Hou CE, Hojilla JC, et al. Comparison of dementia risk after age 50 between individuals with and without HIV infection. *AIDS.* 2021;35(5):821-828. doi:10.1097/QAD.0000000000002806
123. Bobrow K, Xia F, Hoang T, Valcour V, Yaffe K. HIV and risk of dementia in older veterans. *AIDS.* 2020;34(11):1673-1679. doi:10.1097/QAD.0000000000002597
124. Tozzi V, Balestra P, Murri R, et al. Neurocognitive impairment influences quality of life in HIV-infected patients receiving HAART. *Int J STD AIDS.* 2004;15(4):254-259. doi:10.1258/095646204773557794
125. Tozzi V, Balestra P, Galgani S, et al. Neurocognitive performance and quality of life in patients with HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2003;19(8):643-652. doi:10.1089/088922203322280856
126. Jones JD, Kuhn T, Levine A, et al. Changes in cognition precede changes in HRQoL among HIV+ males: Longitudinal analysis of the multicenter AIDS cohort study. *Neuropsychology.* 2019;33(3):370-378. doi:10.1037/neu0000530

127. Banerjee N, McIntosh RC, Ironson G. Impaired neurocognitive performance and mortality in HIV: Assessing the prognostic value of the HIV-Dementia Scale. *AIDS Behav.* 2019;23(12):3482-3492. doi:10.1007/s10461-019-02423-w
128. Patel S, Parikh NU, Aalinkeel R, et al. United States national trends in mortality, length of stay (LOS) and associated costs of cognitive ompairment in HIV population from 2005 to 2014. *AIDS Behav.* 2018;22(10):3198-3208. doi:10.1007/s10461-018-2128-z
129. Vivithanaporn P, Heo G, Gamble J, et al. Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival: a population-based study. *Neurology.* 2010;75(13):1150-1158. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f4d5bb
130. Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, et al. An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection. *Arch Neurol.* 2007;64(1):97-102. doi:10.1001/archneur.64.1.97
131. Mayeux R, Stern Y, Tang M-X, et al. Mortality risks in gay men with human immunodeficiency virus infection and cognitive impairment. *Neurology.* 1993;43(1 Part 1):176-176. doi:10.1212/WNL.43.1_Part_1.176
132. Ellis RJ, Deutsch R, Heaton RK, et al. Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. *Arch Neurol.* 1997;54(4):416-424. doi:10.1001/archneur.1997.00550160054016
133. Tozzi V, Balestra P, Serraino D, et al. Neurocognitive Impairment and Survival in a Cohort of HIV-Infected Patients Treated with HAART. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2005;21(8):706-713. doi:10.1089/aid.2005.21.706
134. Lescure F-X, Omland LH, Engsig FN, et al. Incidence and impact on mortality of severe neurocognitive disorders in persons with and without HIV infection: a Danish nationwide cohort study. *Clin Infect Dis.* 2011;52(2):235-243. doi:10.1093/cid/ciq041
135. Naveed Z, Fox HS, Wichman CS, et al. Neurocognitive status and risk of mortality among people living with human immunodeficiency virus: an 18-year retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2021;11(1):3738. doi:10.1038/s41598-021-83131-1

136. Heaton RK, Marcotte TD, Mindt MR, et al. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10(3):317-331. doi:10.1017/S1355617704102130
137. Gorman AA, Foley JM, Ettenhofer ML, Hinkin CH, van Gorp WG. Functional consequences of HIV-associated neuropsychological impairment. *Neuropsychol Rev.* 2009;19(2):186-203. doi:10.1007/s11065-009-9095-0
138. Kordovski VM, Tierney SM, Woods SP. Conceptualizing and assessing everyday functioning in the context of HIV-associated neurocognitive disorders. *Curr Top Behav Neurosci.* January 2019. doi:10.1007/7854_2018_78
139. Avci G, Sheppard DP, Tierney SM, Kordovski VM, Sullivan KL, Woods SP. A systematic review of prospective memory in HIV disease: from the laboratory to daily life. *Clin Neuropsychol.* 2018;32(5):858-890. doi:10.1080/13854046.2017.1373860
140. Gandhi NS, Skolasky RL, Peters KB, et al. A comparison of performance-based measures of function in HIV-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirool.* 2011;17(2):159-165. doi:10.1007/s13365-011-0023-8
141. Thames AD, Arentoft A, Rivera-Mindt M, Hinkin CH. Functional disability in medication management and driving among individuals with HIV: A 1-year follow-up study. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2013;35(1):49-58. doi:10.1080/13803395.2012.747596
142. Sheppard DP, Woods SP, Verduzco M, HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. Construct validity of the UCSD performance-based skills assessment-brief version (UPSA-B) in HIV disease. *Appl Neuropsychol Adult.* 2017;25(6):543-554. doi:10.1080/23279095.2017.1341888
143. Moore RC, Paolillo EW, Heaton A, Fazeli PL, Jeste D V., Moore DJ. Clinical utility of the UCSD Performance-Based Skills Assessment-Brief (UPSA-B) in adults living with HIV: Associations with neuropsychological impairment and patient-reported everyday functioning difficulties. Cysique LA, ed. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183614. doi:10.1371/journal.pone.0183614
144. Scott JC, Woods SP, Vigil O, et al. A neuropsychological investigation of multitasking in HIV infection: implications for everyday functioning. *Neuropsychology.* 2011;25(4):511-519. doi:10.1037/a0022491

145. Reger MA, Welsh RK, Watson GS, Cholerton B, Baker LD, Craft S. The relationship between neuropsychological functioning and driving ability in dementia: a meta-analysis. *Neuropsychology*. 2004;18(1):85-93. doi:10.1037/0894-4105.18.1.85
146. Hird MA, Egeto P, Fischer CE, Naglie G, Schweizer TA, Pachana N. A Systematic Review and Meta-Analysis of On-Road Simulator and Cognitive Driving Assessment in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimer's Dis*. 2016;53(2):713-729. doi:10.3233/JAD-160276
147. Jacobs M, Hart EP, Roos RAC. Driving with a neurodegenerative disorder: an overview of the current literature. *J Neurol*. 2017;264(8):1678-1696. doi:10.1007/s00415-017-8489-9
148. Marcotte TD, Heaton RK, Wolfson T, et al. The impact of HIV-related neuropsychological dysfunction on driving behavior. *J Int Neuropsychol Soc*. 1999;5(7):579-592. doi:10.1017/S1355617799577011
149. Marcotte TD, Lazzaretto D, Scott JC, et al. Visual attention deficits are associated with driving accidents in cognitively-impaired HIV-infected individuals. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28(1):13-28. doi:10.1080/13803390490918048
150. Marcotte TD, Wolfson T, Rosenthal TJ, et al. A multimodal assessment of driving performance in HIV infection. *Neurology*. 2004;63(8):1417-1422. doi:10.1212/01.wnl.0000141920.33580.5d
151. Foley JM, Gooding AL, Thames AD, et al. Visuospatial and attentional abilities predict driving simulator performance among older HIV-infected adults. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2013;28(2):185-194. doi:10.1177/1533317512473192
152. Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman DD, Bozzette SA. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;23(5):386-395. doi:10.1097/00126334-200004150-00005
153. Casado JL, Sabido R, Perez-Elías MJ, et al. Percentage of adherence correlates with the risk of protease inhibitor (PI) treatment failure in HIV-infected patients. *Antivir Ther*. 1999;4(3):157-161. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12731755>.

154. Perno CF, Cozzi-Lepri A, Balotta C, et al. Low prevalence of primary mutations associated with drug resistance in antiviral-naive patients at therapy initiation. *AIDS*. 2002;16(4):619-624. doi:10.1097/00002030-200203080-00014
155. Biset Ayalew M. Mortality and its predictors among HIV infected patients taking antiretroviral treatment in Ethiopia: A systematic review. *AIDS Res Treat*. 2017;2017:1-10. doi:10.1155/2017/5415298
156. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000;133(1):21-30. doi:10.7326/0003-4819-133-1-200007040-00004
157. Chesney M. Adherence to HAART regimens. *AIDS Patient Care STDS*. 2003;17(4):169-177. doi:10.1089/108729103321619773
158. Bangsberg DR, Kroetz DL, Deeks SG. Adherence-resistance relationships to combination HIV antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2007;4(2):65-72. doi:10.1007/s11904-007-0010-0
159. Ortego C, Huedo-Medina TB, Vejo J, Llorca FJ. Adherence to highly active antiretroviral therapy in Spain. A meta-analysis. *Gac Sanit*. 2011;25(4):282-289. doi:10.1016/j.gaceta.2010.10.016
160. Andrade ASA, Deutsch R, A Celano S, et al. Relationships among neurocognitive status, medication adherence measured by pharmacy refill records, and virologic suppression in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(3):282-292. doi:10.1097/QAI.0b013e31827ed678
161. Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula RS, et al. Medication adherence among HIV+ adults: Effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology*. 2002;59(12):1944-1950. doi:10.1212/01.WNL.0000038347.48137.67
162. Thames AD, Kim MS, Becker BW, et al. Medication and finance management among HIV-infected adults: the impact of age and cognition. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33(2):200-209. doi:10.1080/13803395.2010.499357

163. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, et al. Medication adherence in HIV-infected adults: Effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. In: *AIDS*. Vol 18. ; 2004. doi:10.1097/00002030-200406002-00003
164. Patton DE, Woods SP, Franklin D, et al. Relationship of Medication Management Test-Revised (MMT-R) performance to neuropsychological functioning and antiretroviral adherence in adults with HIV. *AIDS Behav*. 2012;16(8):2286-2296. doi:10.1007/s10461-012-0237-7
165. Becker BW, Thames AD, Woo E, Castellon SA, Hinkin CH. Longitudinal change in cognitive function and medication adherence in HIV-infected adults. *AIDS Behav*. 2011;15(8):1888-1894. doi:10.1007/s10461-011-9924-z
166. Ettenhofer ML, Foley J, Castellon SA, Hinkin CH. Reciprocal prediction of medication adherence and neurocognition in HIV/AIDS. *Neurology*. 2010;74(15):1217-1222. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d8c1ca
167. Ezeabogu I, Copenhaver MM, Potrepka J. The influence of neurocognitive impairment on HIV treatment outcomes among drug-involved people living with HIV/AIDS. *AIDS Care*. 2012;24(3):386-393. doi:10.1080/09540121.2011.608794
168. Panos SE, Del Re AC, Thames AD, et al. The impact of neurobehavioral features on medication adherence in HIV: Evidence from longitudinal models. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*. 2014;26(1):79-86. doi:10.1080/09540121.2013.802275
169. Woods SP, Dawson MS, Weber E, et al. Timing is everything: Antiretroviral nonadherence is associated with impairment in time-based prospective memory. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15(1):42-52. doi:10.1017/S1355617708090012
170. Woods SP, Iudicello JE, Moran LM, Carey CL, Dawson MS, Grant I. HIV-associated prospective memory impairment increases risk of dependence in everyday functioning. *Neuropsychology*. 2008;22(1):110-117. doi:10.1037/0894-4105.22.1.110
171. Dray-Spira R, Persoz A, Boufassa F, et al. Employment loss following HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapies. *Eur J Public Health*. 2006;16(1):89-95. doi:10.1093/eurpub/cki153

172. Peña Longobardo LM, Oliva-Moreno J. Differences in labour participation between people living with HIV and the general population: Results from Spain along the business cycle. Schanzer DL, ed. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195735. doi:10.1371/journal.pone.0195735
173. Annequin M, Lert F, Spire B, Dray-Spira R, and the ANRS-Vespa2 Study Group. Increase in Unemployment over the 2000's: Comparison between People Living with HIV and the French General Population. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165634. doi:10.1371/journal.pone.0165634
174. Groß M, Herr A, Hower M, Kuhlmann A, Mahlich J, Stoll M. Unemployment, health, and education of HIV-infected males in Germany. *Int J Public Health*. 2016;61(5):593-602. doi:10.1007/s00038-015-0750-3
175. Marquine MJ, Flores I, Kamat R, et al. A composite of multisystem injury and neurocognitive impairment in HIV infection: association with everyday functioning. *J Neurovirol*. 2018;24(5):549-556. doi:10.1007/s13365-018-0643-3
176. Heaton RK, Velin RA, McCutchan JA, et al. Neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infection: Implications for employment. *Psychosom Med*. 1994;56(1):8-17. doi:10.1097/00006842-199401000-00001
177. Van Gorp WG, Baerwald JP, Ferrando SJ, McElhiney MC, Rabkin JG. The relationship between employment and neuropsychological impairment in HIV infection. *J Int Neuropsychol Soc*. 1999;5(6):534-539. doi:10.1017/S1355617799566071
178. Van Gorp WG, Rabkin JG, Ferrando SJ, et al. Neuropsychiatric predictors of return to work in HIV/AIDS. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007;13(01):80-89. doi:10.1017/S1355617707070117
179. Rabkin JG, McElhiney M, Ferrando SJ, Van Gorp W, Lin SH. Predictors of Employment of Men with HIV/AIDS: A Longitudinal Study. *Psychosom Med*. 2004;66(1):72-78. doi:10.1097/01.PSY.0000108083.43147.6D
180. 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;56(1):77-84. doi:10.1037/a0022753

181. Cattie JE, Doyle K, Weber E, Grant I, Woods SP. Planning deficits in HIV-associated neurocognitive disorders: Component processes, cognitive correlates, and implications for everyday functioning. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2012;34(9):906-918. doi:10.1080/13803395.2012.692772
182. Chernoff RA, Martin DJ, Schrock DA, Huy MP. Neuropsychological functioning as a predictor of employment activity in a longitudinal study of HIV-infected adults contemplating workforce reentry. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010;16(1):38-48. doi:10.1017/S1355617709990828
183. Weber E, Blackstone K, Iudicello JE, et al. Neurocognitive deficits are associated with unemployment in chronic methamphetamine users. *Drug Alcohol Depend.* 2012;125(1-2):146-153. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.04.002
184. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology.* 2007;69(18):1789-1799. doi:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b
185. Wechsler D. *WAIS III: Escala de Inteligencia de Wechsler Para Adultos-III. Manual Técnico.* Madrid: TEA Ediciones; 1999.
186. Wechsler D. *Wechsler Memory Scale-Third Edition Administration and Scoring Manual.*; 1997.
187. Gronwall DMA. Paced auditory serial addition task: A measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills.* 1977;44(2):367-373. doi:10.2466/pms.1977.44.2.367
188. Lewis R. Professional user's guide for the Digit Vigilance Test. 1995.
189. Smith A. Test de Símbolos y Dígitos (SDMT). In: Madrid: TEA Ediciones; 2002.
190. Reitan, RM and Wolfson D. *The Halstead-Reitan Extended Neuropsychological Test Battery.* Tucson, AZ: Neuropsychology Press; 1985.
191. D'Elia LF, Satz P, Uchiyama CL, White T. Color Trail Test. *Test.* 2003:554-557.
192. Golden C. *Stroop. Test de Colores y Palabras.* Madrid: TEA Ediciones; 2001.

193. Miller E. *California Computerized Assessment Battery (CalCAP) Manual*. Los Angeles: Norland Software; 1990.
194. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, et al. *Wisconsin Card Sorting Test (WCST) Manual. Revised and Expanded*. Psychological. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources Inc.; 1993.
195. Frearson W, Eysenck HJ. Intelligence, reaction time (RT) and a new “odd-man-out” RT paradigm. *Pers Individ Dif*. 1986;7(6):807-817. doi:10.1016/0191-8869(86)90079-6
196. Goel V, Grafman J. Are the frontal lobes implicated in “planning” functions? Interpreting data from the Tower of Hanoi. *Neuropsychologia*. 1995;33(5):623-642. doi:10.1016/0028-3932(95)90866-p
197. Culbertson WC, Zillmer EA. *Tower of London Drexel University (TOL DX) : Examiner’s Manual*. Tonawanda, NY: Multi-Health Systems.; 1999.
198. Delis D, Kaplan E, Kramer J. *Delis-Kaplan Executive Function System: Examiner’s Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 2001.
199. Benton AL, Hamsher K, Sivan AB. *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City, IA: AJA Associates; 1994.
200. Thurstone L, Thurstone T. *Primary Mental Abilities*. Chicago: Univ. of Chicago Press.; 1938.
201. Kertesz A. *Western Aphasia Battery*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.; 1982.
202. Piatt AL, Fields JA, Paolo AM, Tröster AI. Action (verb naming) fluency as an executive function measure: Convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia*. 1999;37(13):1499-1503. doi:10.1016/S0028-3932(99)00066-4
203. Ruff RM, Light RH, Evans RW. The ruff figural fluency test: A normative study with adults. *Dev Neuropsychol*. 1987;3(1):37-51. doi:10.1080/87565648709540362
204. Delis D, Kramer J, Kaplan E, Ober B. *California Verbal Learning Test-Second Edition (CVLT-II)*. 2000.
205. Rey A. *L’examen Clinique En Psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France,; 1964.

206. Heaton R, Grant I, Matthews C. *Comprehensive Norms for an Expanded Halstead-Reitan Battery: Demographic Corrections, Research Findings, and Clinical Applications*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources Inc.
207. Benedict RHB, Schretlen D, Groninger L, Brandt J. Hopkins verbal learning test - Revised: Normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. *Clin Neuropsychol*. 1998;12(1):43-55. doi:10.1076/clin.12.1.43.1726
208. Buschke H, Fuld PA. Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*. 1974;24(11):1019-1025. doi:10.1212/wnl.24.11.1019
209. Benedich R. *Brief Visuospatial Memory Test - Revised*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources Inc.; 1997.
210. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique (Les problems). *Arch Psychol (Geneve)*. 1941;28:215-285.
211. Osterrieth P. Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory]. *Arch Psychol (Geneve)*. 1944;30:206-356.
212. Tiffin J. *Purdue Pegboard Examiner's Manual*. (London House, ed.). Rosemont, IL; 1968.
213. Arendt G, Hefter H, Elsing C, Strohmeyer G, Freund HJ. Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. *J Neurol*. 1990;237(6):362-368. doi:10.1007/BF00315660
214. Robertson KR, Parsons TD, Sidtis JJ, et al. Timed Gait test: normative data for the assessment of the AIDS dementia complex. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28(7):1053-1064. doi:10.1080/13803390500205684
215. Simioni S, Cavassini M, Annoni J-MMJ-M, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 24(9). doi:10.1097/QAD.0b013e3283354a7b
216. European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society Guidelines Version 10.0 November 2019.

