

Introducción

En 1982, apenas un año después de la descripción de los primeros casos de sida, diversos estudios epidemiológicos comprueban una frecuente afectación neurológica en estos pacientes que alcanza al 40% de los mismos pero que llega al 70% a 80% cuando se efectúan estudios histopatológicos.^{1,2} En este sentido, un estudio que incluyó 70 autopsias de pacientes fallecidos por sida³ permitió comprobar anormalidades neuropatológicas en 46 de ellos que habían presentado un cuadro de demencia progresiva con deterioro motor, trastornos conductuales y pérdida de la memoria y la concentración. Todos estos pacientes habían tenido previamente signos de enlentecimiento psicomotor como manifestación temprana del compromiso neurocognitivo. Los autores concluyeron que la elevada incidencia de esta forma de demencia que denominaron demencia asociada al sida o complejo demencial del sida era una entidad propia debida a la acción neutrópica directa del propio retrovirus. En este mismo estudio, los hallazgos histopatológicos permitieron demostrar que solo un 10% de los cerebros analizados eran histológicamente normales y que en el 90% restante se observaron alteraciones que predominaron en la sustancia blanca y estructuras subcorticales, con relativa preservación de la corteza cerebral.⁴ En 1985 se aíslan partículas virales en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en el parénquima cerebral⁵ y, posteriormente, se comprueba la existencia de síntesis intratecal de anticuerpos específicos⁶ y se detecta el ADN y ARN virales en el tejido cerebral.⁷

El virus accede al sistema nervioso central (SNC) desde las fases tempranas de la infección aguda y puede hacerlo como partículas virales libres en sangre o en el interior de monocitos y macrófagos infectados. La propia biología de la microglia perivascular que se renueva constantemente a través del reclutamiento de monocitos circulantes sería el origen y la causa de la perpetuación de la infección del SNC. La mayoría de las células infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenecen a la línea macrófaga/microglial.^{8,9} El virus atraviesa la barrera hemoencefálica (BHE) y la microglia es la principal célula blanco y sirve para

propagar y amplificar la encefalitis. Los macrófagos perivasculares y las células gigantes multinucleadas contienen abundante material antigénico del VIH.¹⁰⁻¹² Astrocitos y oligodendrocitos pueden ser también infectados.¹³ Las células gigantes multinucleadas, uno de los signos histopatológicos más relevantes de la infección del SNC por el retrovirus, se forman a partir de la estirpe monocito-macrofágica. Su presencia se correlaciona con infección viral productiva y con la forma más grave de encefalopatía por VIH.¹⁴

En cuanto al daño encefálico inducido por el VIH se han propuesto dos mecanismos: un efecto citopático directo derivado de la glicoproteína de la envoltura gp 120 y el daño inflamatorio secundario al aumento de ciertas citoquinas como el factor α de necrosis tumoral (TNF- α), la interleuquina 1 (IL-1) y el ácido quinolínico.^{14,15} El TNF- α altera la función neuronal y provoca apoptosis de los oligodendrocitos que lleva a la desmielinización. La IL-1 aumenta la replicación viral en los macrófagos cerebrales y el ácido quinolínico es una sustancia neurotóxica que altera la estructura y función neuronal. Por su parte, el aumento de citoquinas en plasma genera un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica lo que se asocia con un mayor pasaje del virus al SNC.¹⁶

Por cualquiera de los dos mecanismos citados, es decir, el efecto citopático directo o las alteraciones tisulares secundarias a citoquinas, la consecuencia es el aumento de la entrada de calcio iónico a las neuronas a través de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). Estos receptores constituyen un subtipo de receptor de glutamato, un neurotransmisor excitatorio, con efecto neurotóxico. En síntesis, la respuesta inflamatoria secundaria a la presencia del VIH en el SNC y la acción directa de las proteínas virales, son los dos mecanismos, indirecto el primero y directo el segundo, no excluyentes entre sí y que explican el daño neuronal y la encefalopatía subaguda a crónica asociada con el retrovirus.^{17,18}

La BHE, una membrana que separa el tejido cerebral de la sangre circulante, también juega un rol importante en la patogenia de la infección del SNC por el retrovirus VIH. La permeabilidad de la BHE depende del endotelio de los capilares cerebrales. El compromiso de la BHE se comprueba en al menos el 50% de los pacientes con sida y depende de dos factores: la infección de las células endoteliales por el propio VIH y el aumento de la permeabilidad determinado por ciertas citoquinas como el TNF- α . Este incremento de la permeabilidad facilita la reentrada del virus al SNC.^{16,19,20} Es importante tener en cuenta que la BHE restringe el ingreso al SNC de algunos fármacos antirretrovirales más que de otros, que el estado de activación inmune y de respuesta inflamatoria a nivel del

SNC puede persistir a pesar de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA o HAART por sus siglas en inglés) y que algunos pacientes con viremia indetectable tienen carga viral detectable en el LCR lo que define al SNC como un reservorio o santuario para el VIH.^{21,22}

Existen muchos puntos de controversiales en el diagnóstico y manejo de trastornos neurocognitivos en personas con VIH. La investigación clínica en neuropsiquiatría y VIH tiene dificultades metodológicas intrínsecas que condicionan específicamente la calidad del diseño y limitan la validez de muchos de los estudios publicados (adecuación de los criterios y de los instrumentos de diagnóstico empleados, diferencias en el reclutamiento de pacientes, clasificación de los sujetos de estudio, disponibilidad de escalas de valoración suficientemente sensibles a los cambios clínicos y debidamente validadas a cada medio cultural, y complejidad para estandarizar los procedimientos). Estos problemas explican, al menos en parte, las frecuentes controversias y brechas bibliográficas²³ que obligan a los agentes de salud a la toma de decisiones clínicas en condiciones de cierto grado de incertidumbre.