217. Parry S, Zetler S, Kentridge A, Petrak J, Barber T. Simple screening for neurocognitive impairment in routine HIV outpatient care: is it deliverable? *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*. 2017;29(10):1275-1279. doi:10.1080/09540121.2017.1300632
218. Joska JA, Witten J, Thomas KG, et al. A comparison of five brief screening tools for HIV-associated neurocognitive disorders in the USA and South Africa. *AIDS Behav*. 2016;20(8):1621-1631. doi:10.1007/s10461-016-1316-y
219. Trunfio M, Vai D, Montrucchio C, et al. Diagnostic accuracy of new and old cognitive screening tools for HIV-associated neurocognitive disorders. *HIV Med*. 2018;19(7):455-464. doi:10.1111/hiv.12622
220. Metral M, Nadin I, Locatelli I, et al. How helpful are the European AIDS Clinical Society cognitive screening questions in predicting cognitive impairment in an aging, well-treated HIV-positive population? *HIV Med*. 2020;21(5):342-348. doi:10.1111/hiv.12828
221. GeSIDA. Panel de expertos del grupo de estudio del. Documento de consenso sobre el manejo clínico de la comorbilidad neuropsiquiátrica y cognitiva asociada a la infección por VIH-1. https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2021/02/Guia_GESIDA_ManejoClinicoComorbilidad.pdf. Published 2020.
222. Muñoz-Moreno JA, Prats A, Pérez-Álvarez N, et al. A brief and feasible paper-based method to screen for neurocognitive impairment in HIV-infected patients: the NEU screen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(5):585-592. doi:10.1097/QAI.0b013e31829e1408
223. American Academy of Neurology AIDS Task Force. 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;41(6):778-785. doi:10.1212/wnl.41.6.778
224. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995;8(3):273-278. doi:10.1097/00042560-199503010-00008
225. Zipursky AR, Gogolishvili D, Rueda S, et al. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. *AIDS*. 2013;27(15):2385-2401. doi:10.1097/QAD.0b013e328363bf56

226. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, et al. The International HIV Dementia Scale: A new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*. 2005;19(13):1367-1374. doi:10.1097/01.aids.0000180790.77379.3a
227. Rosca EC, Albarqouni L, Simu M. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev*. 2019;29(3):313-327. doi:10.1007/s11065-019-09412-9
228. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
229. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621-1626. doi:10.1212/WNL.55.11.1621
230. Carey CL, Woods SP, Rippeth JD, et al. Initial validation of a screening battery for the detection of HIV-associated cognitive impairment. *Clin Neuropsychol*. 2004;18(2):234-248. doi:10.1080/13854040490501448
231. Moore DJ, Roediger MJPP, Eberly LE, et al. Identification of an abbreviated test battery for detection of HIV-associated neurocognitive impairment in an early-managed HIV-infected cohort. Landay A, ed. *PLoS One*. 2012;7(11):e47310. doi:10.1371/journal.pone.0047310
232. Ellis RJ, Evans SR, Clifford DB, et al. Clinical validation of the NeuroScreen. *J Neurovirol*. 2005;11(6):503-511. doi:10.1080/13550280500384966
233. Cysique LAJJ, 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;21(2):185-194. doi:10.1016/j.acn.2005.07.011
234. Makdissi M, Collie A, Maruff P, et al. Computerised cognitive assessment of concussed Australian Rules footballers. *Br J Sports Med*. 2001;35(5):354-360. doi:10.1136/bjism.35.5.354
235. 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;25(6):351-357. doi:10.1089/apc.2011.0051

236. Saxton J, Morrow L, Eschman A, Archer G, Luther J, Zuccolotto A. Computer assessment of mild cognitive impairment. *Postgrad Med.* 2009;121(2):177-185. doi:10.3810/pgm.2009.03.1990
237. Joly H, Vassallo M, Issaurat M, Fabre R, Pradier C, Lebrun-Frenay C. Validation of a rapid and easy-to-perform screening test for neurocognitive impairment in HIV+ patients. *J Neurol Sci.* 2020;410:116664. doi:10.1016/j.jns.2019.116664
238. Robbins RN, Brown H, Ehlers A, et al. A smartphone app to screen for HIV-related neurocognitive impairment. *J Mob Technol Med.* 2014;3(1):23-26. doi:10.7309/jmtm.3.1.5
239. Robbins RN, Gouse H, Brown HG, et al. A mobile app to screen for neurocognitive impairment: Preliminary validation of neuroscreen among HIV-infected South African adults. *JMIR mHealth uHealth.* 2018;6(1):e5. doi:10.2196/mhealth.9148
240. Gisslén M, Price RW, Nilsson S. The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: Are we overestimating the real prevalence? *BMC Infect Dis.* 2011;11. doi:10.1186/1471-2334-11-356
241. Saloner R, Cysique LA. HIV-associated neurocognitive disorders: A global perspective. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017;23(9-10):860-869. doi:10.1017/S1355617717001102
242. Underwood J, De Francesco D, Leech R, Sabin CA, Winston A. Medicalising normality? Using a simulated dataset to assess the performance of different diagnostic criteria of HIV-associated cognitive impairment. *PLoS One.* 2018;13(4). doi:10.1371/journal.pone.0194760
243. Gao C, Meng J, Xiao X, Wang M, Williams AB, Wang H. Antiretroviral therapy improves neurocognitive impairment in people living with HIV? A meta-analysis. *Int J Nurs Sci.* 2020;7(2):238-247. doi:10.1016/j.ijnss.2020.03.007
244. Joska JA, Gouse H, Paul RH, Stein DJ, Flisher AJ. Does highly active antiretroviral therapy improve neurocognitive function? A systematic review. *J Neurovirol.* 2010;16(2):101-114. doi:10.3109/13550281003682513
245. Cysique LA, Brew BJ. Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/AIDS: a review. *Neuropsychol Rev.* 2009;19(2):169-185. doi:10.1007/s11065-009-9092-3

246. Liner KJ, Ro MJ, Robertson KR. HIV, antiretroviral therapies, and the brain. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010;7(2):85-91. doi:10.1007/s11904-010-0042-8
247. Lanman T, Letendre S, Ma Q, Bang A, Ellis R. CNS neurotoxicity of antiretrovirals. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021;16(1):130-143. doi:10.1007/s11481-019-09886-7
248. Yuan NY, Kaul M. Beneficial and adverse effects of cART affect neurocognitive function in HIV-1 Infection: Balancing viral suppression against neuronal stress and injury. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021;16(1):90-112. doi:10.1007/s11481-019-09868-9
249. Shah A, Gangwani MR, Chaudhari NS, Glazyrin A, Bhat HK, Kumar A. Neurotoxicity in the post-HAART era: Caution for the antiretroviral therapeutics. *Neurotox Res.* 2016;30(4):677-697. doi:10.1007/s12640-016-9646-0
250. Akay C, Cooper M, Odeleye A, et al. Antiretroviral drugs induce oxidative stress and neuronal damage in the central nervous system. *J Neurovirol.* 2014;20(1):39-53. doi:10.1007/s13365-013-0227-1
251. Ciavatta VT, Bichler EK, Speigel IA, et al. In vitro and ex vivo neurotoxic effects of efavirenz are greater than those of other common antiretrovirals. *Neurochem Res.* 2017;42(11):3220-3232. doi:10.1007/s11064-017-2358-x
252. Ciccarelli N, Fabbiani M, Di Giambenedetto S, et al. Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients. *Neurology.* 2011;76(16):1403-1409. doi:10.1212/WNL.0b013e31821670fb
253. Decloedt EH, Maartens G. Neuronal toxicity of efavirenz: A systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(6):841-846. doi:10.1517/14740338.2013.823396
254. Ma Q, Vaida F, Wong J, et al. Long-term efavirenz use is associated with worse neurocognitive functioning in HIV-infected patients. *J Neurovirol.* 2016;22(2):170-178. doi:10.1007/s13365-015-0382-7
255. Hakkers CS, Hermans AM, van Maarseveen EM, et al. High efavirenz levels but not neurofilament light plasma levels are associated with poor neurocognitive functioning in asymptomatic HIV patients. *J Neurovirol.* 2020;26(4):572-580. doi:10.1007/s13365-020-00860-1

256. Michael HU, Naidoo S, Mensah KB, Ramlall S, Oosthuizen F. The Impact of Antiretroviral Therapy on Neurocognitive Outcomes Among People Living with HIV in Low- and Middle-Income Countries (LMICs): A Systematic Review. *AIDS Behav.* 2021;25(2):492-523. doi:10.1007/s10461-020-03008-8
257. Carroll A, Brew B. HIV-associated neurocognitive disorders: recent advances in pathogenesis, biomarkers, and treatment. *F1000Research.* 2017;6:312. doi:10.12688/f1000research.10651.1
258. Anderson AM, Muñoz-Moreno JA, McClernon DR, et al. Prevalence and correlates of persistent HIV-1 RNA in cerebrospinal fluid during antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2017;215(1):105-113. doi:10.1093/infdis/jiw505
259. Spudich S. HIV and neurocognitive dysfunction. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013;10(3):235-243. doi:10.1007/s11904-013-0171-y
260. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol.* 2008;65(1):65-70. doi:10.1001/archneurol.2007.31
261. Letendre SL, Ellis RJ, Everall I, Ances B, Bharti A, McCutchan JA. Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med.* 2009;17(2):46-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19401607>.
262. Cusini A, Vernazza PL, Yerly S, et al. Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(1):28-35. doi:10.1097/QAI.0b013e318274e2b0
263. Tozzi V, Balestra P, Salvatori MF, 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(1):56-63. doi:10.1097/QAI.0b013e3181af83d6
264. Smurzynski M, Wu K, Letendre S, et al. Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. *AIDS.* 2011;25(3):357-365. doi:10.1097/QAD.0b013e32834171f8

265. Ciccarelli N, Fabbiani M, Colafigli M, et al. Revised central nervous system neuropenetration-effectiveness score is associated with cognitive disorders in HIV-infected patients with controlled plasma viraemia. *Antivir Ther.* 2013;18(2):153-160. doi:10.3851/IMP2560
266. Vassallo M, Fabre R, Durant J, et al. A decreasing CD4/CD8 ratio over time and lower CSF-penetrating antiretroviral regimens are associated with a higher risk of neurocognitive deterioration, independently of viral replication. *J Neurovirol.* 2017;23(2):216-225. doi:10.1007/s13365-016-0490-z
267. Vassallo M, Durant J, Biscay V, et al. Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders? *AIDS.* 2014;28(4):493-501. doi:10.1097/QAD.000000000000096
268. Carvalhal A, Gill MJ, Letendre SL, et al. Central nervous system penetration effectiveness of antiretroviral drugs and neuropsychological impairment in the Ontario HIV Treatment Network Cohort Study. *J Neurovirol.* 2016;22(3):349-357. doi:10.1007/s13365-015-0404-5
269. Force G, Ghout I, Ropers J, et al. Improvement of HIV-associated neurocognitive disorders after antiretroviral therapy intensification: The Neuro+3 study. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(3):743-752. doi:10.1093/jac/dkaa473
270. Baker LM, Paul RH, Heaps-Woodruff JM, et al. The effect of central nervous system penetration effectiveness of highly active antiretroviral therapy on neuropsychological performance and neuroimaging in HIV Infected individuals. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015;10(3):487-492. doi:10.1007/s11481-015-9610-4
271. Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS.* 2009;23(11):1359-1366. doi:10.1097/QAD.0b013e32832c4152
272. Caniglia EC, Cain LE, Justice A, et al. Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions. *Neurology.* 2014;83(2):134-141. doi:10.1212/WNL.0000000000000564
273. Santos GMA, Locatelli I, Métral M, et al. Cross-sectional and cumulative longitudinal central nervous system penetration effectiveness scores are not associated with neurocognitive impairment in a well treated aging human immunodeficiency virus-positive population in Switzerland. *Open forum Infect Dis.* 2019;6(7):ofz277. doi:10.1093/ofid/ofz277

274. Ferrara M, Bumpus NN, Ma Q, et al. Antiretroviral drug concentrations in brain tissue of adult decedents. *AIDS*. 2020;Publish Ah. doi:10.1097/QAD.0000000000002628
275. Mind Exchange Working Group. Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clin Infect Dis*. 2013;56(7):1004-1017. doi:10.1093/cid/cis975
276. Roche M, Salimi H, Duncan R, et al. A common mechanism of clinical HIV-1 resistance to the CCR5 antagonist maraviroc despite divergent resistance levels and lack of common gp120 resistance mutations. *Retrovirology*. 2013;10(1):43. doi:10.1186/1742-4690-10-43
277. Gray L, Roche M, Churchill MJ, et al. Tissue-specific sequence alterations in the human immunodeficiency virus type 1 envelope favoring CCR5 usage contribute to persistence of dual-tropic virus in the brain. *J Virol*. 2009;83(11):5430-5441. doi:10.1128/JVI.02648-08
278. Lisi L, Tramutola A, De Luca A, Navarra P, Dello Russo C. Modulatory effects of the CCR5 antagonist maraviroc on microglial pro-inflammatory activation elicited by gp120. *J Neurochem*. 2012;120(1):106-114. doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07549.x
279. Yilmaz A, Watson V, Else L, Gisslèn M. Cerebrospinal fluid maraviroc concentrations in HIV-1 infected patients. *AIDS*. 2009;23(18):2537-2540. doi:10.1097/QAD.0b013e328333ae0e
280. Tiraboschi JM, Niubo J, Curto J, Podzamczar D. Maraviroc concentrations in cerebrospinal fluid in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(5):606-609. doi:10.1097/QAI.0b013e3181ef70fe
281. Martin-Blondel G, Brassat D, Bauer J, Lassmann H, Liblau RS. CCR5 blockade for neuroinflammatory diseases-beyond control of HIV. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(2):95-105. doi:10.1038/nrneurol.2015.248
282. Melica G, Canestri A, Peytavin G, et al. Maraviroc-containing regimen suppresses HIV replication in the cerebrospinal fluid of patients with neurological symptoms. *AIDS*. 2010;24(13):2130-2133. doi:10.1097/QAD.0b013e32833c9353
283. Barber TJ, Imaz A, Boffito M, et al. CSF inflammatory markers and neurocognitive function after addition of maraviroc to monotherapy darunavir/ritonavir in stable HIV patients: the CINAMMON study. *J Neurovirol*. 2018;24(1):98-105. doi:10.1007/s13365-017-0600-6

284. Gates TM, Cysique LA, Siefried KJ, Chaganti J, Moffat KJ, Brew BJ. Maraviroc-intensified combined antiretroviral therapy improves cognition in virally suppressed HIV-associated neurocognitive disorder. *AIDS*. 2016;30(4):591-600. doi:10.1097/QAD.0000000000000951
285. Tiraboschi J, Muñoz-Moreno J, Puertas M, et al. Viral and inflammatory markers in cerebrospinal fluid of patients with HIV-1-associated neurocognitive impairment during antiretroviral treatment switch. *HIV Med*. 2015;16(6):388-392. doi:10.1111/hiv.12243
286. Ndhlovu LC, Umaki T, Chew GM, et al. Treatment intensification with maraviroc (CCR5 antagonist) leads to declines in CD16-expressing monocytes in cART-suppressed chronic HIV-infected subjects and is associated with improvements in neurocognitive test performance: implications for HIV-associa. *J Neurovirol*. 2014;20(6):571-582. doi:10.1007/s13365-014-0279-x
287. Robertson KR, Miyahara S, Lee A, et al. Neurocognition with maraviroc compared with tenofovir in HIV. *AIDS*. 2016;30(15):2315-2321. doi:10.1097/QAD.0000000000001189
288. Valcour VG, Spudich SS, Sailasuta N, et al. Neurological response to cART vs. cART plus integrase inhibitor and CCR5 antagonist initiated during acute HIV. Jacobs JM, ed. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142600. doi:10.1371/journal.pone.0142600
289. Sailasuta N, Ross W, Ananworanich J, et al. Change in brain magnetic resonance spectroscopy after treatment during acute HIV infection. Ahuja SK, ed. *PLoS One*. 2012;7(11):e49272. doi:10.1371/journal.pone.0049272
290. Peluso MJ, Valcour V, Phanuphak N, et al. Immediate initiation of cART is associated with lower levels of cerebrospinal fluid YKL-40, a marker of microglial activation, in HIV-1 infection. *AIDS*. 2017;31(2):247-252. doi:10.1097/QAD.0000000000001314
291. Peluso MJ, Valcour V, Ananworanich J, et al. Absence of cerebrospinal fluid signs of neuronal injury before and after immediate antiretroviral therapy in acute HIV infection. *J Infect Dis*. 2015;212(11):1759-1767. doi:10.1093/infdis/jiv296
292. Oliveira MF, Chaillon A, Nakazawa M, et al. Early antiretroviral therapy is associated with lower HIV DNA molecular diversity and lower inflammation in cerebrospinal fluid but does not prevent the establishment of compartmentalized HIV DNA populations. Douek DC, ed. *PLoS Pathog*. 2017;13(1):e1006112. doi:10.1371/journal.ppat.1006112

293. D'Antoni ML, Byron MM, Chan P, et al. Normalization of soluble CD163 levels after institution of antiretroviral therapy during acute HIV infection tracks with fewer neurological abnormalities. *J Infect Dis.* 2018;218(9):1453-1463. doi:10.1093/infdis/jiy337
294. Hellmuth J, Slike BM, Sacdalan C, et al. Very early initiation of antiretroviral therapy during acute HIV infection is associated with normalized levels of immune activation markers in cerebrospinal fluid but not in plasma. *J Infect Dis.* 2019;220(12):1885-1891. doi:10.1093/infdis/jiz030
295. Young AC, Yiannoutsos CT, Hegde M, et al. Cerebral metabolite changes prior to and after antiretroviral therapy in primary HIV infection. *Neurology.* 2014;83(18):1592-1600. doi:10.1212/WNL.0000000000000932
296. Sanford R, Ances BM, Meyerhoff DJ, et al. Longitudinal trajectories of brain volume and cortical thickness in treated and untreated primary human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2018;67(11):1697-1704. doi:10.1093/cid/ciy362
297. Wright EJ, Grund B, Robertson KR, et al. No neurocognitive advantage for immediate antiretroviral treatment in adults with greater than 500 CD4+ T-cell counts. *AIDS.* 2018;32(8):985-997. doi:10.1097/QAD.0000000000001778
298. de Paula HHS, Ferreira ACG, Caetano DG, et al. Reduction of inflammation and T cell activation after 6 months of cART initiation during acute, but not in early chronic HIV-1 infection. *Retrovirology.* 2018;15(1):76. doi:10.1186/s12977-018-0458-6
299. McGuire JL, Barrett JS, Vezina HE, Spitsin S, Douglas SD. Adjuvant therapies for HIV-associated neurocognitive disorders. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(11):938-952. doi:10.1002/acn3.131
300. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of deprenyl and thioctic acid in human immunodeficiency virus-associated cognitive impairment. Dana Consortium on the Therapy of HIV Dementia and Related Cognitive Disorders. *Neurology.* 1998;50(3):645-651. doi:10.1212/wnl.50.3.645
301. Chen S, Wu H, Klebe D, Hong Y, Zhang J. Valproic Acid: A New Candidate of Therapeutic Application for the Acute Central Nervous System Injuries. *Neurochem Res.* 2014;39(9):1621-1633. doi:10.1007/s11064-014-1241-2

302. Schifitto G, Peterson DR, Zhong J, et al. Valproic acid adjunctive therapy for HIV-associated cognitive impairment: A first report. *Neurology*. 2006;66(6):919-921. doi:10.1212/01.wnl.0000204294.28189.03
303. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Valproic acid is associated with cognitive decline in HIV-infected individuals: a clinical observational study. *BMC Neurol*. 2006;6:42. doi:10.1186/1471-2377-6-42
304. Bjugstad KB, Flitter WD, Garland WA, Philpot RM, Kirstein CL, Arendash GW. CPI-1189 prevents apoptosis and reduces glial fibrillary acidic protein immunostaining in a TNF-alpha infusion model for AIDS dementia complex. *J Neurovirol*. 2000;6(6):478-491. doi:10.3109/13550280009091948
305. Clifford DB, McArthur JC, Schifitto G, et al. A randomized clinical trial of CPI-1189 for HIV-associated cognitive-motor impairment. *Neurology*. 2002;59(10):1568-1573. doi:10.1212/01.wnl.0000034177.47015.da
306. Meulendyke KA, Queen SE, Engle EL, et al. Combination fluconazole/paroxetine treatment is neuroprotective despite ongoing neuroinflammation and viral replication in an SIV model of HIV neurological disease. *J Neurovirol*. 2014;20(6):591-602. doi:10.1007/s13365-014-0283-1
307. Sacktor N, Skolasky RL, Moxley R, et al. Paroxetine and fluconazole therapy for HIV-associated neurocognitive impairment: results from a double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurovirol*. 2018;24(1):16-27. doi:10.1007/s13365-017-0587-z
308. Gelbard HA, Nottet HS, Swindells S, et al. Platelet-activating factor: a candidate human immunodeficiency virus type 1-induced neurotoxin. *J Virol*. 1994;68(7):4628-4635. doi:10.1128/jvi.68.7.4628-4635.1994
309. Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I, Demopoulos CA. Forty years since the structural elucidation of platelet-activating factor (PAF): Historical, current, and future research perspectives. *Molecules*. 2019;24(23). doi:10.3390/molecules24234414
310. Schifitto G, Sacktor N, Marder K, et al. Randomized trial of the platelet-activating factor antagonist lexipafant in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology*. 1999;53(2):391-396. doi:10.1212/wnl.53.2.391

311. Quiroz JA, MacHado-Vieira R, Zarate CA, Manji HK. Novel insights into lithium's mechanism of action: Neurotrophic and neuroprotective effects. *Neuropsychobiology*. 2010;62(1):50-60. doi:10.1159/000314310
312. Hajek T, W. Weiner M. Neuroprotective Effects of Lithium in Human Brain? Food for Thought. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13(8):862-872. doi:10.2174/1567205013666160219112712
313. Everall IP, Bell C, Mallory M, et al. Lithium ameliorates HIV-gp120-mediated neurotoxicity. *Mol Cell Neurosci*. 2002;21(3):493-501. doi:10.1006/mcne.2002.1196
314. Maggirwar SB, Tong N, Ramirez S, Gelbard HA, Dewhurst S. HIV-1 Tat-mediated activation of glycogen synthase kinase-3 β contributes to Tat-mediated neurotoxicity. *J Neurochem*. 1999;73(2):578-586. doi:10.1046/j.1471-4159.1999.0730578.x
315. Letendre SL, Woods SP, Ellis RJ, et al. Lithium improves HIV-associated neurocognitive impairment. *AIDS*. 2006;20(14):1885-1888. doi:10.1097/01.aids.0000244208.49123.1b
316. Schifitto G, Zhong J, Gill D, et al. Lithium therapy for human immunodeficiency virus type 1-associated neurocognitive impairment. *J Neurovirol*. 2009;15(2):176-186. doi:10.1080/13550280902758973
317. Tivarus ME, Pester B, Schmidt C, et al. Are structural changes induced by lithium in the HIV brain accompanied by changes in functional connectivity? *PLoS One*. 2015;10(10). doi:10.1371/journal.pone.0139118
318. Decloedt EH, Freeman C, Howells F, et al. Moderate to severe HIV-associated neurocognitive impairment: A randomized placebo-controlled trial of lithium. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(46):e5401. doi:10.1097/MD.0000000000005401
319. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(10):969-977. doi:10.1016/S1474-4422(10)70194-0
320. Olivares D, K. Deshpande V, Shi Y, et al. N-Methyl D-Aspartate (NMDA) Receptor Antagonists and Memantine Treatment for Alzheimer's Disease, Vascular Dementia and Parkinson's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2013;9(6):746-758. doi:10.2174/156720512801322564

321. Schifitto G, Navia BA, Yiannoutsos CT, et al. Memantine and HIV-associated cognitive impairment: a neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS*. 2007;21(14):1877-1886. doi:10.1097/QAD.0b013e32813384e8
322. Zhao Y, Navia BA, Marra CM, et al. Memantine for AIDS dementia complex: Open-label report of actg 301. *HIV Clin Trials*. 2010;11(1):59-67. doi:10.1310/hct1101-59
323. Wenthur CJ. Classics in chemical neuroscience: Methylphenidate. *ACS Chem Neurosci*. 2016;7(8):1030-1040. doi:10.1021/acschemneuro.6b00199
324. Wang G-J, Chang L, Volkow ND, et al. Decreased brain dopaminergic transporters in HIV-associated dementia patients. *Brain*. 2004;127(Pt 11):2452-2458. doi:10.1093/brain/awh269
325. Chang L, Wang G-J, Volkow ND, et al. Decreased brain dopamine transporters are related to cognitive deficits in HIV patients with or without cocaine abuse. *Neuroimage*. 2008;42(2):869-878. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.05.011
326. Zhu J, Ananthan S, Zhan CG. The role of human dopamine transporter in NeuroAIDS. *Pharmacol Ther*. 2018;183:78-89. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.10.007
327. Van Dyck CH, McMahon TJ, Rosen MI, et al. Sustained-release methylphenidate for cognitive impairment in HIV-1-infected drug abusers: A pilot study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997;9(1):29-36. doi:10.1176/jnp.9.1.29
328. Hinkin CH, Castellon SA, Hardy DJ, Farinpour R, Newton T, Singer E. Methylphenidate improves HIV-1-associated cognitive slowing. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13(2):248-254. doi:10.1176/jnp.13.2.248
329. Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Gálvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic. *Br J Pharmacol*. 2013;169(2):337-352. doi:10.1111/bph.12139
330. Nakasujja N, Miyahara S, Evans S, et al. Randomized trial of minocycline in the treatment of HIV-associated cognitive impairment. *Neurology*. 2013;80(2):196-202. doi:10.1212/WNL.0b013e31827b9121
331. Sacktor N, Miyahara S, Evans S, et al. Impact of minocycline on cerebrospinal fluid markers of oxidative stress, neuronal injury, and inflammation in HIV-seropositive individuals with cognitive impairment. *J Neurovirol*. 2014;20(6):620-626. doi:10.1007/s13365-014-0292-0

332. Birks J, López-Arrieta J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3). doi:10.1002/14651858.cd000147
333. Dorhout Mees SM, Rinkel GJE, Feigin VL, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane database Syst Rev.* 2007;2007(3):CD000277. doi:10.1002/14651858.CD000277.pub3
334. Barker FG, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: A metaanalysis. *J Neurosurg.* 1996;84(3):405-414. doi:10.3171/jns.1996.84.3.0405
335. Navia BA, Dafni U, Simpson D, et al. A phase I/II trial of nimodipine for HIV-related neurologic complications. *Neurology.* 1998;51(1):221-228. doi:10.1212/WNL.51.1.221
336. Galgani S, Balestra P, Narciso P, et al. Nimodipine plus zidovudine versus zidovudine alone in the treatment of HIV-1-associated cognitive deficits. *AIDS.* 1997;11(12):1520-1521.
337. Mori T, Kawamata T, Katayama Y, et al. Antioxidant, OPC-14117, attenuates edema formation, and subsequent tissue damage following cortical contusion in rats. *Acta Neurochir Suppl.* 1998;71(SUPPL. 71):120-122. doi:10.1007/978-3-7091-6475-4_36
338. The Dana Consortium on the Therapy of HIV Dementia and Related Cognitive Disorders. Safety and tolerability of the antioxidant OPC-14117 in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology.* 1997;49(1):142-146. doi:10.1212/WNL.49.1.142
339. Nath S, Bachani M, Harshavardhana D, Steiner JP. Catechins protect neurons against mitochondrial toxins and HIV proteins via activation of the BDNF pathway. *J Neurovirol.* 2012;18(6):445-455. doi:10.1007/s13365-012-0122-1
340. Brenneman DE, Buzy JM, Ruff MR, Pert CB. Peptide t sequences prevent neuronal cell death produced by the envelope protein (gp 120) of the human immunodeficiency virus. *Drug Dev Res.* 1988;15(4):361-369. doi:10.1002/ddr.430150403
341. Phipps DJ, MacFadden DK. Inhibition of tumour necrosis factor- α explains inhibition of HIV replication by peptide T [1]. *AIDS.* 1996;10(8):919-920. doi:10.1097/00002030-199607000-00016

342. Bridge TP, Heseltine PN, Parker ES, et al. Results of extended peptide T administration in AIDS and ARC patients. *Psychopharmacol Bull.* 1991;27(3):237-245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1775594>.
343. Heseltine PNR, Goodkin K, Atkinson JH, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of peptide T for HIV- associated cognitive impairment. *Arch Neurol.* 1998;55(1):41-51. doi:10.1001/archneur.55.1.41
344. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9). doi:10.1002/14651858.CD001191.pub4
345. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. Rolinski M, ed. *Cochrane database Syst Rev.* 2012;2012(3):CD006504. doi:10.1002/14651858.CD006504.pub2
346. Nizri E, Irony-Tur-Sinai M, Faranesh N, et al. Suppression of neuroinflammation and immunomodulation by the acetylcholinesterase inhibitor rivastigmine. *J Neuroimmunol.* 2008;203(1):12-22. doi:10.1016/j.jneuroim.2008.06.018
347. Simioni S, Cavassini M, Michel M, et al. Rivastigmine for the treatment of HIV-associated neurocognitive disorders: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study. *19th Conf Retroviruses Opportunistic Infect.* 2012:2012.
348. Perrotta G, Bonnier G, Meskaldji D-E, et al. Rivastigmine decreases brain damage in HIV patients with mild cognitive deficits. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017;4(12):915-920. doi:10.1002/acn3.493
349. Tábi T, Vécsei L, Youdim MB, Riederer P, Szökő É. Selegiline: a molecule with innovative potential. *J Neural Transm.* 2020;127(5):831-842. doi:10.1007/s00702-019-02082-0
350. 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;54(1):233-235. doi:10.1212/wnl.54.1.233
351. Schifitto G, Zhang J, Evans SR, et al. A multicenter trial of selegiline transdermal system for HIV-associated cognitive impairment. *Neurology.* 2007;69(13):1314-1321. doi:10.1212/01.wnl.0000268487.78753.0f

352. Schifitto G, Yiannoutsos CT, Ernst T, et al. Selegiline and oxidative stress in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology*. 2009;73(23):1975-1981. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c51a48
353. Hill NTM, Mowszowski L, Naismith SL, Chadwick VL, Valenzuela M, Lampit A. Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2017;174(4):329-340. doi:10.1176/appi.ajp.2016.16030360
354. Sherman DS, Mauser J, Nuno M, Sherzai D. The efficacy of cognitive intervention in mild cognitive impairment (MCI): a meta-analysis of outcomes on neuropsychological measures. *Neuropsychol Rev*. 2017;27(4):440-484. doi:10.1007/s11065-017-9363-3
355. Sherman DS, Durbin KA, Ross DM. Meta-analysis of memory-focused training and multidomain interventions in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):399-421. doi:10.3233/JAD-200261
356. Yang H-L, Chan P-T, Chang P-C, et al. Memory-focused interventions for people with cognitive disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Int J Nurs Stud*. 2018;78:44-51. doi:10.1016/j.ijnurstu.2017.08.005
357. Leung IHK, Walton CC, Hallock H, Lewis SJG, Valenzuela M, Lampit A. Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2015;85(21):1843-1851. doi:10.1212/WNL.0000000000002145
358. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: Methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry*. 2011;168(5):472-485. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10060855
359. Elliott M, Parente F. Efficacy of memory rehabilitation therapy: A meta-analysis of TBI and stroke cognitive rehabilitation literature. *Brain Inj*. 2014;28(12):1610-1616. doi:10.3109/02699052.2014.934921
360. Cicerone KD, Goldin Y, Ganci K, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: Systematic review of the literature from 2009 through 2014. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019;100(8):1515-1533. doi:10.1016/j.apmr.2019.02.011

361. Zhang H, Huntley J, Bhome R, et al. Effect of computerised cognitive training on cognitive outcomes in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(8). doi:10.1136/bmjopen-2018-027062
362. Vance DE, Fazeli PL, Cheatwood J, Nicholson WC, Morrison SA, Moneyham LD. Computerized cognitive training for the neurocognitive complications of HIV Infection: A systematic review. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2019;30(1):51-72. doi:10.1097/JNC.0000000000000030
363. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;14(4):CD003260. doi:10.1002/14651858.CD003260
364. Chang L, Løhaugen GC, Andres T, et al. Adaptive working memory training improved brain function in human immunodeficiency virus-seropositive patients. *Ann Neurol*. 2017;81(1):17-34. doi:10.1002/ana.24805
365. Ezeamama AE, Sikorskii A, Sankar PR, et al. Computerized cognitive rehabilitation training for Ugandan seniors living with HIV: A validation study. *J Clin Med*. 2020;9(7):2137. doi:10.3390/jcm9072137
366. Frain JA, Chen L. Examining the effectiveness of a cognitive intervention to improve cognitive function in a population of older adults living with HIV: a pilot study. *Ther Adv Infect Dis*. 2018;5(1):19-28. doi:10.1177/2049936117736456
367. Livelli A, Orofino GC, Calcagno A, et al. Evaluation of a cognitive rehabilitation protocol in HIV patients with associated neurocognitive disorders: efficacy and stability over time. *Front Behav Neurosci*. 2015;9(NOVEMBER):306. doi:10.3389/fnbeh.2015.00306
368. Towe SL, Patel P, Meade CS. The acceptability and potential utility of cognitive training to Improve Working Memory in Persons Living With HIV: A Preliminary Randomized Trial. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2017;28(4):633-643. doi:10.1016/j.jana.2017.03.007
369. Vance DE, Fazeli PL, Ross LA, Wadley VG, Ball KK. Speed of processing training with middle-age and older adults with HIV: a pilot study. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2012;23(6):500-510. doi:10.1016/j.jana.2012.01.005

370. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):788-794. doi:10.1016/S1474-4422(14)70136-X
371. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 2015;11(6):718-726. doi:10.1016/j.jalz.2015.05.016
372. Ratey JJ, Loehr JE. The positive impact of physical activity on cognition during adulthood: a review of underlying mechanisms, evidence, and recommendations. *Rev Neurosci.* 2011;22. doi:10.1515/RNS.2011.017
373. Kramer AF, Erickson KI. Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cogn Sci.* 2007;11(8):342-348. doi:10.1016/j.tics.2007.06.009
374. Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, Robertson IH, Walsh C, Brennan S. The impact of exercise on the cognitive functioning of healthy older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2014;16(1):12-31. doi:10.1016/j.arr.2014.05.002
375. Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL, Smee DJ, Rattray B. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018;52(3):154-160. doi:10.1136/bjsports-2016-096587
376. Karssemeijer EGA (Esther.), Aaronson JA (Justine.), Bossers WJ (Willem.), Smits T (Tara), Olde Rikkert MGM (Marcel.), Kessels RPC (Roy). Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2017;40:75-83. doi:10.1016/j.arr.2017.09.003
377. Jia RX, Liang JH, Xu Y, Wang YQ. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: A meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2019;19(1). doi:10.1186/s12877-019-1175-2
378. Du Z, Li Y, Li J, Zhou C, Li F, Yang X. Physical activity can improve cognition in patients with alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging.* 2018;13:1593-1603. doi:10.2147/CIA.S169565

379. Dufour CA, Marquine MJ, Fazeli PL, et al. A longitudinal analysis of the impact of physical activity on neurocognitive functioning among HIV-infected adults. *AIDS Behav.* 2018;22(5):1562-1572. doi:10.1007/s10461-016-1643-z
380. Dufour CA, Marquine MJ, Fazeli PL, et al. Physical exercise is associated with less neurocognitive impairment among HIV-infected adults. *J Neurovirol.* 2013;19(5):410-417. doi:10.1007/s13365-013-0184-8
381. Fazeli PL, Woods SP, Heaton RK, et al. An active lifestyle is associated with better neurocognitive functioning in adults living with HIV infection. *J Neurovirol.* 2014;20(3):233-242. doi:10.1007/s13365-014-0240-z
382. Fazeli PL, Marquine MJ, Dufour C, et al. Physical activity is associated with better neurocognitive and everyday functioning among older adults with HIV disease. *AIDS Behav.* 2015;19(8):1470-1477. doi:10.1007/s10461-015-1024-z
383. Honn VJ, Para MF, Whitacre CC, Bornstein RA. Effect of exercise on neuropsychological performance in asymptomatic HIV infection. *AIDS Behav.* 1999;3(1):67-74. doi:10.1023/A:1025471503738
384. Mapstone M, Hilton TN, Yang H, et al. Poor aerobic fitness may contribute to cognitive decline in HIV-infected older adults. *Aging Dis.* 2013;4(6):311-319. doi:10.14336/AD.2013.0400311
385. Monroe AK, Zhang L, Jacobson LP, et al. The association between physical activity and cognition in men with and without HIV infection. *HIV Med.* 2017;18(8):555-563. doi:10.1111/hiv.12490
386. Ortega M, Baker LM, Vaida F, Paul R, Basco B, Ances BM. Physical activity affects brain integrity in HIV+ individuals. *J Int Neuropsychol Soc.* 2015;21(10):880-889. doi:10.1017/S1355617715000879
387. Quigley A, O'Brien K, Parker R, MacKay-Lyons M. Exercise and cognitive function in people living with HIV: a scoping review. *Disabil Rehabil.* 2019;41(12):1384-1395. doi:10.1080/09638288.2018.1432079

388. McDermott A, Zaporozhan L, McNamara P, et al. The effects of a 16-week aerobic exercise programme on cognitive function in people living with HIV. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*. 2017;29(6):667-674. doi:10.1080/09540121.2016.1263723
389. Quigley A, Brouillette M-J, Gahagan J, O'Brien KK, MacKay-Lyons M. Feasibility and impact of a yoga intervention on cognition, physical function, physical activity, and affective outcomes among people living with HIV: A randomized controlled pilot trial. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2020;19:2325958220935698. doi:10.1177/2325958220935698
390. Kaur N, Aubertin-Leheudre M, Fellows LK, Brouillette MJ, Mayo N. Feasibility and potential benefits of a structured exercise program on cognitive performance in HIV. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*. 2021. doi:10.1080/09540121.2020.1867307
391. McEvoy CT, Leng Y, Peeters GM, Kaup AR, Allen IE, Yaffe K. Interventions involving a major dietary component improve cognitive function in cognitively healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Res*. 2019;66:1-12. doi:10.1016/j.nutres.2019.02.008
392. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, et al. Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(6 SUPPL.). doi:10.1093/ajcn/61.6.1402S
393. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology*. 2013;24(4):479-489. doi:10.1097/EDE.0b013e3182944410
394. van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAMM, van de Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diets are associated with less cognitive decline and a lower risk of alzheimer's disease-a review. *Adv Nutr*. 2019;10(6):1040-1065. doi:10.1093/advances/nmz054
395. Petersson SD, Philippou E. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: A systematic review of the evidence. *Adv Nutr*. 2016;7(5):889-904. doi:10.3945/an.116.012138
396. Radd-Vagenas S, Duffy SL, Naismith SL, Brew BJ, Flood VM, Fiatarone Singh MA. Effect of the Mediterranean diet on cognition and brain morphology and function: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(3):389-404. doi:10.1093/ajcn/nqx070

397. Grammatikopoulou MG, Goulis DG, Gkiouras K, et al. To keto or not to keto? A systematic review of randomized controlled trials assessing the effects of ketogenic therapy on Alzheimer disease. *Adv Nutr.* 2020;11(6):1583-1602. doi:10.1093/advances/nmaa073
398. Morrison SA, Fazeli PL, Gower B, et al. Cognitive effects of a ketogenic diet on neurocognitive impairment in adults aging with HIV: A pilot study. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2020;31(3):312-324. doi:10.1097/JNC.000000000000110
399. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition (WAIS-III)*. Third Edit. San Antonio, TX, USA: Psychological Corporation; 1997.
400. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Beck Depression Inventory: Manual BDI-II*. New York, N.Y.: Psychological Corporation; 1996.
401. Hobkirk AL, Starosta AJ, De Leo JA, et al. Psychometric validation of the BDI-II among HIV-positive CHARTER study participants. *Psychol Assess.* 2015;27(2):457-466. doi:10.1037/pas0000040
402. Wechsler D. Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III). 1997.
403. Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para los test de fluencia verbal. *Neurología.* 2013;28(1):33-40. doi:10.1016/j.nrl.2012.02.010
404. Artiola i Fortuny L, Romo D, Heaton R, Pardee R. *Manual de Normas y Procedimientos Para La Batería Neuropsicológica En Español*. Tucson: M Press; 1999.
405. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-370. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
406. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003;25(4):277-283. doi:10.1016/S0163-8343(03)00043-4
407. Cohen S, Williamson G. Perceived stress in a probability sample of the United States. *Soc Psychol Heal.* 1988;13:31-67. doi:10.1111/j.1559-1816.1983.tb02325.x

408. Remor E. Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Span J Psychol.* 2006;9(1):86-93. doi:10.1017/s1138741600006004
409. Wu AW, Rubin HR, Mathews WC, et al. A health status questionnaire using 30 items from the Medical Outcomes Study. Preliminary validation in persons with early HIV infection. *Med Care.* 1991;29(8):786-798.
410. Ashburner J, Ridgway GR. Symmetric diffeomorphic modeling of longitudinal structural MRI. *Front Neurosci.* 2012;6(FEB):197. doi:10.3389/fnins.2012.00197
411. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage.* 2005;26(3):839-851. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
412. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage.* 2007;38(1):95-113. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
413. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: the SERAD (Self-Reported Adherence) Study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23(10):1166-1175. doi:10.1089/aid.2006.0120
414. Lee JH, Crotty S. HIV vaccinology: 2021 update. *Semin Immunol.* July 2021:101470. doi:10.1016/j.smim.2021.101470
415. Kalidasan V, Theva Das K. Lessons Learned From Failures and Success Stories of HIV Breakthroughs: Are We Getting Closer to an HIV Cure? *Front Microbiol.* 2020;11. doi:10.3389/fmicb.2020.00046
416. Pathai S, Bajillan H, Landay AL, High KP. Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(7):833-842. doi:10.1093/gerona/glt168
417. Nordell AD, McKenna M, Borges AH, et al. Severity of cardiovascular disease outcomes among patients with HIV is related to markers of inflammation and coagulation. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(3):e000844. doi:10.1161/JAHA.114.000844
418. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One.* 2012;7(9). doi:10.1371/journal.pone.0044454

419. Neuhaus J, Jacobs DR, Baker J V, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis.* 2010;201(12):1788-1795. doi:10.1086/652749
420. Armah KA, McGinnis K, Baker J, et al. HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. *Clin Infect Dis.* 2012;55(1):126-136. doi:10.1093/cid/cis406
421. Erlandson KM, Schrack JA, Jankowski CM, Brown TT, Campbell TB. Functional impairment, disability, and frailty in adults aging with HIV-infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014;11(3):279-290. doi:10.1007/s11904-014-0215-y
422. WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations – 2016 update. *World Heal Organ.* 2016.
423. Angus B, Brook G, Awosusi F, et al. BHIVA guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV1 infected individuals (2019 interim update). British HIV Association. <https://www.bhiva.org/monitoring-guidelines>. Published 2016.
424. Sheppard DP, Iudicello JE, Morgan EE, et al. Accelerated and accentuated neurocognitive aging in HIV infection. *J Neurovirol.* 2017;23(3):492-500. doi:10.1007/s13365-017-0523-2
425. Bonnet F, Amieva H, Marquant F, et al. Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? *AIDS.* 2013;27(3):391-400. doi:10.1097/QAD.0b013e32835b1019
426. Morgan EE, Woods SP, Smith C, et al. Lower cognitive reserve among individuals with syndromic HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Behav.* 2012;16(8):2279-2285. doi:10.1007/s10461-012-0229-7
427. Muñoz-Moreno JA, Pérez-Álvarez N, Muñoz-Murillo A, et al. Classification models for neurocognitive impairment in HIV infection based on demographic and clinical variables. *PLoS One.* 2014;9(9):e107625. doi:10.1371/journal.pone.0107625
428. Milanini B, Wendelken LA, Esmaili-Firidouni P, Chartier M, Crouch P-C, Valcour V. The Montreal cognitive assessment to screen for cognitive impairment in HIV patients older than 60 years. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67(1):67-70. doi:10.1097/QAI.0000000000000220

429. Fazeli PL, Casaletto KB, Paolillo E, Moore RC, Moore DJ, the HNRP Group. Screening for neurocognitive impairment in HIV-positive adults aged 50 years and older: Montreal Cognitive Assessment relates to self-reported and clinician-rated everyday functioning. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2017;39(9):842-853. doi:10.1080/13803395.2016.1273319
430. Bougea A, Spantideas N, Galanis P, Gkekas G, Thomaidis T. Optimal treatment of HIV-associated neurocognitive disorders: myths and reality. A critical review. *Ther Adv Infect Dis*. 2019;6:2049936119838228. doi:10.1177/2049936119838228
431. Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, et al. HIV-associated neurocognitive disorder — pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(4):234-248. doi:10.1038/nrneurol.2016.27
432. Prakash A, Hou J, Liu L, Gao Y, Kettering C, Ragin AB. Cognitive function in early HIV infection. *J Neurovirol*. 2017;23(2):273-282. doi:10.1007/s13365-016-0498-4
433. Kore I, Ananworanich J, Valcour V, et al. Neuropsychological impairment in acute HIV and the effect of immediate antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70(4):393-399. doi:10.1097/QAI.0000000000000746
434. Moore DJ, Letendre SL, Morris S, et al. Neurocognitive functioning in acute or early HIV infection. *J Neurovirol*. 2011;17(1):50-57. doi:10.1007/s13365-010-0009-y
435. Hellmuth J, Colby D, Valcour V, et al. Depression and anxiety are common in acute HIV infection and associate with plasma immune activation. *AIDS Behav*. 2017;21(11):3238-3246. doi:10.1007/s10461-017-1788-4
436. Gold JA, Grill M, Peterson J, et al. Longitudinal characterization of depression and mood states beginning in primary HIV infection. *AIDS Behav*. 2014;18(6):1124-1132. doi:10.1007/s10461-013-0688-5
437. Hines LJ, Miller EN, Hinkin CH, et al. Cortical brain atrophy and intra-individual variability in neuropsychological test performance in HIV disease. *Brain Imaging Behav*. 2016;10(3):640-651. doi:10.1007/s11682-015-9441-1
438. Wallis JD. Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci*. 2007;30(1):31-56. doi:10.1146/annurev.neuro.30.051606.094334