En función de estas dificultades se planteó el objetivo de conformar un comité de expertos interdisciplinario a los fines de unificar criterios clínicos para el manejo de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH (TNAV), mediante un método estructurado de consenso profesional en nuestro medio.

Materiales y métodos

Se empleó el método Delphi modificado, técnica desarrollada originalmente en la *RAND Corporation* (Santa Mónica, California) por Helmer y Dalkey para lograr el consenso de un grupo heterogéneo de expertos sobre un tema de interés sometido a variabilidad de criterios o a controversias profesionales.^{24,25} La técnica Delphi es un método de consenso cada vez más utilizado por los profesionales de la salud.²⁵⁻³² Para la realización de este consenso, se conformó un comité multidisciplinario conformado por 16 profesionales con experiencia en el tratamiento de personas infectadas por VIH compuesto por médicos especialistas en infectología, neurología, expertos en trastornos cognitivos, neuroimágenes, neuropsiquiatría, neuropsicología y psiquiatría. Este trabajo se inició en julio de 2012 con una reunión presencial introductoria y finalizó en marzo de 2013 con otra reunión presencial para analizar los resultados y conclusiones. A los integrantes del comité de expertos se les solicitó que realizaran una revisión bibliográfica independiente acorde a su área de competencia (epidemiología, patogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico, diagnósticos diferenciales, clasificación del deterioro neurocognitivo, pronóstico y tratamiento), para luego elaborar ítems que conformaron la 1ª versión del cuestionario (Cuestionario 1.0). Cada ítem del cuestionario se formuló como una aseveración que recoge un criterio profesional o una recomendación clínica sobre algún aspecto de interés o controversia en el abordaje de los TNAV. Para la formulación de los ítems se empleó una escala valorativa de tipo Likert con 6 categorías de respuesta descriptas mediante calificadores lingüísticos y puntuaciones numéricas:

- 1 = total acuerdo con el ítem
- 2 = más bien de acuerdo
- 3 = ni acuerdo ni desacuerdo (no tengo un criterio definido)
- 4 = más bien en desacuerdo
- 5 = total desacuerdo con el ítem
- No me siento capacitado para responder

El cuestionario fue revisado por los presidentes del comité y posteriormente distribuido mediante correo electrónico para su respuesta individual, anónima y confidencial a los fines de evitar un sesgo de liderazgo.

Se realizó el análisis estadístico de las respuestas obtenidas del Cuestionario 1.0. Se analizaron 16 cuestionarios compuestos por 81 preguntas cerradas de opción múltiple. Se aplicó el método Delphi para determinar los ítems que fueron consensuados y los que no, calculando las medias y sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Para elaborar los IC se utilizó la distribución t-student.

Se describieron las respuestas del panel en la primera ronda del cuestionario mediante el cálculo de los valores promedio de puntuaciones de cada ítem y su correspondiente IC 95%, considerándose con consenso aquellos ítems en los que el límite superior del IC 95% resultó inferior a 3 (acuerdo del panel con la afirmación) y en los que el límite inferior del IC 95% resultó superior o igual a 3 (desacuerdo del panel con la afirmación). Cabe destacar que, con la metodología empleada, cuanto más estrecho resulta el intervalo de confianza, mayor unanimidad de opinión existe en el grupo (v. Tabla 1).