439. Fox NC, Schott JM. Imaging cerebral atrophy: Normal ageing to Alzheimer's disease. *Lancet*. 2004;363(9406):392-394. doi:10.1016/S0140-6736(04)15441-X
440. Kallianpur KJ, Jahanshad N, Sailasuta N, et al. Regional brain volumetric changes despite 2 years of treatment initiated during acute HIV infection. *AIDS*. 2020;34(3):415-426. doi:10.1097/QAD.0000000000002436
441. Alisky JM. Could cholinesterase inhibitors and memantine alleviate HIV dementia? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38(1):113-114. doi:10.1097/00126334-200501010-00021
442. Grossberg GT, Stahelin HB, Messina JC, Anand R, Veach J. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(3):242-247. doi:10.1002/(SICI)1099-1166(200003)15:3<242::AID-GPS110>3.0.CO;2-7
443. Sadowsky CH, Micca JL, Grossberg GT, Velting DM. Rivastigmine from capsules to patch: therapeutic advances in the management of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Prim care companion CNS Disord*. 2014;16(5). doi:10.4088/PCC.14r01654
444. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. In: Russ TC, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012:CD009132. doi:10.1002/14651858.CD009132.pub2
445. Salthouse TA. What cognitive abilities are involved in trail-making performance? *Intelligence*. 2011;39(4):222-232. doi:10.1016/j.intell.2011.03.001
446. De Cecco M, Ito T, Petrashen AP, et al. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation. *Nature*. 2019;566(7742):73-78. doi:10.1038/s41586-018-0784-9
447. Lee MH, Siddoway B, Kaeser GE, et al. Somatic APP gene recombination in Alzheimer's disease and normal neurons. *Nature*. 2018;563(7733):639-645. doi:10.1038/s41586-018-0718-6
448. Li M, Zhao J, Tang Q, et al. Lamivudine improves cognitive decline in SAMP8 mice: Integrating in vivo pharmacological evaluation and network pharmacology. *J Cell Mol Med*. 2021;25(17):8490-8503. doi:10.1111/jcmm.16811

449. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz: prevalence, correlates, and management. A neurobehavioral review. *AIDS Rev.* 2009;11(2):103-109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19529750>.
450. Hakkers CS, Arends JE, van den Berk GE, et al. Objective and subjective improvement of cognition after discontinuing efavirenz in asymptomatic patients: A randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;80(1):e14-e22. doi:10.1097/QAI.0000000000001876
451. Dorjee K, Choden T, Baxi SM, Steinmaus C, Reingold AL. Risk of cardiovascular disease associated with exposure to abacavir among individuals with HIV: A systematic review and meta-analyses of results from 17 epidemiologic studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52(5):541-553. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.07.010
452. Cuzin L, Pugliese P, Katlama C, et al. Integrase strand transfer inhibitors and neuropsychiatric adverse events in a large prospective cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(3):754-760. doi:10.1093/jac/dky497
453. Hoffmann C, Llibre JM. Neuropsychiatric adverse events with dolutegravir and other integrase strand transfer inhibitors. *AIDS Rev.* 2019;21(1):4-10. doi:10.24875/AIDSRev.19000023
454. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med.* 2017;18(1):56-63. doi:10.1111/hiv.12468
455. O'Halloran JA, Cooley SA, Strain JF, et al. Altered neuropsychological performance and reduced brain volumetrics in people living with HIV on integrase strand transfer inhibitors. *AIDS.* 2019;33(9):1477-1483. doi:10.1097/QAD.0000000000002236
456. O'Halloran JA, Wang K, Spence AB, et al. Integrase strand transfer inhibitor start or switch impacts learning in women with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021;86(5):593-599. doi:10.1097/QAI.0000000000002608
457. Elliot ER, Wang X, Singh S, et al. Increased dolutegravir peak concentrations in people living with human immunodeficiency virus aged 60 and Over, and analysis of sleep quality and cognition. *Clin Infect Dis.* 2019;68(1):87-95. doi:10.1093/cid/ciy426

458. Amusan P, Power C, Gill MJ, et al. Lifetime antiretroviral exposure and neurocognitive impairment in HIV. *J Neurovirol.* 2020;26(5):743-753. doi:10.1007/s13365-020-00870-z
459. Chan P, Goh O, Kroon E, et al. Neuropsychiatric outcomes before and after switching to dolutegravir-based therapy in an acute HIV cohort. *AIDS Res Ther.* 2020;17(1):1. doi:10.1186/s12981-019-0257-8
460. Clark R. Sex differences in antiretroviral therapy-associated intolerance and adverse events. *Drug Saf.* 2005;28(12):1075-1083. doi:10.2165/00002018-200528120-00003
461. Firnhaber C, Smeaton LM, Grinsztejn B, et al. Differences in antiretroviral safety and efficacy by sex in a multinational randomized clinical trial. *HIV Clin Trials.* 2015;16(3):89-99. doi:10.1179/1528433614Z.0000000013
462. Maki PM, Martin-Thormeyer E. HIV, cognition and women. *Neuropsychol Rev.* 2009;19(2):204-214. doi:10.1007/s11065-009-9093-2
463. Maki PM, Rubin LH, Springer G, et al. Differences in cognitive function between women and men with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;79(1):101-107. doi:10.1097/QAI.0000000000001764
464. Maki PM, Rubin LH, Valcour V, et al. Cognitive function in women with HIV: Findings from the Women's Interagency HIV Study. *Neurology.* 2015;84(3):231-240. doi:10.1212/WNL.0000000000001151
465. Loutfy MR, Sherr L, Sonnenberg-Schwan U, Walmsley SL, Johnson M, d'Arminio Monforte A. Caring for women living with HIV: gaps in the evidence. *J Int AIDS Soc.* 2013;16(1):18509. doi:10.7448/IAS.16.1.18509
466. Scott JC, Woods SP, Matt GE, et al. Neurocognitive effects of methamphetamine: A critical review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2007;17(3):275-297. doi:10.1007/S11065-007-9031-0

10. ANEXO

ESTUDIO I:

Prats A, López-Masramon E, Pérez-Álvarez N, Garolera M, Fumaz CR, Ferrer MJ, Clotet B, Muñoz-Moreno JA. NEU Screen shows high accuracy in detecting cognitive impairment in older persons living with HIV. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2019 Jan-Feb;30(1):35-41. doi: 10.1097/JNC.000000000000003. Cuartil 2 (Nursing); Factor impacto: 1.309.

NEU Screen Shows High Accuracy in Detecting Cognitive Impairment in Older Persons Living With HIV

Anna Prats, MS • Estela López-Masramon, MS • Núria Pérez-Álvarez, PhD • Maite Garolera, PhD • Carmina R. Fumaz, PhD • María J. Ferrer, MS • Bonaventura Clotet, PhD • Jose A. Muñoz-Moreno, PhD*

Abstract

The NEUrocognitive (NEU) Screen is a practical tool proposed to screen for HIV-associated cognitive impairment in the clinical setting. This is a pencil-and-paper method that can be applied rapidly (≤ 10 minutes for administration) and has no copyright limitations. In this study, we aimed at investigating its diagnostic accuracy in an older population of persons living with HIV (PLWH), with cutoffs set at 30, 40, 50, and 60 years. Data were collected from a sample of 368 PLWH who underwent a comprehensive neuropsychological tests battery (*gold standard*). Results of statistical tests showed that accuracy of the NEU Screen increased with age of the participants. The highest degree of precision, with a sensitivity of 91% and specificity of 92%, was obtained for people ages 60 years or older (correct classification: 91%). These optimal results point to the great potential of the NEU Screen as a tool for detecting cognitive disorders in older PLWH.

Key words: aging, cognitive impairment, HIV infection, older population, screening

The cerebral manifestations of HIV infection remain an issue of concern in the everyday practice of HIV medicine. Despite current widespread access to combination antiretroviral therapy, a large percentage of chronically infected persons living with HIV (PLWH) exhibit HIV-associated neurocognitive disorders (HAND;

Eggers et al., 2017). HIV-associated neurocognitive disorders are linked to a poorer quality of life, worse daily functioning, higher rates of unemployment, greater use of health system resources, and diminished adherence to combination antiretroviral therapy (Gorman, Foley, Ettenhofer, Hinkin, & van Gorp, 2009). As a result, the detection, prevention, and treatment of HAND have become research priorities in the field of HIV.

To date, several different methods to screen for cognitive impairment in PLWH have been proposed (Kamminga, Cysique, Lu, Batchelor, & Brew, 2013; Zipursky et al., 2013). One of the most widely used is the HIV Dementia Scale (Power, Selnes, Grim, & McArthur, 1995) and its derivative form, the International HIV Dementia Scale (Sacktor et al., 2005). However, several studies have shown that although both instruments are useful for detecting HIV-related dementia, they are less sensitive for milder HAND (Bottiggi et al., 2007; Valcour, Paul, Chiao, Wendelken, & Miller, 2011). Other studies have assessed the accuracy of the Montreal Cognitive Assessment instrument (Nasreddine et al., 2005), an easily accessible exploratory tool, in detecting cognitive impairment associated with HIV. However, although different cutoff points for the detection of cognitive disruption by this tool have been proposed, none of them yield rates for both sensitivity and specificity greater than 70% (Fazeli et al., 2017; Hasbun et al., 2012; Janssen, Bosch, Koopmans, & Kessels, 2015; Kim et al., 2016; Milanini et al., 2016, 2014; Overton et al., 2013). Finally, the Brief Neurocognitive Screen (Ellis

Sponsorships or competing interests that may be relevant to content are disclosed at the end of this article.

Preliminary results of the work have been presented in the 14th International Symposium on Neurovirology, October 25–28, 2016, Toronto, Ontario, Canada (Abstract P114).

Anna Prats, MS, is Neuropsychologist, Fundació Lluita contra la SIDA, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain; and Doctoral Candidate, Departament de Psiquiatria i Medicina Legal, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Catalonia, Spain. Estela López-Masramon, MS, is Neuropsychologist, Fundació Lluita contra la SIDA, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain. Núria Pérez-Álvarez, PhD, is Statistician, Fundació Lluita contra la SIDA, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain; and Assistant Professor, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, Catalonia, Spain. Maite Garolera, PhD, is Neuropsychologist, Clinical Research Group for Brain, Cognition and Behavior, Consorci Sanitari Hospital de Terrassa, Terrassa, Catalonia, Spain; and Senior Researcher, Grup de Recerca Consolidat en Neuropsicologia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain. Carmina R. Fumaz, PhD, is Psychologist, Fundació Lluita contra la SIDA, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain. María J. Ferrer, MS, is Psychologist, Fundació Lluita contra la SIDA, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain. Bonaventura Clotet, PhD, is Physician, Fundació Lluita contra la SIDA, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain; Senior Researcher, Institut per la Recerca de la SIDA, IrsiCaixa Badalona, Catalonia, Spain; and Professor, Universitat de Vic, Vic, Catalonia, Spain. Jose A. Muñoz-Moreno, PhD, is Psychologist, Fundació Lluita contra la SIDA, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain; and Assistant Professor, Facultat de Psicologia i Ciències de l'Educació, Universitat Oberta de Catalunya, Barcelona, Catalonia, Spain.

*Corresponding author: Jose A. Muñoz-Moreno, e-mail: jmunoz@flsida.org

Copyright © 2019 Association of Nurses in AIDS Care

<http://dx.doi.org/10.1097/JNC.000000000000003>

ESTUDIO II:

Prats A, Martínez-Zalacáin I, Mothe B, Negro E, Pérez-Álvarez N, Garolera M, Domènech-Puigcerver S, Coll P, Meulbroek M, Chamorro A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Clotet B, Soriano-Mas C, Muñoz-Moreno JA. Effects of integrase inhibitor-based antiretroviral therapy on brain outcomes according to time since acquisition of HIV - 1 infection. *Sci Rep* 11, 11289 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90678-6>. Cuartil 1 (Multidisciplinary); Factor impacto: 4.379.



OPEN

Effects of integrase inhibitor-based antiretroviral therapy on brain outcomes according to time since acquisition of HIV-1 infection

Anna Prats^{1,2,3,16}, Ignacio Martínez-Zalacaín^{4,5,16}, Beatriz Mothe^{1,6,7}, Eugènia Negrodo^{1,7}, Núria Pérez-Álvarez^{1,8}, Maite Garolera^{9,10}, Sira Domènech-Puigcerver¹¹, Pep Coll^{1,12}, Michael Meulbroek¹², Anna Chamorro¹, Carmina R. Fumaz¹, Maria J. Ferrer¹, Bonaventura Clotet^{1,6,7}, Carles Soriano-Mas^{4,13,14}✉ & Jose A. Muñoz-Moreno^{1,15}✉

Integrase strand transfer inhibitors (INSTI) are a main component of the current antiretroviral regimens recommended for treatment of HIV infection. However, little is known about the impact of INSTI on neurocognition and neuroimaging. We developed a prospective observational trial to evaluate the effects of INSTI-based antiretroviral therapy on comprehensive brain outcomes (cognitive, functional, and imaging) according to the time since HIV-1 acquisition. We recruited men living with HIV who initiated antiretroviral therapy with INSTI < 3 months since the estimated date of HIV-1 acquisition (n = 12) and > 6 months since estimated date of HIV-1 acquisition (n = 15). We also recruited a group of matched seronegative individuals (n = 15). Assessments were performed at baseline (before initiation of therapy in HIV arms) and at weeks 4 and 48. Baseline cognitive functioning was comparable between the arms. At week 48, we did not find cognitive differences between starting therapy with INSTI earlier than 3 months or later than 6 months after acquisition of HIV-1 infection. Functional status was poorer in individuals diagnosed earlier. This effect recovered 48 weeks after initiation of therapy. Regarding brain imaging, we found that men living with HIV initiating antiretroviral therapy later experienced a greater decrease in medial orbitofrontal cortex over time, with expected negative repercussions for decision-making tasks.

Cognitive disorders are a common complication in people living with HIV (PLWH). HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) have been described in 30–50% of this population, despite the use of combination antiretroviral therapy (cART)^{1,2}. The neuropathogenesis of HAND remains unclear, although it appears to be multifactorial. Early HIV-related events before initiation of antiretroviral therapy could induce irreversible damage to the central nervous system (CNS). Prompt initiation of cART could therefore prevent or mitigate

¹Fundació Lluita Contra La SIDA (FLS) - Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Ctra. del Canyet, 08916 Badalona, Barcelona, Catalonia, Spain. ²Unitat de Parkinson i Trastorns del Moviment, Clínica Teknon Grupo Quirón-Salud, Barcelona, Catalonia, Spain. ³Departament de Psiquiatria i Medicina Legal, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Cerdanyola del Vallès, Catalonia, Spain. ⁴Institut D'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL) - Hospital Universitari de Bellvitge, Feixa Llarga, L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Catalonia, Spain. ⁵Departament de Ciències clíniques, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, Catalonia, Spain. ⁶IrsiCaixa - Institut de Recerca de La SIDA, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain. ⁷Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC), Vic, Catalonia, Spain. ⁸Departament D'Estadística i Investigació Operativa, Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona, Catalonia, Spain. ⁹Consorci Sanitari Hospital de Terrassa, Terrassa, Catalonia, Spain. ¹⁰Grup de Recerca Consolidat en Neuropsicologia, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, Catalonia, Spain. ¹¹Institut de Diagnòstic Per La Imatge (IDI) - Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain. ¹²Projecte dels NOMS - Hispanosida, BCN Checkpoint, Barcelona, Catalonia, Spain. ¹³CIBER Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Catalonia, Spain. ¹⁴Departament de Psicobiologia i Metodologia de Les Ciències de La Salut, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Cerdanyola del Vallès, Catalonia, Spain. ¹⁵Facultat de Psicologia i Ciències de L'Educació, Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Barcelona, Catalonia, Spain. ¹⁶These authors contributed equally: Anna Prats and Ignacio Martínez-Zalacaín. ✉email: csoriano@idibell.cat; jmunoz@flsida.org

the effects of HIV on the CNS^{3–5}. This possibility is supported by recent data, which show attenuation of brain inflammatory processes after initiation of cART during acute or primary infection^{6–9}.

Integrase strand transfer inhibitors (INSTI) are currently part of the first-line cART regimens recommended for HIV treatment¹⁰. However, their impact on the CNS remains controversial. Most of the studies investigating the CNS effects of INSTI have evaluated the potential appearance of neuropsychiatric symptoms, notably missing other crucial CNS dimensions, such as cognitive performance, functional outcomes, and brain imaging¹¹. One recent cross-sectional study provided information on the outcomes of cognitive and structural brain imaging¹². Importantly, the authors found poorer performance in the verbal learning and memory domain in PLWH on INSTI-based regimens compared with PLWH not taking INSTI and revealed smaller volumes in the frontal, brainstem, and cerebellar regions.

We developed a prospective observational trial to evaluate the impact of INSTI on comprehensive brain outcomes and investigated the association with time since acquisition of HIV-1. We recruited men living with HIV (MLWH) who started antiretroviral therapy with INSTI < 3 months after the estimated date of acquisition, MLWH who initiated therapy with INSTI > 6 months after the estimated date of acquisition, and a group of matched seronegative people.

Methods

Study participants and design. Thirty cART-naïve HIV-1-positive adult men were recruited at the HIV Clinical Unit of Germans Trias i Pujol University Hospital, Barcelona, Catalonia, Spain, from October 2015 to April 2017. The participants were ≥ 18 years old and were expected to initiate cART including INSTI. Therapy was initiated following clinical antiretroviral guidelines.

MLWH were divided into 2 groups according to the time since estimated date of HIV-1 acquisition. The first arm (early treatment arm) met the following criteria: recent or acute infection confirmed by (1) positive plasma viral load and/or presence of p24 antigen with a negative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) result, or (2) positive ELISA result and undefined Western blot result, or (3) positive ELISA result and absence of antigen band p31 in a positive Western blot test, or (4) seroconversion according to ELISA in less than 3 months; and agreement to start cART in less than 90 days from the estimated date of acquisition of HIV-1. The second arm (later treatment arm) comprised participants with HIV who did not meet the criteria for the early treatment arm and whose estimated time since acquisition was longer than 6 months, as confirmed by viral load set-point criteria after 2 consecutive viral loads with a determination on the same logarithmic scale and agreement to start cART 6 months after the estimated date of acquisition. A control group matched for age, sex, and educational level with the HIV arms and comprising non-MLWH was recruited from a community health center. The exclusion criteria were age > 60 years, intellectual disability, current or past neurological disease, current or past CNS-related opportunistic infection, and current severe psychiatric disorder. MLWH who presented poor adherence (< 90%), interrupted cART, or ceased INSTI during follow-up were excluded from the study analyses. Study assessments were performed at baseline (i.e., before initiation of cART in HIV arms) and at weeks 4 and 48 after initiation of cART.

All participants gave their informed consent before enrolment. The study was approved by the Research Ethics Committee of Germans Trias i Pujol University Hospital (*FLS-ANT-2015-01*) and was conducted in compliance with the Helsinki Declaration of 1964 (1996 revision) and Good Clinical Practice guidelines. The trial is registered at ClinicalTrials.gov (*NCT03835546*, *date of registration: 08/02/2019*).

Cognitive assessment. Participants underwent a comprehensive neuropsychological assessment of 6 cognitive domains, with 2 measures per domain (Supplementary Table S1). A total of the 12 scores obtained made it possible to calculate a global cognitive measure, the neuropsychological z score (NPZ-12), which was based on the average of standardized z scores. Cognitive impairment was defined as performing ≥ 1 standard deviation below the normative mean in ≥ 2 of the cognitive domains assessed. Standardized z scores were always used for comparisons. Cognitive complaints were also recorded based on the European AIDS Clinical Society guidelines¹³. HAND were determined based on the Frascati criteria¹⁴.

Functional assessment. Functional outcomes included CNS adverse events, daily functioning, emotional status, and quality of life. CNS adverse events were assessed by an adapted inventory including adverse effects from the US Food and Drug Administration (FDA) for the different INSTI studied. Daily functioning was evaluated using a version of the Instrumental Activities of Daily Living (IADL) questionnaire^{15,16}. Depressive and anxiety symptoms were recorded using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)^{17,18}. The Perceived Stress Scale (PSS-10) was used for perceived stress^{19,20}. Quality of life was evaluated using an adapted version of the Medical Outcomes Study HIV Health Survey (MOS-HIV) questionnaire²¹.

Brain imaging acquisition and preprocessing. Brain imaging data were collected using a 3 T magnetic resonance imaging scanner (Siemens Verio, Siemens Healthcare Sector, Erlangen, Germany) equipped with a 32-phased-array head coil offered by the manufacturer. A high-resolution T1-weighted 3D structural image was acquired individually for each participant in the axial plane at the 3 study timepoints with the following parameters: 192 slices; repetition time = 1900 ms; echo time = 2.72 ms; flip angle = 9°; field of view = 260 × 260 mm; matrix size = 256 × 256 pixels; in-plane resolution = 0.96 × 0.96 mm²; slice thickness = 0.9 mm. Data were pre-processed executing technical computing software (MATLAB 7.14; The MathWorks, Natick, MA, USA) and statistical parametric mapping (SPM12; The Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). Images were examined by experienced members of the research team, mainly to rule out presence of artifacts or other effects that could interfere in data analyses. Subsequently, images were preprocessed using 2 independent

approaches performed in parallel. First, at the individual level, longitudinal preprocessing consisted of an initial rigid-body within-subject co-registration to the first scan to ensure good starting estimates. This was followed by a pairwise longitudinal registration of the scans for each participant to obtain an average image and a Jacobian difference map²². The average image was then segmented, and the gray matter voxels were multiplied by the Jacobian difference map to obtain a gray matter volume change map for each participant²³. Next, we generated a specific template of our study sample in Montreal Neurological Institute (MNI) space using a Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra algorithm (DARTEL)²⁴, which was used to spatially normalize the gray matter volume change maps.