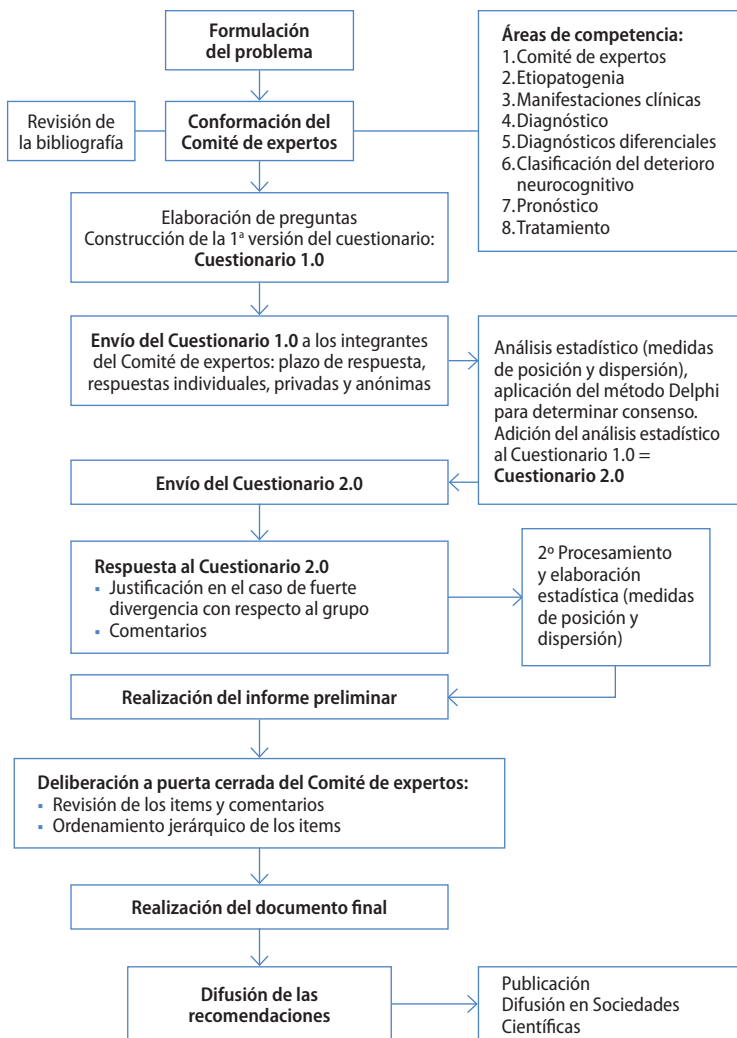
Los ítems restantes en los que el IC 95% incluyó el valor 3 o cercano a 3 se seleccionaron para ser propuestos a reconsideración del panel en una segunda ronda Delphi que conformó el Cuestionario 2.0 integrado por 13 ítems que fueron acompañados por los resultados estadísticos obtenidos en la primera ronda. El Cuestionario 2.0 fue conformado por 6 ítems que no obtuvieron consenso ($IC_{95\%} \geq 3$) y 7 ítems cercanos al “no consenso” (con un límite del $IC_{95\%} > 2,7$).

El Cuestionario 2.0 fue enviado por correo electrónico para ser respondido nuevamente de manera individual, anónima y confidencial para permitir la reconsideración y aproximación de posturas divergentes y lograr el máximo consenso posible de los integrantes del comité de expertos. Se solicitó la justificación en caso de fuerte divergencia respecto del grupo con el agregado de comentarios y citas bibliográficas que respaldaran la respuesta.

Estos datos fueron analizados nuevamente con métodos estadísticos para luego realizar una segunda reunión presencial del comité de expertos a los fines de revisar los ítems, ordenarlos jerárquicamente y analizar los comentarios.

En la Figura 1 se describe el organigrama del consenso.

Figura 1 Diagrama de flujo del Primer Consenso Argentino de Trastornos Neurocognitivos asociados al VIH/sida



Resultados

Los 16 integrantes del panel de expertos completaron las dos rondas de evaluación. Tras la primera ronda de valoración se obtuvo consenso en 75 de los 81 ítems del cuestionario (92,59%); en 7 ítems, las respuestas estuvieron cercanas a la zona de “no consenso”.

No hubo consenso o las respuestas estuvieron cercanas a la zona de “no consenso” ($IC_{95\%} \leq 3$ e $IC_{95\%} > 2,7$) en 13 de los 81 ítems (16,0%) correspondientes a las áreas de manifestaciones clínicas (ítem 13 y 15), diagnóstico (ítems 26 y 32), diagnósticos diferenciales (ítem 39), seguimiento (ítems 51 y 52) y tratamiento (ítems 63, 64, 66, 67, 79 y 81).

En las áreas de competencia epidemiología, factores de riesgo y manifestaciones clínicas no se obtuvieron respuestas de total desacuerdo. La mayor cantidad de respuestas con la opción “No me siento capacitado para responder” se observaron en el área de tratamiento (v. Tabla 2).

Luego de la segunda ronda (Cuestionario 2.0) y al analizar las respuestas obtenidas, pudo comprobarse que de las 13 afirmaciones analizadas en esta segunda etapa, hubo consenso en 5, mientras que en las 8 restantes no se alcanzó consenso.

Para todos los ítems con consenso, el asentimiento fue en estar de acuerdo con la afirmación, salvo para la afirmación 81, en cuyo caso se obtuvo consenso en el desacuerdo con el enunciado.

Las afirmaciones 13, 26, 39, 51, 52, 61, 63 y 66 se mantuvieron sin consenso en esta segunda etapa. Cabe destacar que los ítems 26, 52, 61 y 63 obtuvieron consenso en la primera ronda aunque con valores cercanos al no consenso; en esta segunda ronda, estos ítems no lograron alcanzar consenso ($IC_{95\%} \geq 3$). En la Tabla 1 se resumen los datos de los ítems que obtuvieron consenso y aquellos que no.

Tabla 1 Resultados tras las dos rondas Delphi con ítems discriminados por área. Para cada ítem se indica la media, el IC 95% y la decisión según el método Delphi. ►

Ítem	Media (IC 95%)	Decisión según Método Delphi
Epidemiología		
1. Los trastornos cognitivos son reconocidos como una complicación frecuente de la infección por VIH y pueden presentarse como un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde el deterioro cognitivo asintomático hasta la demencia asociada al VIH (DAV).	1,06 (0,92 – 1,19)	*Consenso
2. No disponemos de datos epidemiológicos en nuestro medio, pero estudios realizados en otros países en poblaciones comparables a la nuestra, muestran que en etapas tempranas de la infección por VIH la prevalencia de deterioro neurocognitivo asintomático es de aproximadamente 20%.	1,88 (1,44 – 2,30)	*Consenso
3. Desde la disponibilidad de la TARGA, los TNAV se presentan en personas con niveles más altos recuento de linfocitos CD4.	1,80 (1,20 – 2,39)	*Consenso
4. La incidencia de demencia asociada al VIH disminuyó desde la introducción de la TARGA; sin embargo, la prevalencia de deterioro neurocognitivo asintomático y leve/moderado está en aumento.	1,33 (0,88 – 1,78)	*Consenso
Factores de riesgo		
5. La incidencia de DAV se redujo a partir del uso extendido de la TARGA. Sin embargo, la incidencia de trastorno neurocognitivo asintomático (TNA) y de trastorno neurocognitivo leve a moderado (TNLM) se ha incrementado durante el mismo período.	1,38 (0,99 – 1,75)	*Consenso
6. La evolución prolongada de la infección por VIH, la mala adherencia, los esquemas de TARGA subóptimos y los reiterados fracasos terapéuticos son factores de riesgo para desarrollar deterioro neurocognitivo en pacientes VIH positivos.	1,33 (1,06 – 1,60)	*Consenso

► **Tabla 1**

Ítem	Media (IC 95%)	Decisión según Método Delphi
7. En pacientes VIH positivos mayores de 50 años, tanto con diagnóstico reciente como en los de larga evolución, la edad es un factor de riesgo independiente para desarrollar deterioro neurocognitivo.	1,56 (1,01 – 2,11)	*Consenso
8. La coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un factor de riesgo de TNAV.	1,38 (0,99 – 1,77)	*Consenso
9. Cifras bajas de recuento de linfocitos T CD4+ (< de 350 células/uL) y enfermedad avanzada al momento del diagnóstico son factores de riesgo para la aparición de TNAV.	1,07 (0,92 – 1,21)	*Consenso
10. Niveles indetectables de carga viral plasmática no descartan la presencia de TNAV.	1,20 (0,97 – 1,42)	*Consenso
Manifestaciones clínicas		
11. Se han establecido siete funciones neurocognitivas principales que demuestran que la afectación neurológica del VIH es predominantemente subcortical: velocidad del procesamiento de la información, atención, funciones ejecutivas, aprendizaje, memoria, fluidez verbal y destreza y velocidad motora.	1,00 (1,00 – 1,00)	*Consenso
12. En el período previo la TARGA, el deterioro neurocognitivo afectaba con más frecuencia las habilidades motoras, la velocidad de procesamiento cognitivo y la fluidez verbal, mientras que en la etapa posterior a la TARGA la disfunción es mayor en el área del aprendizaje y las funciones ejecutivas.	2,14 (1,69 – 2,58)	*Consenso
13. En la era previa a la TARGA se observaba un deterioro neurocognitivo de tipo subcortical; con el advenimiento de la TARGA, la presentación más frecuente del deterioro cognitivo es de tipo cortical.	3,19 (2,50 – 3,86)	**No consenso

► **Tabla 1**

Ítem	Media (IC 95%)	Decisión según Método Delphi
<p>14. El concepto de TNAV se apoya en el paradigma cognitivo de consideración clínica de las demencias. De esta manera es adecuado agregar a este complejo, manifestaciones no cognitivas o conductuales frecuentes de encontrar en la observación clínica tales como apatía, depresión, irritabilidad, impulsividad, cambios en la personalidad o retraimiento social.</p>	<p>1,27 (1,02 – 1,52)</p>	<p>*Consenso</p>
<p>15. En virtud de los cambios observados en las manifestaciones clínicas de la demencia asociada al VIH en la era de la TARGA, es posible la observación en la práctica diaria de las nuevas formas de presentación de la enfermedad y descritas por Brew en 2004: forma inactiva, variante crónica y variante “transformada”.</p>	<p>2,23 (1,61 – 2,84)</p>	<p>*Consenso</p>
<p>16. La utilización de un algoritmo apropiado de diagnóstico de TNAV, permite diferenciar la manifestaciones clínicas provenientes de las frecuentes comorbilidades asociadas (factores de confusión) como la hepatitis C, enfermedad mental grave, abuso de sustancias, o la posible asociación con enfermedad de Alzheimer u otras causas de demencia.</p>	<p>1,88 (1,26 – 2,48)</p>	<p>*Consenso</p>
<p>17. Todos los pacientes VIH positivos deberían tener por lo menos una evaluación cognitiva basal, antes de iniciar la TARGA.</p>	<p>1,38 (0,94 – 1,80)</p>	<p>*Consenso</p>
<p>18. Las manifestaciones clínicas del TNAV se han modificado en la era de la TARGA; de esta manera ha pasado de tener un patrón subcortical con predominante afectación de la memoria y de la velocidad de procesamiento cognitivo, a otro de tipo mixto, con compromiso de las funciones corticales.</p>	<p>1,67 (1,16 – 2,16)</p>	<p>*Consenso</p>