Data analyses. Data analyses were based on cross-sectional and prospective comparisons from baseline to week 4 and from baseline to week 48. Descriptive results were based on comparisons between the 3 study arms. Prospective results were based on 2-arm comparisons (early treatment arm vs the control arm; and later treatment arm vs the control arm).

The primary study endpoint was change in neurocognitive performance from baseline to week 48 measured based on the NPZ-12 score. Secondary endpoints comprised the change in neurocognitive performance from baseline to week 4 measured based on the NPZ-12 score, as well as the change in specific cognitive scores, functional outcomes, and structural brain imaging markers from baseline to week 4 and from baseline to week 48. Changes were compared between each HIV arm and the control group (2-arm comparisons).

Statistical tests were applied according to the type and distribution of variables and included the chi-square, Fisher, independent *t*, and ANOVA for mean tests. Longitudinal repeated-measures ANOVA was used for prospective intra-group comparisons. Linear mixed models were applied to study the effect of unbalanced variables at baseline. All comparisons were univariate and 2-tailed. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Effect sizes were also calculated to quantify the magnitude of the differences found using Cohen's *d*. Values were considered small when scores were less than 0.20, medium when they ranged between 0.50 and 0.80, and large when they were over 0.80. Power calculations were performed for the primary study endpoint. With a power of 80%, the effect size cut-off was established at 0.55. Statistical analyses were performed using SPSS, version 15 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) and R, version 3.5.1 (<https://cran.r-project.org>).

Brain imaging data were analyzed with SPM12. For the longitudinal analyses, gray matter volume change maps were compared to detect areas of increase or decrease in volume across the different timepoints. Baseline gray matter images were also compared to detect putative voxel-wise volume differences at baseline across the 3 arms. Gray matter images from each timepoint were used to extract the volumes of the regions of interest stemming from previous analyses, which were further studied in SPSS. SPM12 analyses were thresholded at $p < 0.05$, and the family wise error (FWE) corrected for the number of independent comparisons.

Results

Characteristics of the study participants. A total of 45 participants were recruited, 15 per study arm. Three (6%) of those in the early treatment arm were excluded due to protocol failure: 2 because the estimated date since HIV-1 acquisition could not be established, and 1 because an intellectual disability was detected. One participant (2%) in the control arm was not included in the data analyses at week 4 because of loss to follow-up. Eight participants (19%) were excluded from the week-48 analyses: in the early treatment arm, 1 (2%) was lost to follow-up; in the later treatment arm, 2 (5%) interrupted cART voluntarily and 1 (2%) switched antiretroviral therapy due to a lipid-related issue; and in the control arm, 2 (5%) were lost to follow-up and 2 (5%) initiated pre-exposure prophylaxis (PrEP).

Regarding the characteristics of the sample, participants had a mean (standard deviation [SD]) age of 33 (10) years and a mean of 14 (3) years of education. We detected significant differences in days from diagnosis of HIV-1 infection to initiation of cART ($p = 0.028$) and plasma viral load \log_{10} ($p = 0.010$). The remaining demographic and clinical variables were equivalent between the groups. INSTI were distributed as follows: dolutegravir, 12 participants (44%); elvitegravir, 10 (37%); and raltegravir, 5 (19%) ($p = 0.198$). Table 1 shows the characteristics of the study sample.

Cognitive outcomes. At baseline, no significant differences were found between the 3 arms in frequency of cognitive complaints ($p = 0.962$), frequency of cognitive impairment ($p = 0.202$), and global cognitive score (NPZ-12) ($p = 0.771$) (Fig. 1A). Similarly, no differences were found between specific cognitive scores (Supplementary Table S1). A worse NPZ-12 score was associated with a longer time since diagnosis of HIV-1 infection ($p = 0.025$) and a higher rate of potential comorbidities for cognitive impairment ($p = 0.017$).

Regarding the primary study endpoint, no differences were detected at week 48: early treatment arm, 0.08 (0.26); later treatment arm, 0.31 (0.28); control arm, 0.25 (0.19) ($p = 0.147$) (Fig. 1B). Likewise, no differences were found previously at week 4 (mean [SD] change in NPZ-12): early treatment arm, 0.06 (0.20); later treatment arm, 0.14 (0.25); control arm, 0.11 (0.28); $p = 0.724$. Equivalent results were confirmed when linear mixed models were applied, taking into consideration unbalanced variables at baseline (i.e., days since HIV diagnosis to cART initiation and plasma viral load \log_{10}). Changes in specific cognitive scores are shown in Supplementary Table S2.

Functional outcomes. At baseline, depressive ($p = 0.032$), anxiety ($p = 0.044$), and perceived stress ($p = 0.042$) symptoms were significantly higher in the early treatment arm. The remaining functional outcomes were comparable (Supplementary Table S3).

At week 4, a more marked change was observed in daily functioning in the early treatment arm than in the control arm: 1.25 (1.65) vs 0 (1.30); $p = 0.047$, $d = 0.82$ (Table 2). This change was not maintained at week 48. A significantly negative change was found in depression, anxiety, and perceived stress symptoms at week 48 in

	Early treatment (n = 12)	Later treatment (n = 15)	Control (n = 15)	p value
Age, years	34 (10)	31 (9)	32 (10)	0.724
Male, n (%)	12 (100)	15 (100)	15 (100)	–
Years of education	14 (2)	13 (2)	13 (3)	0.881
Estimated days since HIV-1 acquisition to cART initiation	63 (20)	–	–	–
Days since HIV diagnosis to cART initiation	18 (12)	72 (80)	–	0.028
cART naïve (%)	12 (100)	15 (100)	–	–
INSTI-based therapy initiated, n (%)				0.198
TDF + FTC + RAL	4 (33)	1 (7)	–	–
TDF/TAF + FTC + EVG	4 (33)	6 (40)	–	–
ABC + 3TC + DTG	4 (33)	8 (53)	–	–
Plasma viral load log ₁₀ ^a	5.1 (0.97)	4.1 (0.88)	–	0.010
CD4 cell count	537 (239)	475 (203)	–	0.479
CD8 cell count	1025 (667)	1072 (839)	–	0.877
CD4/CD8 ratio	0.64 (0.38)	0.53 (0.18)	–	0.350
Contributing comorbidities ^b , n (%)	6 (50)	5 (33)	5 (33)	0.604
Illicit drug use (last month), n (%)	6 (50)	5 (33)	4 (27)	0.441
Marijuana	5 (42)	4 (27)	2 (13)	0.250
Club drugs ^c	2 (17)	3 (20)	2 (13)	0.887

Table 1. Characteristics of the study sample. Values are expressed as mean (standard deviation) except when indicated otherwise. Continuous variables were compared using the ANOVA for means test. Categorical variables were compared using the chi-square test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Bold values denote statistical significance. Abbreviations: 3TC = lamivudine; ABC = abacavir; cART = combination antiretroviral therapy; DTG = dolutegravir; EVG = elvitegravir; FTC = emtricitabine; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; TAF = tenofovir alafenamide fumarate; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; RAL = raltegravir. ^aDetection limit of ≤ 40 copies/mL. ^bBased on the Frascati criteria (Antinori A, et al., Neurology, 2007), which refer to pre-existing conditions that may act as contributors in cognitive performance, mainly mild psychiatric disorder, psychopharmacological treatment, illicit drug use, and alcohol consumption. ^cDefined as stated by the National Institute on Drug Abuse (NIDA) from the National Institutes of Health (NIH). Club drugs are those that tend to be used in bars, nightclubs, concerts, and parties and include GHB, Rohypnol®, ketamine, MDMA (ecstasy), methamphetamine, and LSD (acid).

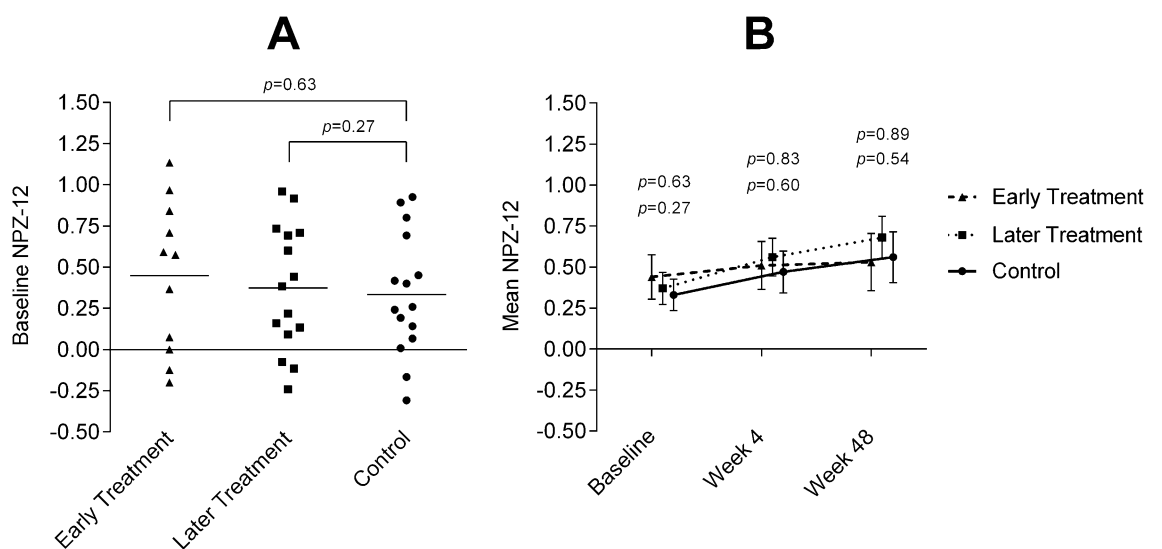


Figure 1. Baseline and progression of NPZ-12. (A) Baseline NPZ-12 scores. Horizontal bars represent the mean. The statistical test applied was ANOVA for means. (B) Mean NPZ-12 scores. The p values shown above indicate early treatment vs control comparisons. The p values shown below indicate later treatment vs control comparisons. The statistical test applied was ANOVA for means.

Change from baseline	Early treatment (n = 12)		Later treatment (n = 15)		Control (n = 15)		<i>p</i> value ^{a,b}	<i>d</i> size ^{a,b}
	No. of subjects	Mean (SD)	No. of subjects	Mean (SD)	No. of subjects	Mean (SD)		
Global								
NPZ-12								
Week 4	12	0.06 (0.20)	15	0.14 (0.25)	14	0.11 (0.28)	0.602; 0.789	-0.24; 0.07
Week 48	11	0.08 (0.26)	15	0.31 (0.28)	10	0.25 (0.19)	0.117; 0.538	-0.17; 0.25
CNS adverse events								
Total								
Week 4	12	0.83 (6.38)	14	-0.35 (5.87)	14	-0.57 (5.82)	0.563; 0.924	0.22; -0.04
Week 48	11	-2.90 (8.76)	12	0.33 (7.58)	10	0.30 (5.77)	0.340; 0.991	-0.41; -0.00
Daily functioning								
Total impaired areas								
Week 4	12	1.25 (1.65)	14	-0.28 (1.26)	14	0 (1.30)	0.047 ; 0.561	0.82; -0.21
Week 48	11	0.54 (1.69)	12	0.33 (2.01)	10	0.30 (0.82)	0.683; 0.962	0.17; 0.02
Emotional status								
Depressive symptoms								
Week 4	12	-0.67 (2.80)	14	-1.50 (3.15)	14	-0.71 (1.68)	0.960; 0.419	0.02; -0.30
Week 48	11	-3.55 (2.58)	12	-0.50 (3.84)	10	-0.60 (1.43)	0.005 ; 0.935	-1.34; 0.03
Anxiety symptoms								
Week 4	12	-1.83 (3.97)	14	-1.43 (2.44)	14	-0.57 (1.55)	0.319; 0.278	-0.42; -0.41
Week 48	11	-5.18 (3.46)	12	-2.00 (2.93)	10	-1.30 (2.49)	0.009 ; 0.557	-1.23; -0.25
Perceived stress								
Week 4	12	0.50 (8.36)	14	-5.36 (9.14)	14	-0.71 (3.95)	0.632; 0.093	0.18; -0.64
Week 48	11	-7.55 (3.88)	12	-6.50 (9.24)	10	1.40 (4.72)	0.001 ; 0.024	-2.0; -1.01
Quality of life								
Global dimension								
Week 4	12	-0.16 (0.71)	14	0.07 (0.47)	14	0.07 (0.61)	0.815; 1	-0.34; 0.00
Week 48	11	0.18 (0.40)	12	0.08 (0.51)	10	0.10 (0.73)	0.753; 0.953	0.15; -0.03

Table 2. Change in cognitive and functional outcomes. Values are expressed as mean (standard deviation). For global neurocognitive performance (NPZ-12) and quality of life, higher change scores represent improvement. For CNS adverse events, daily functioning, emotional status, and stress, lower change scores represent improvement. The treatment and control arms were compared using the independent *t* test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Bold values denote statistical significance. *d* size was obtained using Cohen's *d*. Values are considered small when < 0.20 , medium when ≥ 0.50 and ≤ 0.80 , and large when > 0.80 . Abbreviations: CNS = central nervous system. ^aComparison between early treatment and control arms. ^bComparison between later treatment and control arms.

the early treatment arm compared with the control arm, with similar emotional status in both groups: depressive, -3.55 (2.58) vs -0.60 (1.43), $p = 0.005$, $d = -1.34$; anxiety, -5.18 (3.46) vs -1.30 (2.49), $p = 0.009$, $d = -1.23$; perceived stress, -7.55 (3.88) vs 1.40 (4.72), $p < 0.001$, $d = -2$. In the later treatment arm, symptoms of stress had improved at week 48: -6.50 (9.24) vs 1.40 (4.72), $p = 0.024$, $d = -1.01$. Figures 2A–C summarize the progression of depressive, anxiety, and stress symptoms respectively.

Brain imaging outcomes. No differences across the study groups were found in the baseline structural brain imaging assessments ($p = 0.449$).

Exploratory longitudinal voxel-wise analyses showed that gray matter had decreased significantly more in the later treatment arm than in the early treatment arm at week 4, specifically in the medial orbitofrontal cortex ($p_{\text{FWE}} = 0.030$) (Fig. 3A).

There was no significant difference between the 3 groups at week 48. Longitudinal intra-group progression of gray matter volume revealed a statistically significant decrease in the medial orbitofrontal cortex across the timepoints in the later treatment arm ($p = 0.001$), which was not observed in the early treatment arm ($p = 0.101$) or the control arm ($p = 0.064$) (Fig. 3B).

Discussion

We did not observe significant differences in the cognitive status of men who had recently acquired HIV-1 infection (< 3 months), men whose estimated time since HIV-1 acquisition was longer than 6 months, or men without HIV infection in this small prospective observational trial. The presence of HAND is well established and accepted in PLWH¹⁴. However, the stage of infection when disorders first manifest is not well identified. Our data indicate that cognitive changes may be subtle during the initial stages of HIV-1 infection and that the

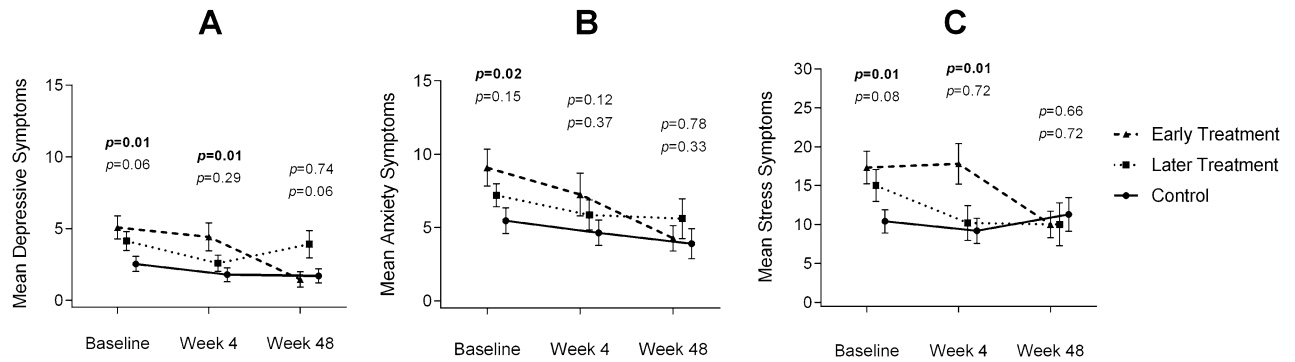


Figure 2. Progression of depressive, anxiety, and stress symptoms. The *p* values shown above indicate early treatment vs control comparisons. The *p* values shown below indicate later treatment vs control comparisons. The statistical test applied was ANOVA for means. Bold *p* values denote statistical significance. (A) Mean depression scores. Bars represent the standard error of the mean. (B) Mean anxiety scores. Bars represent the standard error of the mean. (C) Mean stress scores. Bars represent the standard error of the mean.

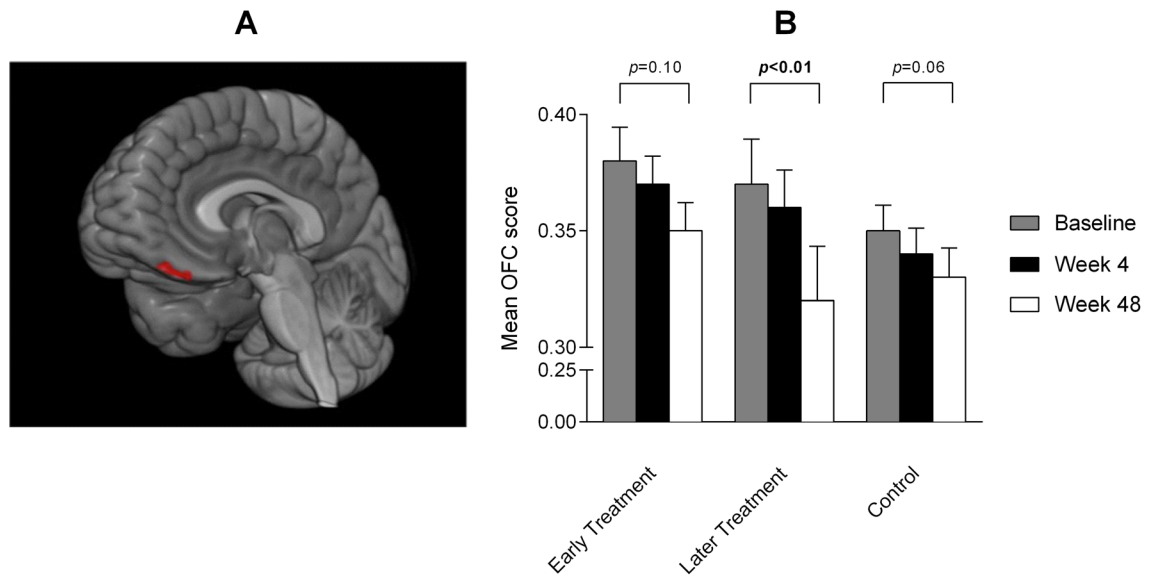


Figure 3. Medial orbitofrontal cortex and mean volume values. (A) Voxels showing a significantly larger decrease in gray matter volume at week 4 in relation to baseline in the later treatment arm than in the early treatment arm. These voxels were located at the medial orbitofrontal cortex, with the most significant finding (peak coordinate) at $x = 6; y = 44; z = -32$ ($T = 4.46; p_{(FWE)} = 0.030$). (B) Mean medial orbitofrontal cortex scores found prospectively. Upper bars represent the standard error of the mean. The Y axis is disproportionate to provide a more optimal presentation of outcomes. The statistical test applied was the longitudinal ANOVA for repeated measures. Bold *p* value denotes statistical significance. Abbreviations: OFC = orbitofrontal cortex.

neurobiological mechanisms underlying disruption of the CNS may not have developed sufficiently for cognitive disorders to manifest, as other investigators have suggested^{25–27}. The correlation found between worse neuropsychological performance (NPZ-12 score) and longer time from diagnosis of HIV-1 infection would also support this hypothesis. In addition, the mean age of the study sample was not very high, and immunological parameters were mostly preserved. Also relevant is the fact that we did not detect significant cognitive improvement after 48 weeks of cART with INSTI, when both treatment groups were compared with untreated seronegative individuals. This effect could reasonably be anticipated due to the absence of baseline cognitive impairment in the HIV arms. In most studies that report cognitive improvement linked to initiation of cART, individuals had marked impairment before therapy was started²⁸. Another explanation for not finding cognitive changes over time is the limited period covered in the follow-up study (12 months). It is also important to note that the most extensively used criteria to categorize cognitive impairment in HIV infection, the Frascati criteria, have been called into question owing to the potential for misclassification^{29,30}. Cerebrospinal fluid analyses could have provided additional information about slight improvements in inflammatory or neurological biomarkers, thus complementing subtle cognitive changes not captured by neuropsychological assessments. However, unfortunately, analysis of cerebrospinal fluid was not included in the methodology of our study.

One of the strengths of this trial was that it assessed a variable range of functional measures. Such an approach is very unusual. In fact, in people with early infection we reveal significantly worse emotional status, which is not found in PLWH who initiate treatment later. We detected symptoms at 3 levels: depressive, anxiety, and perceived stress. Consistent with our data, other studies have reported high rates of depressive symptoms in people with recent/acute HIV-1 infection^{31,32}. This finding could reasonably be explained as the initial psychological impact of a recent diagnosis of HIV infection. Alternatively, some authors have pointed out that these alterations could be related to the immune activation that manifests during acute/primary infection³². Importantly, we found that these symptoms resolved after 48 weeks on therapy. The improvement in emotional status could be associated with the process of emotionally adapting to the infection, or as a result of using cART. In any case, INSTI-containing therapy appeared not to have a negative impact on emotional status.