► **Tabla 1**

Ítem	Media (IC 95%)	Decisión según Método Delphi
Diagnóstico		
19. Los tests neurocognitivos, la punción lumbar con examen físico, químico, citológico y microbiológico del LCR y las neuroimágenes son métodos de diagnóstico útiles en los pacientes con TNAV.	1,13 (0,94 – 1,30)	*Consenso
20. La punción lumbar para el estudio físico, químico, citológico y microbiológico del LCR está indicada en todos los pacientes en quienes se sospecha TNAV.	2,00 (1,37 – 2,62)	*Consenso
21. El hallazgo de hiperproteorraquia y pleocitosis a predominio linfomononuclear es frecuente en los pacientes con deterioro neurocognitivo y encefalopatía asociada al VIH.	1,50 (1,12 – 1,87)	*Consenso
22. El incremento de los niveles de beta-2-microglobulina y neopterinina en el LCR es un marcador inespecífico de deterioro neurocognitivo y encefalopatía crónica asociada al VIH.	1,43 (1,05 – 1,80)	*Consenso
23. Palidez de la sustancia blanca con vacuolas, infiltrados linfocitarios perivasculares, astrocitosis, macrófagos espumosos y vacuolados, pérdida de neuronas y células gigantes multinucleadas son hallazgos neuropatológicos frecuentes en pacientes con encefalitis por VIH.	1,20 (0,97 – 1,42)	*Consenso
24. Las pruebas de cribado rápidas para TNAV incluyen la <i>HIV Dementia Scale</i> (HDS) que requiere 5 a 10 minutos, la <i>International HIV Dementia Scale</i> que requiere aun menos tiempo y la <i>Montreal Cognitive Assessment</i> .	1,27 (0,93 – 1,59)	*Consenso
25. La IHDS es más fácil de realizar que la HDS; puede ser efectuada por cualquier médico, requiere solo 2-3 minutos, no necesita de instrumentación especial y es capaz de detectar daño subcortical. Puede ser realizada en cualquier idioma e identifica a los individuos en riesgo de demencia por VIH con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 57%.	1,33 (0,83 – 1,83)	*Consenso

► **Tabla 1**

Ítem	Media (IC 95%)	Decisión según Método Delphi
26. La IHDS es una prueba válida y confiable para detectar deterioro neurocognitivo leve a moderado cuando se incrementa el punto de corte de 10 a 14.	2,79 (2,02 – 3,54)	**No consenso
27. El diagnóstico de DAV requiere la presencia de un deterioro del funcionamiento cognitivo que comprometa al menos 2 dominios cognitivos (documentado por un rendimiento de al menos 2 DE debajo de la media en las pruebas neuropsicológicas), interferencia marcada en la actividad diaria y ausencia de evidencia de otras causas de demencia.	1,14 (0,83 – 1,45)	*Consenso
28. El diagnóstico de TNLM asociado al VIH requiere la comprobación de un deterioro del funcionamiento cognitivo que comprometa al menos 2 dominios cognitivos (documentado por un rendimiento de al menos 1 DE debajo de la media en las pruebas neuropsicológicas), interferencia leve con las actividades de la vida diaria y ausencia de evidencia de otras causas de deterioro cognitivo.	1,29 (0,93 – 1,63)	*Consenso
29. El diagnóstico de TNA asociado al VIH requiere la presencia de un deterioro del funcionamiento cognitivo que comprometa al menos 2 dominios cognitivos (documentado por un rendimiento de al menos 1 DE debajo de la media en las pruebas neuropsicológicas), sin interferencia con las actividades de la vida diaria y ausencia de evidencia de otras causas de deterioro cognitivo.	1,50 (0,95 -2,04)	*Consenso
30. La batería de pruebas neurocognitivas debe incluir la evaluación de los dominios de la atención, lenguaje, memoria, velocidad y destreza motora, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento de la información.	1,14 (0,93 – 1,35)	*Consenso
31. Las concentraciones de los biomarcadores sustitutos como la B2 microglobulina, la neopterinina y el ácido quinolinico se encuentran aumentadas en el LCR de pacientes con TNAV y sus niveles guardan relación con el grado de daño neuronal.	1,64 (1,21 – 2,07)	*Consenso

► **Tabla 1**

Ítem	Media (IC 95%)	Decisión según Método Delphi
32. La carga viral en LCR no tiene valor diagnóstico pero debe determinarse en pacientes con una carga viral plasmática indetectable que desarrollen un cuadro clínico compatible con TNAV.	2,14 (1,55 – 2,73)	*Consenso
33. Las alteraciones que se observan en los estudios de neuroimágenes consisten en atrofia cerebral cortical, a predominio de los lóbulos frontales y temporales, y cambios en la intensidad de la sustancia blanca periventricular. La atrofia cerebral no se correlaciona con la gravedad de las manifestaciones clínicas.	1,79 (1,06 – 2,50)	*Consenso
Diagnósticos diferenciales		
34. Ante la sospecha de TNAV el primer paso es descartar un trastorno mental debido a otra causa mediante un adecuado examen clínico, de laboratorio y de diagnóstico por imágenes.	1,44 (1,00 – 1,87)	*Consenso
35. El diagnóstico diferencial del TNAV debe incluir la presencia de enfermedades oportunistas o neoplasias que comprometen el SNC de estos pacientes, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B ₁₂ y ácido fólico, complicaciones de la HTA, dislipidemia y causas tóxicas (abuso de sustancias o efectos adversos de algunos fármacos).	1,13 (0,94 – 1,30)	*Consenso
36. Entre los diagnósticos diferenciales se deben tener en cuenta las infecciones oportunistas como por ejemplo la leucoencefalopatía multifocal progresiva y tumores como el linfoma primario del SNC.	1,06 (0,92 – 1,19)	*Consenso
37. Los nuevos tratamientos antirretrovirales han dado lugar a un sustancial aumento de la supervivencia, lo cual trae aparejado nuevos factores a tener en cuenta en el diagnóstico y en los diagnósticos diferenciales de los TNAV.	1,31 (0,99 – 1,63)	*Consenso
38. Los estudios de neuroimágenes deben constituir el primer paso para el diagnóstico diferencial con infecciones oportunistas, neoplasias o patología cerebral de causa vascular.	1,44 (1,05 – 1,82)	*Consenso

► **Tabla 1**

Ítem	Media (IC 95%)	Decisión según Método Delphi
39. El uso del SPECT podría ser útil para los diagnósticos diferenciales, teniendo en cuenta que en el caso de la demencia por VIH el compromiso es periventricular, bilateral, difuso y subcortical.	2,60 (1,91 – 3,28)	**No consenso
40. En la esfera psiquiátrica, el diagnóstico diferencial de los TNAV incluye los trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos adaptativos, trastornos psicóticos, consumo de sustancias o efectos adversos de fármacos que pueden manifestarse con alteraciones de la memoria y dificultades en la concentración.	1,33 (1,06 – 1,60)	*Consenso
41. Debido a la alta prevalencia en los sujetos VIH seropositivos, los médicos deben descartar la depresión como parte de la evaluación periódica de estos pacientes.	1,53 (0,94 – 2,12)	*Consenso
42. Preguntas sencillas pueden ser útiles para el cribado de depresión, tales como: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Durante el último mes, ¿se ha sentido frecuentemente triste, deprimido o desesperanzado? ▪ Durante el último mes, ¿le ha costado disfrutar o ha sentido poco interés por las cosas? 	1,47 (1,11 – 1,82)	*Consenso
43. El manejo del TNAV suele ser complejo y requiere la participación de varias especialidades clínicas y psicológicas. Resulta difícil en nuestro medio contar con todas las especialidades necesarias para poder realizar un adecuado diagnóstico y seguimiento de los pacientes con TNAV, pero es recomendable promover la conformación de equipos interdisciplinarios destinados a tal fin.	1,19 (0,97 – 1,40)	*Consenso
Clasificación del deterioro cognitivo		
44. La clasificación (nomenclatura y definiciones) de la American Academy of Neurology (AAN) de la conferencia de Frascati, revisado por los National Institutes of Mental Health (NIMH) en 2007 del TNAV en 3 categorías de gravedad: TNA, TNLM y DAV, refleja lo observado en la práctica clínica diaria.	1,33 (0,99 – 1,67)	*Consenso

► **Tabla 1**

Ítem	Media (IC 95%)	Decisión según Método Delphi
45. El TNA incluye trastornos en al menos 2 dominios neurocognitivos (velocidad del procesamiento de la información, atención/memoria operativa, funciones ejecutivas, aprendizaje, memoria, fluidez verbal y destreza y velocidad motora verbal) con ≥ 1 DE por debajo de los valores de referencia para la edad y el nivel educativo. Dicho desorden no afecta a las actividades de la vida diaria.	1,67 (0,95 – 2,38)	*Consenso
46. El TNLM incluye alteraciones similares al TNA pero con algunas interferencias en las actividades de la vida diaria.	1,27 (0,93 – 1,59)	*Consenso
47. La DAV se define por la presencia de trastornos en ≥ 2 dominios neurocognitivos con ≥ 2 DE por debajo del promedio con marcada interferencia en las actividades cotidianas.	1,07 (0,91 – 1,22)	*Consenso
48. La forma subclínica (TNA) puede ser considerada como una forma presintomática de TNAV, en forma análoga a las etapas presintomáticas de la enfermedad de Alzheimer.	1,62 (1,22 – 2,00)	*Consenso
49. Una evaluación neurocognitiva basal debería realizarse en todos los pacientes VIH positivos; dicho estudio debería repetirse una vez por año, a fin de detectar el deterioro neurocognitivo de manera precoz, clasificarlo y tomar una conducta terapéutica adecuada.	1,60 (1,09 – 2,10)	*Consenso
50. La DAV puede ser clasificada como una demencia de tipo corticosubcortical debido a sus manifestaciones clínicas, evolución y estructuras cerebrales comprometidas.	1,56 (1,08 – 2,03)	*Consenso
Seguimiento		
51. El mini examen cognoscitivo (<i>Mini Mental State Examination</i>) es un test útil en la práctica clínica para tener un parámetro evolutivo y de seguimiento de un paciente con TNAV.	3,47 (2,74 – 4,18)	**No consenso