Another interesting aspect of our work was the inclusion of structural brain imaging in the study analyses. This methodology has previously been used in the field, with proven sensitivity for detection of subtle anatomical brain changes associated with HIV infection³³. Brain imaging did not reveal differences in brain imaging outcomes between the groups at baseline. Again, this could be explained by the short duration of the infection in both HIV groups. Most of the studies revealing subcortical and cortical atrophy in PLWH covered longer times with HIV infection^{34–37}. Of note, when we analyzed structural outcomes longitudinally, we found a greater decrease in the gray matter of the medial orbitofrontal area in the participants who started therapy later. Previous cross-sectional investigations report reductions in the gray matter of the orbitofrontal cortex in PLWH compared with non-PLWH individuals, thus supporting our finding^{34,38}. The results we report were prospective and appear to capture the initial stage of onset of these structural changes. Indeed, the orbitofrontal area seems to be susceptible to damage caused by HIV. This area is known to play a role in adaptive and objective behavior and is associated with decision-making processes³⁹. Longitudinal neuroimaging studies investigating healthy aging support that a certain loss of gray matter is normal over time⁴⁰. Consistent with this observation, we found a trend towards reduced medial orbitofrontal cortex in all groups, although the differences were only statistically significant in individuals who began cART later. While INSTI have been reported to induce neurotoxicity through several molecular mechanisms in *in vitro* studies, such as altering lysosomal function leading to neuroinflammation⁴¹ or hyperexcitability of medial prefrontal cortex pyramidal neurons⁴², our data show that the longer-term effect of HIV-1 itself in the brain could be more harmful than potential INSTI-related neurotoxicity, at least to the extent that neuroimaging can reveal clinically significant findings.

Our study was subject to limitations. First, the sample size was small, and data from a reduced group of participants were not included in the prospective analyses because of the exclusion criteria. In addition, the sample only included MLWH, thus limiting the generalizability of the results to PLWH. In fact, different outcomes might be found in women living with HIV, in part due to anatomical differences in brain structure or other potential sex-related confounders. Second, we recorded a fairly high rate of illicit drug use, which could affect brain-related outcomes. Third, the results are mostly representative of the INSTI studied and may not therefore be applicable to other currently used agents in clinical practice (e.g., bicitgravir or cabotegravir). Finally, cerebrospinal fluid was not evaluated. Data on this analytical parameter may have been able to explain outcomes connected with cognitive and brain imaging findings. The main reason for not including these evaluations was the intention not to enlarge the assessment burden for study participants, since evaluations were already very comprehensive. The fact that participants were assessed at 3 points also prevented this parameter from being used.

Summary and conclusion

According to our findings, changes in CNS functioning in early stages of HIV infection appear to be subtle and do not seem to substantially affect cognition. However, functional status is already affected during the first 3 months after infection, and early initiation of cART with INSTI is beneficial for emotional status in particular. Regarding brain imaging status, we report that MLWH initiating cART later may experience a more marked decrease in medial orbitofrontal cortex volume over time, with likely negative repercussions for decision-making tasks.

Data availability

All study data are available from Fundació Lluita contra la SIDA (www.flcida.org) in line with local data protection laws. Anonymized data can be shared for academic and scientific purposes, always following required ethical procedures. Requests can be made by contacting the corresponding authors.

Received: 9 December 2020; Accepted: 6 May 2021

Published online: 28 May 2021

References

1. Heaton, R. K. *et al.* HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* **75**, 2087–2096 (2010).
2. Sacktor, N. *et al.* Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* **86**, 334–340 (2016).
3. Spudich, S. HIV and neurocognitive dysfunction. *Curr. HIV/AIDS Rep.* **10**, 235–243 (2013).
4. Sanford, R., Fellows, L. K., Ances, B. M. & Collins, D. L. Association of brain structure changes and cognitive function with combination antiretroviral therapy in HIV-positive individuals. *JAMA Neurol.* **75**, 72–79 (2018).
5. Sanford, R. *et al.* Longitudinal trajectories of brain volume and cortical thickness in treated and untreated primary Human Immunodeficiency Virus infection. *Clin. Infect. Dis.* **67**, 1697–1704 (2018).
6. Young, A. C. *et al.* Cerebral metabolite changes prior to and after antiretroviral therapy in primary HIV infection. *Neurology* **83**, 1592–1600 (2014).
7. Sailasuta, N. *et al.* Change in brain magnetic resonance spectroscopy after treatment during acute HIV infection. *PLoS ONE* **7**, e49272 (2012).

8. Hellmuth, J. *et al.* Very early initiation of antiretroviral therapy during acute HIV infection is associated with normalized levels of immune activation markers in cerebrospinal fluid but not in plasma. *J. Infect. Dis.* **220**, 1885–1891 (2019).
9. Oliveira, M. F. *et al.* Early antiretroviral therapy is associated with lower HIV DNA molecular diversity and lower inflammation in cerebrospinal fluid but does not prevent the establishment of compartmentalized HIV DNA populations. *PLoS Pathog.* **13**, e1006112 (2017).
10. Saag, M. S. *et al.* Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults. *JAMA* **320**, 379–396 (2018).
11. Hoffmann, C. & Llibre, J. M. Neuropsychiatric adverse events with Dolutegravir and other Integrase Strand Transfer Inhibitors. *Aids Rev.* **21**, 4–10 (2019).
12. O'Halloran, J. A. *et al.* Altered neuropsychological performance and reduced brain volumetrics in people living with HIV on integrase strand transfer inhibitors. *AIDS* **33**, 1477–1483 (2019).
13. European AIDS Clinical Society. Guidelines. Version 10.0, November 2019. (2019).
14. Antinori, A. *et al.* Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* **69**, 1789–1799 (2007).
15. Heaton, R. K. *et al.* The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* **10**, 317–331 (2004).
16. Muñoz-Moreno, J. A. *et al.* Transdermal rivastigmine for HIV-associated cognitive impairment: a randomized pilot study. *PLoS ONE* **12**, e0182547 (2017).
17. Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* **67**, 361–370 (1983).
18. Herrero, M. J. *et al.* A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen. Hosp. Psychiatry* **25**, 277–283 (2003).
19. Cohen, S. & Williamson, G. Perceived stress in a probability sample of the United States. *Soc. Psychol. Health* **13**, 31–67 (1988).
20. Remor, E. Psychometric properties of a European Spanish version of the perceived stress scale (PSS). *Span. J. Psychol.* **9**, 86–93 (2006).
21. Wu, A. W. *et al.* A health status questionnaire using 30 items from the Medical Outcomes Study: Preliminary validation in persons with early HIV infection. *Med. Care* **29**, 786–798 (1991).
22. Ashburner, J. & Ridgway, G. R. Symmetric diffeomorphic modeling of longitudinal structural MRI. *Front. Neurosci.* **6**, 197 (2013).
23. Ashburner, J. & Friston, K. J. Unified segmentation. *Neuroimage* **26**, 839–851 (2005).
24. Ashburner, J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* **38**, 95–113 (2007).
25. Kore, I. *et al.* Neuropsychological impairment in acute HIV and the effect of immediate antiretroviral therapy. *JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **70**, 393–399 (2015).
26. Moore, D. J. *et al.* Neurocognitive functioning in acute or early HIV infection. *J. Neurovirol.* **17**, 50–57 (2011).
27. Crum-Cianflone, N. F. *et al.* Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology* **80**, 371–379 (2013).
28. Joska, J. A., Gouse, H., Paul, R. H., Stein, D. J. & Flisher, A. J. Does highly active antiretroviral therapy improve neurocognitive function? A systematic review. *J. Neurovirol.* **16**, 101–114 (2010).
29. Gisslén, M., Price, R. W. & Nilsson, S. The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence?. *BMC Infect. Dis.* **11**, 356 (2011).
30. Ciccarelli, N. Considerations on nosology for HIV-associated neurocognitive disorders: it is time to update?. *Infection* **48**, 37–42 (2020).
31. Gold, J. A. *et al.* Longitudinal characterization of depression and mood states beginning in primary HIV infection. *AIDS Behav.* **18**, 1124–1132 (2014).
32. Hellmuth, J. *et al.* Depression and anxiety are common in acute HIV infection and associate with plasma immune activation. *AIDS Behav.* **21**, 3238–3246 (2017).
33. O'Connor, E. E., Zeffiro, T. A. & Zeffiro, T. A. Brain structural changes following HIV infection: meta-analysis. *Am. J. Neuroradiol.* **39**, 54–62 (2018).
34. Sanford, R. *et al.* Regionally specific brain volumetric and cortical thickness changes in HIV-infected patients in the HAART Era. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **74**, 563–570 (2017).
35. Guha, A. *et al.* Topographies of cortical and subcortical volume loss in HIV and aging in the cART era. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **73**, 374–383 (2016).
36. Hines, L. J. *et al.* Cortical brain atrophy and intra-individual variability in neuropsychological test performance in HIV disease. *Brain Imaging Behav.* **10**, 640–651 (2016).
37. Becker, J. T. *et al.* Subcortical brain atrophy persists even in HAART-regulated HIV disease. *Brain Imaging Behav.* **5**, 77–85 (2011).
38. Kallianpur, K. J. *et al.* Regional cortical thinning associated with detectable levels of HIV DNA. *Cereb. Cortex* **22**, 2065–2075 (2012).
39. Wallis, J. D. Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu. Rev. Neurosci.* **30**, 31–56 (2007).
40. Fox, N. C. & Schott, J. M. Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. *Lancet* **363**, 392–394 (2004).
41. Tripathi, A. *et al.* Antiretroviral-mediated microglial activation involves dysregulated autophagy and lysosomal dysfunction. *Cells* **8**, 1168 (2019).
42. Chen, L., Al-Harhi, L. & Hu, X. T. Triumeq increases excitability of pyramidal neurons in the medial prefrontal cortex by facilitating voltage-gated Ca²⁺ channel function. *Front. Pharmacol.* **11**, 617149 (2021).

Acknowledgements

We are very grateful to the participants for their collaboration and insights throughout the study. The members of the ARBRE (Impact of AntiRetroviral Therapy on BRain OutcomEs) Study Group are as follows: Jose A. Muñoz-Moreno, MSc, PhD (Fundació Lluita contra la SIDA, Principal Investigator, Psychology Core); Pep Coll, MD (Fundació Lluita contra la SIDA, Co-investigator, Medical Core); Laia Costa, MSc (Fundació Lluita contra la SIDA, Co-investigator, Neuropsychology Core); Anna Chamorro, RN (Fundació Lluita contra la SIDA, Co-investigator, Nursing Core); Bonaventura Clotet, MD, PhD (Fundació Lluita contra la SIDA, Co-investigator, Medical Core); Sira Domènech, MD, MSc (Institut de Diagnòstic per la Imatge, Co-investigator, Imaging Core); Maria J. Ferrer, MSc (Fundació Lluita contra la SIDA, Co-investigator, Psychology Core); Carmina R. Fumaz, MSc, PhD (Fundació Lluita contra la SIDA, Co-investigator, Psychology Core); Maite Garolera, MSc, PhD (Consorci Sanitari Hospital de Terrassa, Co-investigator, Neuropsychology Core); Estela López-Masramon, MSc (Fundació Lluita contra la SIDA, Co-investigator, Neuropsychology Core); Ignacio Martínez-Zalacain (Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge, Co-investigator, Imaging Core); Michael Meulbroek (BCN Checkpoint, Co-investigator, Community Core); Beatriz Mothe, MD, PhD (Fundació Lluita contra la SIDA, Co-investigator, Medical Core); Eugènia Negredo, MD, PhD (Fundació Lluita contra la SIDA, Co-investigator, Medical Core); Núria Pérez-Álvarez, MSc, PhD (Fundació Lluita contra la SIDA, Co-investigator, Statistical Core); Anna Prats, MSc (Fundació Lluita contra la SIDA, Co-investigator, Neuropsychology Core); Jordi Puig, RN (Fundació Lluita contra la SIDA, Co-investigator, Nursing Core); Marta Sánchez (Institut de Diagnòstic per la Imatge, Imaging

Core); Myriam Solé (Fundació Lluita contra la SIDA, Contract Research Organization); Carles Soriano-Mas (Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge, Co-investigador, Imaging Core).

Author contributions

A.P. designed and performed the study, analyzed and interpreted data, and drafted the manuscript. I.M.Z. analyzed and interpreted data and drafted the manuscript. B.M. designed and performed the study, interpreted data, and reviewed and edited the manuscript. E.N. designed and performed the study, interpreted data, and reviewed and edited the manuscript. N.P. analyzed and interpreted data and reviewed and edited the manuscript. M.G. designed the study, interpreted data, and reviewed and edited the manuscript. S.D.P. performed the study and acquired and interpreted data. P.C. performed the study and acquired and interpreted data. M.M. performed the study and acquired and interpreted data. A.C. performed the study and acquired and interpreted data. C.R.F. designed and performed the study, interpreted data, and reviewed and edited the manuscript; M.J.F. designed and performed the study, interpreted data, and reviewed and edited the manuscript. B.C. designed and performed the study, interpreted data, and reviewed and edited the manuscript. C.S.M. analyzed and interpreted data and reviewed and edited the manuscript. J.M.M. designed and performed the study, analyzed and interpreted data, and drafted the manuscript.

Funding

The study was supported by Fundació Lluita Contra la SIDA (FLS-ANT 2015-01). IMZ was supported by a P-FIS grant (FI17/00294) and CSM by a Miguel Servet contract (CPII16/00048) from the Instituto de Salud Carlos III. NPA was partially supported by grants MTM2015-64465-C2-1-R (MINECO/FEDER) and 2017 SGR 622 (GRBIO).

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90678-6>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to C.S.-M. or J.A.M.-M.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2021

ESTUDIO III:

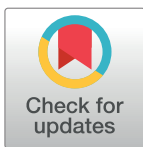
Muñoz-Moreno JA, Prats A, Moltó J, Garolera M, Pérez-Álvarez N, Díez-Quevedo C, Miranda C, Fumaz CR, Ferrer MJ, Clotet B; TRIANT-TE Study Group. Transdermal rivastigmine for HIV-associated cognitive impairment: A randomized pilot study. *PLoS One*. 2017 Aug 30;12(8):e0182547. doi: 10.1371/journal.pone.0182547. Cuartil 1 (Multidisciplinary); Factor impacto: 2.776.

RESEARCH ARTICLE

Transdermal rivastigmine for HIV-associated cognitive impairment: A randomized pilot study

Jose A. Muñoz-Moreno^{1,2}*, Anna Prats^{1,3}, José Moltó¹, Maite Garolera^{4,5}, Núria Pérez-Álvarez^{1,6}, Crisanto Díez-Quevedo^{3,7}, Cristina Miranda¹, Carmina R. Fumaz¹, Maria J. Ferrer¹, Bonaventura Clotet^{1,8,9}, on behalf of the TRIANT-TE Study Group[†]

1 Fundació Lluita contra la SIDA (FLS), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain, **2** Facultat de Psicologia i Ciències de l'Educació, Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Barcelona, Catalonia, Spain, **3** Departament de Psiquiatria i Medicina Legal, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Cerdanyola del Vallès, Catalonia, Spain, **4** Clinical Research Group for Brain, Cognition and Behavior, Consorci Sanitari Hospital de Terrassa, Terrassa, Catalonia, Spain, **5** Grup de Recerca Consolidat en Neuropsicologia, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, Catalonia, Spain, **6** Departament d'Estadística i Investigació Operativa, Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona, Catalonia, Spain, **7** Servei de Psiquiatria, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain, **8** Institut per la Recerca de la SIDA IrsiCaixa, Badalona, Catalonia, Spain, **9** Càtedra de la SIDA i Malalties Relacionades, Universitat de Vic—Universitat Central de Catalunya (UVic), Vic, Catalonia, Spain



OPEN ACCESS

Citation: Muñoz-Moreno JA, Prats A, Moltó J, Garolera M, Pérez-Álvarez N, Díez-Quevedo C, et al. (2017) Transdermal rivastigmine for HIV-associated cognitive impairment: A randomized pilot study. PLoS ONE 12(8): e0182547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182547>

Editor: Alan Winston, Imperial College London, UNITED KINGDOM

Received: March 9, 2017

Accepted: July 11, 2017

Published: August 30, 2017

Copyright: © 2017 Muñoz-Moreno et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Study dataset is available from a Dryad Digital Repository: <http://dx.doi.org/10.5061/dryad.b88q5>.

Funding: The study was supported by the Spanish Ministry of Health and Social Policy as part of the 2010 Call for Clinical Independent Investigation Projects (project code: EC10-320), and by a grant from the Lluita contra la SIDA Foundation (project code: B-904).

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* These authors contributed equally to this work.

† Membership of the TRIANT-TE Study Group is provided in the Acknowledgments.

* jmunoz@flsida.org

Abstract

Objective

To assess the efficacy and safety of transdermal rivastigmine for the treatment of HIV-associated cognitive impairment.

Methods

We recruited HIV-infected patients with cognitive impairment on stable antiretroviral therapy in a randomized controlled pilot trial with a 48-week follow-up. An additional assessment was held at 12 weeks. Participants received transdermal rivastigmine (9.5 mg daily), lithium (400 mg twice daily, titrated progressively), or remained in a control group (no new medication). The primary efficacy endpoint was change in a global cognitive score (NPZ-7). Secondary endpoints included change in specific cognitive measures, domains, and functional parameters. Safety covered the frequency of adverse events and changes in laboratory results.

Results

Seventy-six subjects were screened, and 29 were finally enrolled. Better cognitive outcomes were observed in all groups, although there were no significant differences between the arms (mean NPZ-7 change [SD]): rivastigmine, 0.35 (0.14); lithium, 0.25 (0.40); control, 0.20 (0.44) ($p = 0.78$). The rivastigmine group showed the highest positive trend (mean

NPZ-7 [SD], baseline vs week 48): rivastigmine, -0.47 (0.22) vs -0.11 (0.29), $p = 0.06$; lithium, -0.50 (0.40) vs -0.26 (0.21), $p = 0.22$; control, -0.52 (0.34) vs -0.32 (0.52), $p = 0.44$. The cognitive domains with the highest positive trends were information processing speed at week 12 and executive function at week 48 (rivastigmine vs control): information processing speed, 0.35 (0.64) vs -0.13 (0.25), $p = 0.17$, $d = 0.96$; and executive functioning, 0.73 (0.33) vs 0.03 (0.74), $p = 0.09$, $d = 1.18$. No relevant changes were observed regarding functional outcomes. A total of 12 (41%) individuals dropped out of the study: 2 (20%) were due to medication-related effects in the rivastigmine group and 4 (36%) in the lithium group. No severe adverse events were reported.

Conclusions

The results from this small randomized trial indicate that transdermal rivastigmine did not provide significant cognitive benefits in people with HAND on stable antiretroviral therapy, even though positive trends were found in specific cognitive domains. Relevant tolerability issues were not observed.

Introduction

Cognitive impairment has become a persistent complication in people with HIV infection, despite the use of combination antiretroviral therapy (cART). Reports show a prevalence of between 30% and 60% in people living with HIV during the recent cART era [1,2], and this impairment appears to have a negative effect on quality of life [3], daily functioning [4], and clinical outcomes (e.g., poor adherence to antiretroviral therapy and frequent virological failure) [5,6]. Adjuvant pharmacological therapies have been suggested for the management of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND), although most trials investigating them have not proved clear benefits [7].

Rivastigmine is a cholinesterase inhibitor used to treat cognitive impairment, mainly in Alzheimer's and Parkinson's diseases [8]. Rivastigmine halts the action of the enzyme acetylcholinesterase, thus increasing levels of acetylcholine in the brain and enhancing the function of neural cells, particularly those involved in attention and working memory processes [9]. This drug also has beneficial non-cholinergic effects, including A β brain load reduction and neuroprotective and anti-inflammatory effects in vivo and in vitro [10,11]. Both animal and human studies have demonstrated that A β metabolism can be altered by HIV infection [12,13]. Oral rivastigmine was tested in a randomized study of patients with HAND [14]. The authors reported benefits in information processing speed, even though no significant improvement in global cognitive functioning was established. Adverse effects were common (76%). Transdermal rivastigmine has a better tolerability profile than the oral formulation [8], although it has not been assessed in the field of HIV infection. To date, the only compound that has proven beneficial is lithium; however, its benefits appear to be variable, and the incidence of adverse events, particularly hypothyroidism, diabetes insipidus, and lithium toxicity, is high [15,16].

We carried out a randomized controlled pilot trial with a 48-week follow-up, in which patients received transdermal rivastigmine, lithium, or did not start new medication. We assessed the safety and efficacy profile, considering change in cognitive functioning as the main efficacy endpoint, and changes in specific measures, domains, and functional outcomes, as secondary efficacy endpoints.

Material and methods

Participants

The TRI-ANTiretroviral and Adjuvant ThErapies for HIV-associated cognitive impairment (TRIAN-T-TE) trial was designed to investigate the safety and efficacy of transdermal rivastigmine as treatment for cognitive impairment in HIV-infected patients. The study was performed in the HIV Clinical Unit of the Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, Catalonia, Spain. Patients suspected of having HIV-associated cognitive impairment were invited to participate in the study. The inclusion criteria were age 20 to 75 years, confirmed HIV infection, stable antiretroviral therapy (previous 6 months), confirmed undetectable plasma viral load, confirmed cognitive impairment (see Assessments section), Catalan or Spanish as the native language, full understanding of the objectives of the study, and written informed consent. The exclusion criteria were pregnancy, therapy contraindicated with the study medications, and complications that prevented the patient from starting the study drugs. Potential confounding comorbidities for cognitive impairment were also considered exclusion criteria and were based on the proposal of the Frascati group [17]. Those comorbidities included current or previous CNS-related disease, current or previous psychiatric disorder, current use of psychopharmacological medication, use of illicit drugs, and coinfection with hepatitis C virus. The screening period was from May 2011 to May 2013.

Study design

We developed a randomized controlled pilot trial, whose primary and secondary endpoints were established for a 48-week follow-up. An additional assessment was performed at week 12. Patients were randomized 1:1:1 to transdermal rivastigmine, lithium, or no new medication. This assignment included stratification according to the antiretroviral CNS penetration-effectiveness (CPE) score [18]. The score was balanced at baseline to avoid undesirable antiretroviral effects on CNS functioning. We calculated the mean score to be 8 in the population attended in the center, and, therefore, we established 2 randomization tables depending on whether the score was <8 or ≥ 8 . After randomization, participants were assigned to 1 of the following study arms; the rivastigmine group (RG), which comprised patients who initiated therapy with transdermal rivastigmine (*Prometax*[®], Novartis, AG) and in which dosing was started at 4.6 mg daily and increased to 9.5 mg daily at week 4; or the lithium group (LG), in which patients initiated therapy with oral lithium (*Plenur*[®], Faes Farma, SA) and in which dosing was started at 400 mg twice daily before being titrated progressively to ensure plasma drug concentrations of between 0.4 and 0.8 mEq/l. An appointment was made for 2 weeks and 4 weeks to monitor this dosing schedule. The control group (CG) comprised participants who did not initiate a new treatment. Adherence to both antiretroviral therapy and study medication were monitored using the Self-Reported Adherence (SERAD) questionnaire [19]. Despite the non-blinded character of the study, neuropsychologists were unaware of the specific participation in each trial arm.

The study was managed by the Lluita contra la SIDA Foundation (<http://www.fl sida.org>). All study procedures were conducted in accordance with the 1964 Declaration of Helsinki (fourth revision, 1996) and Good Clinical Practice guidelines. The study was approved by the Research Ethics Committee of Germans Trias i Pujol University Hospital (*project code: EO-07-039*). All patients gave their informed consent before enrolment. The trial is registered at ClinicalTrials.gov ([NCT01348282](https://doi.org/10.1185/1023-6195.01101348282)).

Assessments

Patients underwent a comprehensive battery of neuropsychological tests that evaluated 7 cognitive domains. The tests applied and the domains assessed were the following: the Letter-Number and Digit tests of the Wechsler Adult Intelligence Scale—Version III (WAIS-III) [20], for attention/working memory; the Trail Making Test—Part A (TMT-A) [21] and the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) [22], for information processing speed; the California Verbal Learning Test—Version II (CVLT-II) [23], for verbal memory and learning; the Trail Making Test—Part B (TMT-B) [21], the Stroop Test [24], the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) [25], and the Tower of London Test (TOL) [26], for executive functioning; the Controlled Oral Word Association Test (COWAT) [27] and the Animals Test [28], for verbal fluency; and the Grooved Pegboard Test (GPT) [29], for motor function. The Vocabulary Test of the WAIS-III was used to monitor premorbid intelligence. Cognitive impairment was defined as performing ≥ 1 standard deviation below the normative mean in ≥ 2 of the cognitive domains assessed, as extensively reported in other studies in the field. Standardized z scores were used for all comparisons. They were obtained after adjusting the raw scores according to available normative data in Catalan/Spanish and English, which covered principally age, gender, and educational level [30–34]. The battery used for screening was the same as that used in the 12- and 48-week study assessments. Cognitive complaints were recorded based on the European AIDS Clinical Society guidelines [35]. HAND were determined based on the Frascati criteria [17]. Functional outcomes were assessed by evaluating daily living, quality of life, and emotional status. Daily living was evaluated using a version of the Instrumental Activities of Daily Living (IADL) questionnaire in Catalan/Spanish, which covered 12 functional dimensions and included a score measuring the total number of impaired areas [4]. Quality of life was recorded using a reduced version of the Medical Outcomes Study HIV Health Survey (MOS-HIV) questionnaire [36], which covered 4 specific quality of life dimensions. Emotional status was evaluated in terms of depression and anxiety symptoms, both of which were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [37]. Satisfaction was assessed based on 3 variables—effort to take the new medication, ease of management of the new medication, and general satisfaction with the treatment—and scored using 0–10-point Likert scales.

Statistical analyses

The data analyses were based mainly on prospective comparisons of primary and secondary outcomes between baseline and 48-week study visits. They were applied with 2 groups (medication group vs control group) or all 3 groups (RG, LG, and CG) based on descriptive results or the study endpoints. The primary efficacy endpoint was the change in neurocognitive functioning from baseline to week 48 measured using the NPZ-7 score. The endpoint consisted of a global composite measure comprising the mean of 7 neurocognitive measures, specifically the letter-number total score (WAIS-III), TMT-A total time, long-term free recall (CVLT-II), total A list (CVLT-II), TMT-B total time, COWAT total score, and GPT non-dominant hand score. This score combination was selected because it has been shown to provide optimal sensitivity and specificity for the detection of HIV-associated cognitive impairment [38]. The secondary endpoints comprised changes in specific cognitive measures and domains, daily living, quality of life, and emotional variables, as well as satisfaction with the new treatment. The safety analysis took account of changes in the frequency, type, and severity of adverse events. Abnormal results in laboratory tests and changes over time in vital signs and symptoms were also assessed. Additional comparisons included the assessment at week 12. Standardized z scores were used for all comparisons with regard to cognitive endpoints. They were obtained from local normative data when available, and were based principally on age, gender, and

educational level. Daily living, quality of life, and emotional outcomes were treated as numerical outcomes from raw scores. Satisfaction levels were numerical and were compared between medication arms. The statistical tests were applied according to the type of variable and included the *t* test, chi-square test, and ANCOVA. All comparisons were univariate and 2-tailed. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Supplementary analyses with ANCOVA were performed to study differences between the groups after adjustment for the variables that were significantly unbalanced at baseline. Cohen's effect size tests were 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[®], version 15 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

Results

Baseline characteristics

A total of 76 HIV-infected patients were screened. Twenty-five (32%) did not present cognitive impairment, 19 (25%) did not meet the other study criteria, and 3 (4%) opted not to participate (Fig 1). Thus, 29 individuals were randomized. By arm, 10 patients were allocated to the RG, 11 to the LG, and 8 to the CG.

Most patients were men (79%) and men who had sex with men (MSM) (55%), with a mean (standard deviation) age of 44 (5) years. Mean time since HIV diagnosis was 12 (7) years, and patients presented a mean CD4 count of 578 (217) cells/ μ L and a nadir CD4 count of 222 (121) cells/ μ L. Time since HIV diagnosis was not distributed equally between the groups (RG, 17 [7]; LG, 8 [4]; CG, 12 [7]; $p = 0.02$) (Table 1). This variable was included in the supplementary ANCOVAs.

No patients changed their cART regimen during the study, and there were no relevant changes in viral load. Adherence to study medication at week 48 was $\geq 90\%$ for all patients in the RG; 1 patient in the LG reported $< 90\%$ adherence. The mean percentages were 100% (0%) and 91% (19%), respectively. Median lithium drug levels were in the expected therapeutic range at 12 weeks (0.5 [0.4–0.6] mEq/l) and at 48 weeks (0.5 [0.3–0.8] mEq/l).

Efficacy outcomes

At week 12, no differences were found in the primary study endpoint. All groups showed better cognitive outcomes, although none reached statistical significance (mean [SD] NPZ-7 change): RG, 0.27 (0.38); LG, 0.10 (0.21); CG, 0.15 (0.53); $p = 0.66$. The most pronounced trend towards improvement was observed in the RG (mean [SD] NPZ-7, baseline vs wk12): RG, -0.38 (0.28) vs -0.11 (0.30), $p = 0.10$; LG, -0.26 (0.28) vs -0.16 (0.23), $p = 0.43$; CG, -0.52 (0.34) vs -0.39 (0.57), $p = 0.63$. The WAIS-III digit span backward score (*attention/working memory*) revealed significant differences, with a large effect size, showing better functioning in the RG than in the CG (RG vs CG): 0.10 (0.26) vs -0.48 (0.37), $p < 0.01$, $d = 1.84$. The domain that improved most was information processing speed in the RG (RG vs CG): 0.35 (0.64) vs -0.13 (0.25), $p = 0.17$, $d = 0.96$. With regard to daily living and quality of life outcomes, no differences were observed in any areas. Symptoms of depression and anxiety were less frequent in both the RG and the LG, particularly in the LG, albeit without reaching statistical significance: RG, -1.57 (3.45); LG, -3.37 (3.11); CG, -0.20 (3.27); $p = 0.24$; RG, -1.00 (2.70); LG, -1.75 (4.74); CG, 2.40 (4.82); $p = 0.22$, respectively.

At week 48, cognitive outcomes were still better in all groups, although significant differences were still not found for the primary endpoint (mean [SD] NPZ-7 change): RG, 0.35 (0.14); LG, 0.25 (0.40); CG, 0.20 (0.44); $p = 0.78$ (Table 2). The most pronounced trend

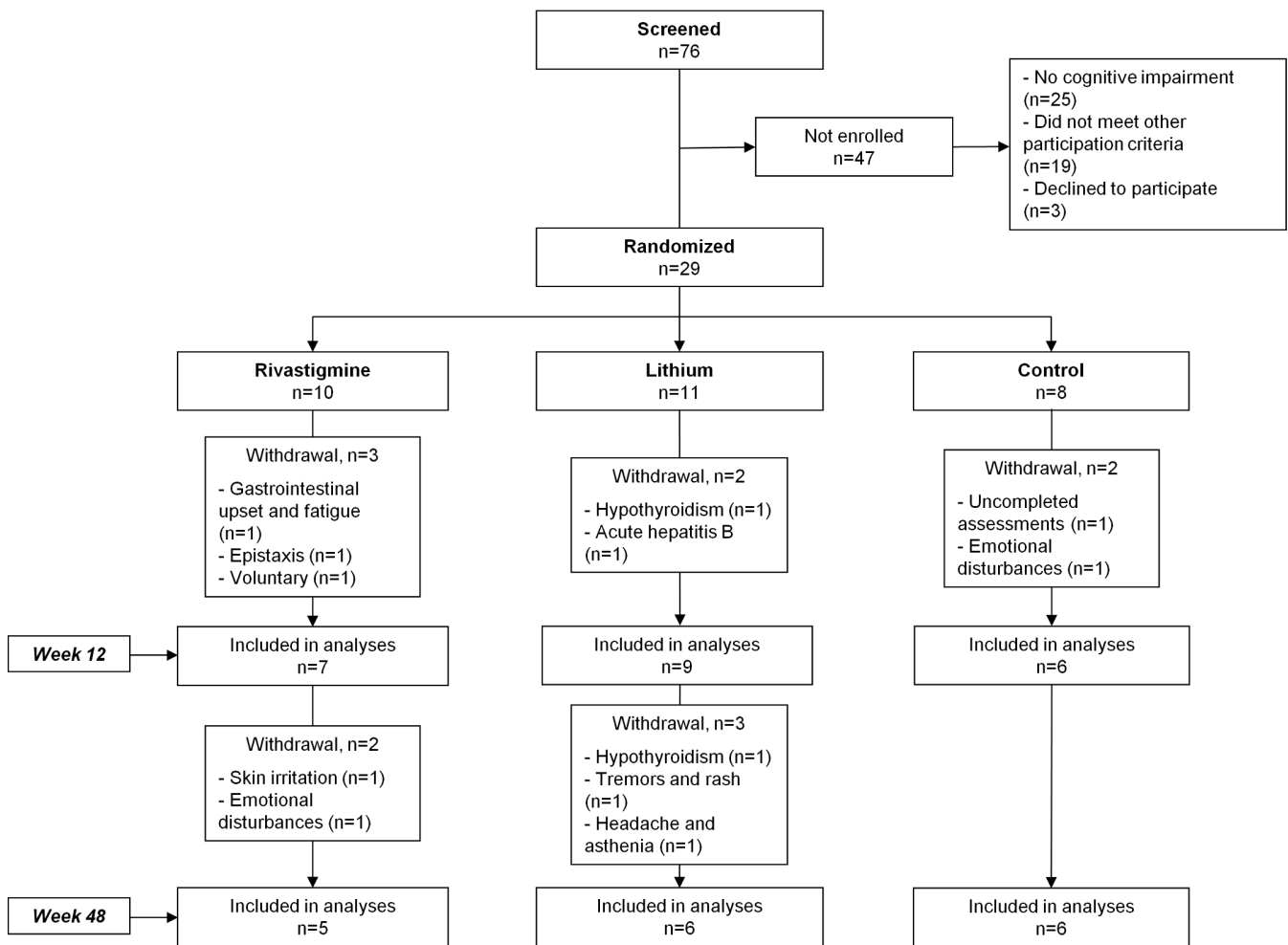


Fig 1. Flow diagram of trial participation.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182547.g001>

towards benefits was observed for the RG (mean [SD] NPZ-7, baseline vs week 48): RG, -0.47 (0.22) vs -0.11 (0.29), $p = 0.06$; LG, -0.50 (0.40) vs -0.26 (0.21), $p = 0.22$; CG, -0.52 (0.34) vs -0.32 (0.52), $p = 0.44$. The adjusted analyses with the supplementary ANCOVA, which were corrected for time since HIV diagnosis, confirmed the unadjusted results. The TOL total moves measure (*executive functioning*) revealed a trend towards benefits in the RG and a significantly better score in the LG when both were compared with the CG, with large effect sizes in both cases: RG vs CG, 0.70 (0.73) vs -0.61 (1.28), $p = 0.07$, $d = 1.22$; LG vs CG, 1.05 (0.81) vs -0.61 (1.28), $p = 0.02$, $d = 1.55$. In terms of domains, executive functioning revealed a slightly clearer trend towards improvement in the RG, with a large effect size: RG vs CG: 0.73 (0.33) vs 0.03 (0.74), $p = 0.09$, $d = 1.18$ (Fig 2). No relevant associations were found when other potential explicative variables (e.g., education level, age, or time since HIV diagnosis) were included in the analyses. Regarding daily living, quality of life, and emotional status, significant differences were only found for a single measure of daily activities (*cooking*), with a better score in the RG than in the CG: RG vs CG: -0.40 (0.54) vs 0.33 (0.81), $p = 0.04$, $d = -1.39$ (Table 3). Satisfaction levels did not differ between the medication groups and were fairly positive overall (RG vs LG): effort, 1.6 (3.04) vs 3.33 (3.88), $p = 0.43$, $d = -0.49$; ease, 6.8 (3.27) vs 7.83 (1.72), $p = 0.51$, $d = -0.41$; satisfaction, 7 (1) vs 7 (2.52), $p = 1.00$, $d = 0.00$.

Table 1. Baseline characteristics of study participants.

		Rivastigmine (n = 10)	Lithium (n = 11)	Control (n = 8)	p Value
Age, y, mean (SD)		45 (7)	43 (5)	45 (3)	0.592
Male, n (%)		7 (70)	9 (81)	7 (87)	0.640
Years of education, mean (SD)		11 (4)	13 (5)	12 (4)	0.497
Route of transmission, n (%)					0.255
	Injecting drug user	2 (20)	2 (18)	2 (25)	
	Heterosexual	4 (40)	2 (18)	0 (0)	
	MSM	4 (40)	6 (55)	6 (75)	
	Other	0 (0)	1 (9)	0 (0)	
Time since HIV diagnosis, y, mean (SD)		17 (7)	8 (4)	12 (7)	0.020*
Months on current ARV regimen, mean (SD)		34 (30)	31 (24)	36 (22)	0.918
ARV regimen, n (%)					0.661
	NNRTI-based	2 (20)	5 (45)	4 (50)	
	PI-based	6 (60)	5 (45)	3 (38)	
	II-based	2 (20)	1 (10)	1 (12)	
CPE score, mean (SD) ^a		7.4 (1.5)	7.0 (2.6)	7.8 (1.1)	0.633
CD4 cell count, mean (SD)		591 (211)	649 (206)	463 (218)	0.180
Nadir CD4 cell count, mean (SD)		180 (126)	280 (100)	194 (123)	0.124
Undetectable plasma viral load, n (%) ^b		10 (100)	11 (100)	8 (100)	-
Highest plasma viral load, mean (SD)		228,525 (305,909)	379,200 (481,250)	100,666 (106,281)	0.298
Depression symptoms, mean (SD) ^c		8 (5)	6 (4)	7 (4)	0.789
Anxiety symptoms, mean (SD) ^c		9 (4)	10 (3)	8 (4)	0.765
Cognitive complaints, n (%) ^d		6 (60)	10 (91)	7 (87)	0.184
NPZ-7, mean (SD)		-0.56 (0.59)	-0.29 (0.95)	-0.58 (0.35)	0.584
HAND, n (%) ^e					0.196
	ANI	2 (20)	0 (0)	1 (12)	
	MND	8 (80)	11 (100)	7 (88)	
	HAD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Abbreviations: ANI, asymptomatic neurocognitive impairment; ARV, antiretroviral; CPE, central nervous system penetration-effectiveness; HAD, HIV-associated dementia; HAND, HIV-associated neurocognitive disorder; II, integrase inhibitor; MND, mild neurocognitive disorder; MSM, men who had sex with men; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor.

^a Based on the proposal by Letendre et al (2010).¹⁸

^b Detection limit of ≤ 40 copies/mL.

^c Assessed using the Hospital Anxiety-Depression Scale (HADS).³⁹

^d Based on the proposal by the European AIDS Clinical Society (EACS).³⁶

^e According to the Frascati criteria (2007).¹⁷

* $p < 0.05$.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182547.t001>

Safety outcomes

A total of 12 (41%) participants dropped out of the study. At week 12, 3 (30%) had discontinued in the RG, 2 (18%) in the LG, and 2 (25%) in the CG. The reasons for discontinuation in the RG were low-grade gastrointestinal effects and low-grade fatigue considered related to the study medication in one patient, epistaxis that was considered unrelated to the study medication in another patient, and personal reasons in the third patient. In the LG, one patient discontinued owing to decreased levels of the hormone T4, which indicated low-grade hypothyroidism (0.74 [normal range, 0.82–1.77]), and another developed acute hepatitis B infection, which was considered unrelated to lithium. In the CG, one patient

Table 2. Change in cognitive measures at week 48.

	Rivastigmine (n = 5)	Lithium (n = 6)	Control (n = 6)	p Value ^{a, b}	d Size ^{a, b}
Attention/working memory					
Digit span forward (WAIS-III)	0.28 (0.38)	0.11 (0.68)	0.58 (0.68)	0.404; 0.267	−0.53; −0.69
Digit span backward (WAIS-III)	−0.32 (0.43)	−0.01 (0.69)	−0.36 (0.80)	0.910; 0.437	0.06; 0.47
Letters-numbers (WAIS-III)	−0.08 (0.65)	0.01 (0.91)	0.21 (0.38)	0.372; 0.631	−0.56; −0.29
Information processing speed					
Total time (TMT-A)	0.64 (1.14)	0.90 (1.56)	0.61 (0.72)	0.968; 0.695	0.03; 0.24
Written score (SDMT)	−0.06 (0.44)	0.25 (0.24)	0.28 (0.56)	0.296; 0.896	−0.67; −0.07
Verbal memory					
Long-term free recall (CVLT-II)	0.40 (0.89)	0.33 (0.60)	−0.08 (1.06)	0.443; 0.425	0.49; 0.48
Learning					
Total A list (CVLT-II)	0.60 (0.40)	0.61 (0.88)	0.26 (1.33)	0.607; 0.604	0.33; 0.31
Executive functioning					
Total time (TMT-B)	0.60 (0.89)	−0.30 (1.80)	0.33 (1.52)	0.739; 0.526	0.21; −0.38
Interference score (Stroop test)	0.72 (0.52)	0.38 (0.72)	−0.10 (0.84)	0.101; 0.331	1.15; 0.61
Total moves (TOL)	0.70 (0.73)	1.05 (0.81)	−0.61 (1.28)	0.073; 0.022	1.22; 1.55
Percentage errors (WCST)	0.90 (1.11)	0.35 (0.69)	−0.02 (1.28)	0.260; 0.556	0.76; 0.36
Verbal fluency					
Total score (COWAT)	0.48 (0.55)	0.23 (0.88)	0.15 (0.42)	0.290; 0.839	0.68; 0.11
Total score (Animals test)	0.06 (0.90)	−0.36 (0.77)	−0.05 (0.62)	0.817; 0.455	0.14; −0.44
Motor function					
Dominant hand time (GPT)	0.38 (0.93)	−0.08 (0.71)	−0.21 (0.93)	0.778; 0.545	0.63; 0.15
Non-dominant hand time (GPT)	0.56 (0.92)	−0.16 (0.39)	−0.11 (0.71)	0.202; 0.883	0.82; −0.09
Global					
NPZ-7	0.35 (0.14)	0.25 (0.40)	0.20 (0.44)	0.484; 0.849	0.38; 0.12

Values are expressed as mean (standard deviation) except when indicated otherwise.

Higher change scores represent improvement.

Abbreviations: COWAT, Controlled Oral Word Association Test; CVLT-II, California Verbal Learning Test—Version II; GDS, global deficit score; GPT, Grooved Pegboard Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; TMT-A, Trail Making Test—Part A; TMT-B, Trail Making Test—Part B; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale—Version III; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; TOL, Tower of London.

^a Comparison between rivastigmine group and control group.