► **Tabla 1**

Ítem	Media (IC 95%)	Decisión según Método Delphi
52. Los niveles de ácido quinolínico en LCR pueden ser útiles en el seguimiento evolutivo del paciente con TNAV, pues se relacionan con la gravedad del daño cognitivo y el estatus clínico, además de que guardan relación con la atrofia regional cerebral cuantificada por la RM.	2,33 (1,60 – 3,06)	**No consenso
53. Todos los pacientes con diagnóstico de TNAV deberían ser reevaluados con una frecuencia no menor a seis meses y no mayor a un año.	1,33 (1,06 – 1,60)	*Consenso
54. Las reevaluaciones neuropsicológicas permiten hacer un seguimiento de los efectos de los tratamientos indicados (farmacológicos y no farmacológicos).	1,20 (0,97 – 1,42)	*Consenso
Tratamiento		
55. El pilar fundamental para la prevención del TNAV es una TARGA adecuada.	1,40 (0,94 – 1,85)	*Consenso
56. La barrera hematoencefálica restringe el ingreso al sistema nervioso central de algunos ARV más que otros.	1,13 (0,93 – 1,32)	*Consenso
57. Algunos pacientes con viremia indetectable tienen CV detectable en LCR por lo que el SNC puede resultar un santuario o reservorio del virus.	1,14 (0,93 – 1,35)	*Consenso
58. El estado de activación inmune y de actividad inflamatoria a nivel del reservorio del SNC puede persistir a pesar de la TARGA.	1,23 (0,96 – 1,49)	*Consenso
59. El denominado “escape viral” a nivel del SNC con carga viral detectable en el líquido cefalorraquídeo indica replicación viral persistente aunque sea de bajo grado a ese nivel.	1,25 (0,96 – 1,53)	*Consenso
60. Los pacientes con un CPE de fármacos en el LCR bajo (≤ 7) presentan mayor riesgo de presentar carga viral detectable en LCR.	1,69 (1,12 – 2,26)	*Consenso
61. El CPE no se correlaciona con la CV plasmática.	2,25 (1,26 – 3,23)	**No consenso

► **Tabla 1**

Ítem	Media (IC 95%)	Decisión según Método Delphi
62. La proporción de pacientes con CV detectable en LCR se reduce en la medida que se incrementa el CPE.	1,50 (1,07 – 1,92)	*Consenso
63. El puntaje CPE desarrollado por el grupo de Letendre y colaboradores, debería ser aplicado para el diseño de la TARGA inicial de todos los pacientes VIH positivos.	2,67 (1,83 – 3,49)	**No consenso
64. Se debería realizar CV en LCR y test de resistencia en ese compartimiento a los pacientes VIH seropositivos con fallo reiterado a la TARGA.	2,00 (1,33 – 2,66)	*Consenso
65. A los pacientes con TNAV se les debería indicar un trabajo de rehabilitación neurocognitiva como parte del plan de tratamiento.	1,47 (1,18 – 1,75)	*Consenso
66. El TNAV debe ser tratado sintomáticamente con anticolinesterásicos (donepecilo, rivastigmina o galantamina) y/o moduladores glutamatérgicos (memantina).	3,07 (2,37 – 3,76)	**No consenso
67. Está indicado el uso de psicoestimulantes (metilfenidato/anfetaminas) en los pacientes con TNAV y gran apatía con pérdida de la adherencia a la TARGA.	2,00 (1,32 – 2,67)	*Consenso
68. Existe evidencia que los fármacos ARV también pueden producir deterioro cognitivo, efecto conocido como <i>chemo-brain</i> .	2,00 (1,44 – 2,55)	*Consenso
69. En algunos pacientes que reciben TARGA, la reconstitución inmune a partir de los linfocitos CD8 puede infiltrar el cerebro y provocar una respuesta inflamatoria de diverso grado, usualmente asociada a infecciones oportunistas (criptococosis meníngea o TBC cerebral), aunque también vinculada a un empeoramiento de la encefalopatía por VIH. Este proceso que puede ser grave, se conoce como síndrome de reconstitución inmune cerebral (Neuro-IRIS).	1,20 (0,97 – 1,42)	*Consenso