^b Comparison between lithium group and control group.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182547.t002>

was excluded because of uncompleted assessments, and another developed emotional disturbances. From week 12 to week 48, 2 (20%) patients dropped out in the RG, and 3 (27%) in the LG. In the RG, one withdrew because of patch-related skin irritation, and another developed depression linked to personal problems. In the LG, one patient developed hypothyroidism, another tremors and rash, and the third headache and asthenia. In all 3 cases, the symptoms were considered adverse events associated with lithium. In total, therefore, 2 (20%) participants dropped out because of adverse events in the RG, and 4 (36%) in the LG. Blood tests revealed no significant changes in complete blood count, biochemistry, or immunology, and no other clinical abnormalities were recorded during follow-up.

Discussion

The results from this small randomized trial show that transdermal rivastigmine was generally well tolerated by HIV-infected patients on stable cART, although no significant improvements

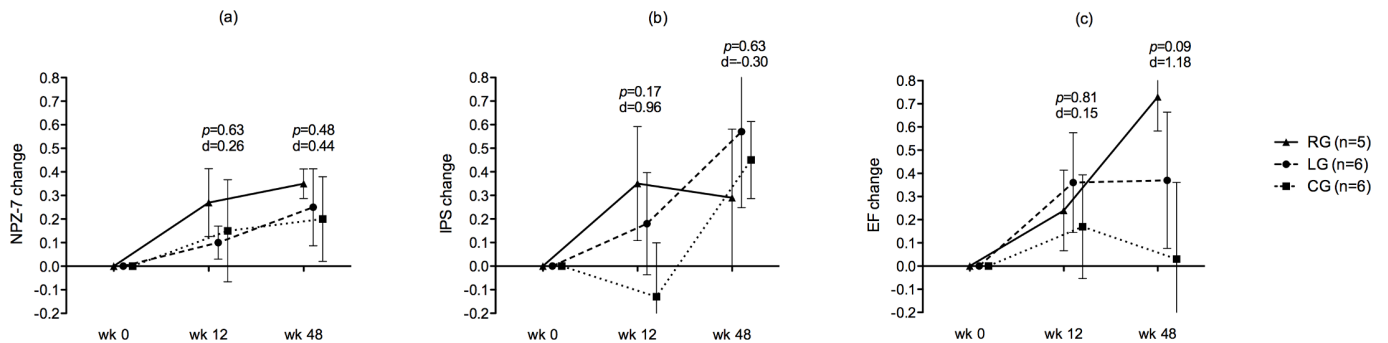


Fig 2. Changes in NPZ-7 and in information processing speed and executive functioning domains. (a) Mean change in NPZ-7. (b) Mean change in information processing speed. (c) Mean change in executive functioning. Values are expressed as z-score means, bars as standard errors. P values and d sizes are provided for rivastigmine vs control group comparisons. Abbreviations: CG, control group; EF, executive functioning; IPS, information processing speed; LG, lithium group; RG, rivastigmine group.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182547.g002>

in cognitive functioning or other relevant functional parameters were recorded. The study sample comprised mostly highly educated middle-aged MSM who were virologically suppressed, with no potential confounding comorbidities for cognitive impairment.

Table 3. Change in daily living, quality of life, and emotional variables.

	Rivastigmine (n = 5)	Lithium (n = 6)	Control (n = 6)	p Value ^{a, b}	d Size ^{a, b}
Daily living					
Finances	0.20 (0.83)	0.16 (0.40)	0 (0)	0.568; 0.340	0.36; 0.57
Doing the shopping	0 (0)	0.33 (0.81)	0 (0.63)	1; 0.447	0; 0.45
Cooking	-0.40 (0.54)	0.33 (0.81)	0.33 (0.51)	0.048; 1	-1.39; 0
Social activities	0 (0.70)	0 (0.89)	-0.50 (0.54)	0.218; 0.270	0.81; 0.68
Reading/watching TV	0 (0.70)	0 (0.63)	0.16 (0.40)	0.635; 0.599	-0.29; -0.30
Driving	-0.20 (0.44)	0.16 (0.40)	0 (0)	0.296; 0.340	-0.68; 0.57
Using the telephone	0 (0)	0.16 (0.75)	0.16 (0.75)	0.635; 1	-0.29; 0
Home repairs	0.20 (0.44)	-0.50 (0.83)	0 (0)	0.296; 0.173	0.68; -0.85
Going shopping	0.20 (0.44)	0.33 (0.51)	0 (0.63)	0.568; 0.340	0.36; 0.58
Washing clothes	-0.20 (0.44)	0.16 (0.40)	0.16 (0.40)	0.188; 1	-0.86; 0
Medication management	0 (0)	0 (0)	0 (0.63)	1; 1	0; 0
Work	-0.20 (0.83)	0 (0.63)	0.50 (0.83)	0.200; 0.270	-0.84; -0.68
Total impaired areas	-0.60 (3.71)	1 (4.64)	0.66 (3.72)	0.587; 0.893	-0.34; 0.08
Quality of life					
Physical dimension	-0.20 (0.44)	-0.50 (0.83)	0.16 (0.75)	0.365; 0.177	-0.57; -0.83
Mental dimension	0 (0.70)	0.16 (0.98)	0 (0.63)	1; 0.734	0; 0.19
Social dimension	0 (0.70)	0 (1.26)	-0.16 (0.75)	0.715; 0.787	0.22; 0.15
Global quality of life	-0.20 (0.44)	0 (1.26)	0 (0)	0.296; 1	-0.68; 0
Emotional status					
Depression symptoms	-1.20 (4.14)	-0.20 (0.83)	-1.20 (3.83)	1; 0.584	0; 0.36
Anxiety symptoms	-1.60 (2.88)	0.60 (5.31)	1.20 (5.54)	0.345; 0.865	-0.61; -0.11

Values are expressed as mean (standard deviation) except when indicated otherwise.

For daily functioning, lower change scores represent improvement.

For quality of life, higher change scores represent improvement.

For emotional status, lower change scores represent improvement.

^a Comparison between rivastigmine group and control group.

^b Comparison between lithium group and control group.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182547.t003>

Trials testing adjuvant therapies for HIV-related neurocognitive complications have been carried out for years. Since the advent of cART, 12 compounds in a total of 18 trials have been investigated.⁷ The therapies included mainly lithium, memantine, minocycline, selegiline, and valproic acid. The studies found no relevant benefits regarding cognitive functioning, except for mild improvements with lithium. Most of the studies prioritized safety and tolerability over efficacy. The studies also revealed discrepancies with regard to the populations studied and the definition of cognitive change. We designed a study to investigate clear efficacy-based clinical endpoints that examined a wide range of cognitive measures and domains. Functional parameters, specifically assessment of daily living, quality of life, and emotional status, have received little attention in previous trials in the field. We analyzed both functional parameters and satisfaction outcomes. Nonetheless, our findings did not reveal relevant differences in any of these dimensions, although a slight trend towards improvement was observed in the rivastigmine arm. The efficacy of rivastigmine has been demonstrated in Alzheimer's and Parkinson's diseases, neurodegenerative processes in which dementia, rather than mild cognitive impairment, is more common [39,40]. Our study sample, while mostly comprising people with mild neurocognitive disorder (MND), did not incorporate cases of HIV-associated dementia; therefore, this cholinesterase may not have been sufficiently potent to achieve an effect on subtle cognitive deficits.

Simioni et al are the only other authors to have previously investigated the effects of rivastigmine in patients with HIV-associated cognitive impairment [14]. After a 20-week study, they concluded that rivastigmine enhanced neurocognitive performance, although this was observed exclusively in 1 measure of information processing speed, out of a total of 12 cognitive measures covering 4 cognitive domains. Our study period was 48 weeks, with an assessment at week 12, which was to some extent comparable to their 20-week assessment. Interestingly, we found information processing speed to be the domain that showed a clearer trend towards improvement. In addition, we detected a significant difference in a measure of attention/working memory (*WAIS-III digit span backward score*), a domain that is known to overlap with information processing speed depending on the tests used [41]. Both effects, however, were lost at week 48, when the only domain with a significantly better score was executive functioning (*TOL total moves measure*), for which Simioni et al found a tendency towards improvement at 20 weeks. Hence, findings from both trials appear to be consistent, despite the absence of statistically significant differences. We also observed an improvement in cognitive outcomes in the 3 study arms, thus indicating that the results could be affected by a practice effect linked to neuropsychological testing. Nevertheless, we incorporated a control group, and our endpoints were predominantly based on the comparison between the medication arms and the control group, rather than a longitudinal approach.

Transdermal rivastigmine has proven to be better tolerated than the oral formulation [8]. Indeed, we found that discontinuation due to side effects was less frequent than Simioni et al (10% vs 23%, respectively), although we assessed this variable 8 weeks earlier. Thirty-six weeks later (at 48 weeks), the rate of discontinuation was similar to that described by Simioni et al, although in their case the assessment was at week 20 (20% vs 23%).

Because most efficacy results in the field were reported from week 10 to 24, we decided to extend our trial to 48 weeks and add an assessment at week 12. We were therefore able to report results that could be compared with previous findings and to better monitor the dynamics of the changes observed. The inclusion of the lithium arm is also a unique characteristic that enabled us to perform 2- and 3-arm comparisons. Furthermore, we used effect size tests to provide unbiased additional information rather than traditional *p* values because of the reduced group sizes. The results supported the trends observed, with some large and very large effects (e.g., in executive functioning). Our trial also benefited from stratification based on the CPE

score, which has rarely been monitored in previous studies exploring adjuvant therapies, despite its relevance in the setting of HIV infection.

Our study is subject to a series of limitations. First, the sample was small, with few patients in each group; consequently, results that might have represented more significant changes may have gone undetected. Additionally, despite the randomized controlled design, representation for some baseline variables was uneven. The adjusted analyses subsequently confirmed previous results, but this was not an ideal approach, especially given the original design of the study. Another limitation was the non-blinded character of the trial. Although this approach was intrinsic to the type of investigation—rivastigmine was administered with a transdermal patch and the lithium dosage was adjusted according to drug blood levels—it decreased the methodological power of the design. The trial was also limited by the absence of an extra study assessment between the 12- and the 48-week visits. This could have provided valuable data on the dynamics of study outcomes during follow-up. Furthermore, study efficacy outcomes were established based exclusively on neurocognitive functioning, and neuroimaging parameters or potentially representative CNS biomarkers were not taken into account. Both types of markers are essential when studying therapeutic strategies for HAND.

In summary, the results of this randomized controlled trial suggest that transdermal rivastigmine does not provide a significant cognitive benefit for HIV-infected persons on cART after a 48-week follow-up, despite the tolerability profile was better than that of the oral formulation. Given the fact that ours was a pilot study, the small sample size, and, particularly, the dropout rate, a larger controlled trial should be conducted to contrast our results. In order to ensure appropriate testing of the actual effects of rivastigmine in people with HAND, new trials should include additional markers of CNS functioning and, probably, individuals with more marked cognitive impairment.

Supporting information

S1 Table. CONSORT checklist.

(PDF)

S1 Text. Original version of the study protocol approved by the ethics committee.

(PDF)

S2 Text. English adapted version of the study protocol.

(PDF)

Acknowledgments

The authors are grateful to the participants for their collaboration in the study.

Results from this work were presented in the 14th International Symposium on Neurovirology, October 25–28, 2016, Toronto, Ontario, Canada (Abstract P113).

The members of the TRIANT-TE Study Group are: Jose A. Muñoz-Moreno, MSc, PhD (Fundació Lluita contra la SIDA, Principal Investigator / Psychology Core); Anna Prats, MSc (Fundació Lluita contra la SIDA, Neuropsychology Core); José Moltó, MD, PhD (Fundació Lluita contra la SIDA, Medical Core); Maite Garolera, MSc, PhD (Consorti Sanitari Hospital de Terrassa, Neuropsychology Core); Núria Pérez-Álvarez, MSc, PhD (Fundació Lluita contra la SIDA, Statistics Core); Crisanto Díez-Quevedo, MD, PhD (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Psychiatry Service); Cristina Miranda, RN (Fundació Lluita contra la SIDA, Nursing Core); Carmina R. Fumaz, MSc, PhD (Fundació Lluita contra la SIDA, Psychology Core); Maria J. Ferrer, MSc (Fundació Lluita contra la SIDA, Psychology Core); Bonaventura Clotet, MD, PhD (Fundació Lluita contra la SIDA, Medical Core); Pilar Giner (Hospital

Universitari Germans Trias i Pujol, Pharmacy Service); Jessica Toro (Fundació Lluita contra la SIDA, CRO Member); Inmaculada Nieto-Verdugo, MSc (Fundació Lluita contra la SIDA, Neuropsychology Core); José R. Santos, MD, PhD (Fundació Lluita contra la SIDA, Medical Core); Jordi Puig, RN (Fundació Lluita contra la SIDA, Nursing Core).

Author Contributions

Conceptualization: Jose A. Muñoz-Moreno, Anna Prats, José Moltó, Maite Garolera, Núria Pérez-Álvarez, Crisanto Díez-Quevedo, Maria J. Ferrer, Bonaventura Clotet.

Data curation: Jose A. Muñoz-Moreno, Anna Prats, José Moltó, Núria Pérez-Álvarez, Cristina Miranda, Carmina R. Fumaz.

Formal analysis: Jose A. Muñoz-Moreno, Anna Prats, José Moltó, Núria Pérez-Álvarez.

Funding acquisition: Jose A. Muñoz-Moreno.

Investigation: Jose A. Muñoz-Moreno, Anna Prats, José Moltó, Maite Garolera, Núria Pérez-Álvarez, Crisanto Díez-Quevedo, Carmina R. Fumaz, Maria J. Ferrer, Bonaventura Clotet.

Methodology: Jose A. Muñoz-Moreno, Anna Prats, José Moltó, Maite Garolera, Núria Pérez-Álvarez, Crisanto Díez-Quevedo, Carmina R. Fumaz, Maria J. Ferrer, Bonaventura Clotet.

Project administration: Jose A. Muñoz-Moreno.

Resources: Jose A. Muñoz-Moreno, José Moltó, Maite Garolera, Núria Pérez-Álvarez, Cristina Miranda.

Software: Cristina Miranda.

Supervision: Jose A. Muñoz-Moreno, José Moltó, Maite Garolera, Crisanto Díez-Quevedo, Carmina R. Fumaz, Maria J. Ferrer, Bonaventura Clotet.

Validation: Jose A. Muñoz-Moreno.

Visualization: Jose A. Muñoz-Moreno.

Writing – original draft: Jose A. Muñoz-Moreno.

Writing – review & editing: Jose A. Muñoz-Moreno, Anna Prats, José Moltó, Maite Garolera, Núria Pérez-Álvarez, Crisanto Díez-Quevedo, Carmina R. Fumaz, Maria J. Ferrer, Bonaventura Clotet.

References

1. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al; CHARTER Group. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 2010; 75: 2087–2096. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318200d727> PMID: 21135382
2. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010; 24: 1243–1250. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283354a7b> PMID: 19996937
3. Tozzi V, Balestra P, Murri R, Galgani S, Bellagamba R, Narciso P, et al. Neurocognitive impairment influences quality of life in HIV-infected patients receiving HAART. *Int J STD AIDS*. 2004; 15: 254–259. <https://doi.org/10.1258/095646204773557794> PMID: 15075020
4. Heaton RK, Marcotte TD, Mindt MR, Sadek J, Moore DJ, Bentley H, et al. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004; 10: 317–331. <https://doi.org/10.1017/S1355617704102130> PMID: 15147590
5. Waldrop-Valverde D, Jones DL, Gould F, Kumar M, Ownby RL. Neurocognition, health-related reading literacy, and numeracy in medication management for HIV infection. *AIDS Patient Care STDS*. 2010; 24: 477–484. <https://doi.org/10.1089/apc.2009.0300> PMID: 20662594

6. Tozzi V, Balestra P, Serraino D, Bellagamba R, Corpolongo A, Piselli P, et al. Neurocognitive impairment and survival in a cohort of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005; 21: 706–713. <https://doi.org/10.1089/aid.2005.21.706> PMID: 16131310
7. McGuire JL, Barrett JS, Vezina HE, Spitsin S, Douglas SD. Adjuvant therapies for HIV-associated neurocognitive disorders. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014; 1: 938–952. <https://doi.org/10.1002/acn3.131> PMID: 25540809
8. Sadowsky CH, Micca JL, Grossberg GT, Velting DM. Rivastigmine from capsules to patch: therapeutic advances in the management of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014; 16(5).
9. Poirier J. Evidence that the clinical effects of cholinesterase inhibitors are related to potency and targeting of action. *Int J Clin Pract Suppl*. 2002; 127: 6–19.
10. Bailey JA, Ray B, Greig NH, Lahiri DK. Rivastigmine lowers A β and increases sAPP α levels, which parallel elevated synaptic markers and metabolic activity in degenerating primary rat neurons. *PLoS One*. 2011; 6: e21954. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021954> PMID: 21799757
11. Mohamed LA, Keller JN, Kaddoumi A. Role of P-glycoprotein in mediating rivastigmine effect on amyloid- β brain load and related pathology in Alzheimer's disease mouse model. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1862: 778–87. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.01.013> PMID: 26780497
12. András IE, Toborek M. Amyloid beta accumulation in HIV-1-infected brain: The role of the blood brain barrier. *IUBMB Life*. 2013; 65: 43–9. <https://doi.org/10.1002/iub.1106> PMID: 23225609
13. Ortega M, Ances BM. Role of HIV in amyloid metabolism. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2014; 9: 483–491. <https://doi.org/10.1007/s11481-014-9546-0> PMID: 24816714
14. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Métral M, Iglesias K, Rimbault Abraham A, et al. Rivastigmine for HIV-associated neurocognitive disorders: a randomized crossover pilot study. *Neurology*. 2013; 80: 553–560. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182815497> PMID: 23345635
15. Letendre SL, Woods SP, Ellis RJ, Atkinson JH, Masliah E, van den Brande G, et al; HNRC Group. Lithium improves HIV-associated neurocognitive impairment. *AIDS*. 2006; 20: 1885–1888. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000244208.49123.1b> PMID: 16954730
16. Schifitto G, Zhong J, Gill D, Peterson DR, Gaugh MD, Zhu T, et al. Lithium therapy for human immunodeficiency virus type 1-associated neurocognitive impairment. *J Neurovirol*. 2009; 15: 176–186. <https://doi.org/10.1080/13550280902758973> PMID: 19306230
17. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007; 69: 1789–1799. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b> PMID: 17914061
18. Letendre SL, Ellis RJ, Ances BM, McCutchan JA. Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med*. 2010; 18: 45–55. PMID: 20516524
19. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Tuldra A, Rovira T, Viladrich C, et al; the SERAD Validation Team. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: The SERAD (self-reported adherence) study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23: 1166–1175. <https://doi.org/10.1089/aid.2006.0120> PMID: 17961100
20. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition (WAIS-III). San Antonio, TX, USA: Psychological Corporation; 1997.
21. Reitan RM, Davidson LA. *Clinical Neuropsychology: Current Status and Applications*. New York, NY: John Wiley & Sons; 1974.
22. Smith A. *Symbol Digit Modalities Test*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 1973.
23. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. *California Verbal Learning Test*. New York, NY: The Psychological Corporation; 2000.
24. Golden CJ. *Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses*. Wood Dale, IL: Stoetling Company; 1978.
25. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test (WCST) Manual Revised and Expanded*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1993.
26. Culbertson WC, Zillmer EA. *Tower of London-Drexel University (TOLDX)*. Toronto, Canada: Multi-Health Systems Inc; 2001.
27. Benton AL, Hamsher K, Sivan AB. *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City, IA: AJA Associates; 1994.
28. 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; 6: 147–178. <https://doi.org/10.1177/107319119900600204> PMID: 10335019

29. Reitan RM and Wolfson D. Grooved Pegboard. The Halstead-Reitan Extended Neuropsychological Test Battery. Tucson, AZ: Neuropsychology Press; 1985.
30. Wechsler D. Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS-III) (3ª Ed.). Madrid: TEA Ediciones; 1999.
31. Periañez JA, Ríos-Lago M, Rodríguez-Sánchez JM, Adrover-Roig D, Sánchez-Cubillo I, Crespo-Facorro B, et al. Trail Making test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: Sample comparisons and normative data. *Arch Clin Neuropsychol* 2007; 22: 433–477. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.01.022> PMID: 17336493
32. Smith, A. Test de Símbolos y Dígitos (SDMT). Madrid: TEA Ediciones; 2002.
33. Golden CH. Stroop. Test de Colores y Palabras. Madrid: TEA Ediciones; 2001.
34. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol* 1999; 14: 167–177. PMID: 14590600
35. European AIDS Clinical Society GUIDELINES. Version 8.0. October 2015. Algorithm for Diagnosis and Management of HIV-Associated Neurocognitive Impairment in Persons without Obvious Confounding Conditions, pp. 66. Available at: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Last access 12 October 2016.
36. Wu AW, Rubin HR, Mathews WC, Ware JE Jr, Brysk LT, Hardy WD, et al. A health status questionnaire using 30 items from the Medical Outcomes Study. Preliminary validation in persons with early HIV infection. *Med Care*. 1991; 29: 786–798. PMID: 1875745
37. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67: 361–370. PMID: 6880820
38. Muñoz-Moreno JA, Prats A, Pérez-Álvarez N, Fumaz CR, Garolera M, Doval E, et al; NEU Study Group. A brief and feasible paper-based method to screen for neurocognitive impairment in HIV-infected patients: the NEU screen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 63: 585–592. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31829e1408> PMID: 24135776
39. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 14: CD006504.
40. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12: CD009132.
41. Salthouse TA. What cognitive abilities are involved in trail-making performance? *Intelligence*. 2011; 39: 222–232. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2011.03.001> PMID: 21789028