► **Tabla 1**

Ítem	Media (IC 95%)	Decisión según Método Delphi
70. Es necesario tratar las comorbilidades psiquiátricas que con frecuencia acompañan a los TNAV (fundamentalmente trastornos del estado de ánimo y trastornos psicóticos). Existe evidencia sólida de la eficacia de los fármacos antidepresivos y antipsicóticos en el tratamiento de estos pacientes, pero es indispensable estar actualizado respecto de las posibles interacciones farmacológicas.	1,38 (1,04 – 1,70)	*Consenso
71. El inicio temprano del tratamiento antirretroviral, de manera independiente del nivel de recuento de linfocitos T CD4+ en plasma, se asocia con menor riesgo de desarrollar TNAV.	1,93 (1,49 – 2,37)	*Consenso
72. La indicación de un esquema de TARGA, tanto de inicio como en casos de retratamiento en pacientes con TNAV, debería considerar el CPE por su validación en estudios clínicos.	1,50 (1,12 – 1,87)	*Consenso
73. La concentración de los diferentes fármacos antirretrovirales en el LCR no es necesariamente equivalente a la penetración en el parénquima cerebral.	1,46 (1,14 – 1,77)	*Consenso
74. En pacientes con diagnóstico de TNAV está indicado el tratamiento de neuroestimulación cognitiva, basado en el concepto de neuroplasticidad.	1,62 (1,15 – 2,07)	*Consenso
75. El objetivo de un tratamiento de neuroestimulación cognitiva apunta a enlentecer la pendiente de deterioro neurocognitivo.	1,40 (1,11 – 1,68)	*Consenso
76. La estimulación neurocognitiva debe realizarse en pacientes con deterioro cognitivo leve y moderado.	1,60 (1,19 – 2,00)	*Consenso
77. Los grupos para rehabilitación neurocognitiva deben ser pequeños en número de participantes (hasta ocho personas) y homogéneos en cuanto a nivel de escolaridad, grado de deterioro cognitivo e intereses comunes de los participantes.	1,57 (1,19 – 1,94)	*Consenso

► **Tabla 1**

Ítem	Media (IC 95%)	Decisión según Método Delphi
78. El uso de drogas ARV que penetran mejor en el SNC podría ser una condición necesaria pero insuficiente para prevenir o reducir el daño neurológico, ya que la replicación viral no es el único mecanismo de lesión, y los fármaco ARV pueden no tener efecto sobre otros procesos patogénicos como la activación inmune permanente y las comorbilidades.	1,57 (1,19 – 1,94)	*Consenso
79. La intensificación del tratamiento antirretroviral en personas con carga viral indetectable en el LCR no provee beneficios clínicos.	1,90 (1,18 – 2,61)	*Consenso
80. En pacientes con TNAV la caída de la carga viral en el LCR luego de comenzar el tratamiento ARV es más lenta que en los pacientes sin TNAV, lo que indicaría una replicación viral más persistente en los primeros.	2,00 (1,39 – 2,60)	*Consenso
81. El tratamiento neuroprotector con bloqueantes de los canales de calcio, como la nimodipina (60 mg por vía oral, 5 veces por día), selegilina o pentoxifilina es útil en el manejo de pacientes con demencia asociada al VIH.	3,64 (3,10 – 4,17)	***Consenso
<p>* Consenso en el acuerdo con la afirmación, según los criterios estadísticos propuestos. ** No consenso con la afirmación, según los criterios estadísticos propuestos. *** Consenso en el desacuerdo con la afirmación, según los criterios estadísticos propuestos.</p>		

Tabla 2 Frecuencias y porcentajes para las valoraciones de los 81 ítems del cuestionario, agrupadas según área de competencia. ▲

Área de competencia	Ítem	1 Total acuerdo	2 Más bien de acuerdo	3 Sin criterio definido	4 Más bien en desacuerdo	5 Total desacuerdo	Sin competencia para responder
Epidemiología	1	15 (94%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	2	6 (38%)	6 (38%)	4 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	3	8 (50%)	4 (25%)	1 (6%)	2 (13%)	0 (0%)	1 (6%)
	4	12 (75%)	2 (13%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)
Factores de riesgo	5	12 (75%)	3 (13%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	6	10 (63%)	5 (31%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	7	11 (69%)	3 (19%)	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)
	8	9 (56%)	3 (19%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (19%)
	9	14 (88%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	10	12 (75%)	3 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
Manifestaciones clínicas	11	16 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	12	3 (19%)	6 (38%)	5 (31%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
	13	2 (13%)	3 (19%)	3 (19%)	6 (38%)	0 (0%)	2 (13%)
	14	11 (69%)	4 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	15	3 (19%)	6 (38%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (19%)
	16	8 (50%)	5 (31%)	0 (0%)	3 (19%)	0 (0%)	0 (0%)
	17	12 (75%)	3 (19%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
	18	8 (50%)	5 (31%)	1 (6%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)

► **Tabla 2**

Área de competencia	Ítem	1 Total acuerdo	2 Más bien de acuerdo	3 Sin criterio definido	4 Más bien en desacuerdo	5 Total desacuerdo	Sin competencia para responder
Diagnóstico	19	14 (88%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	20	7 (44%)	3 (19%)	3 (19%)	2 (13%)	0 (0%)	1 (6%)
	21	8 (50%)	5 (31%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
	22	9 (56%)	4 (25%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
	23	12 (75%)	3 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	24	12 (75%)	2 (13%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	25	13 (81%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)
	26	3 (19%)	3 (19%)	3 (19%)	4 (25%)	1 (6%)	2 (13%)
	27	13 (81%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
	28	11 (69%)	2 (13%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
	29	10 (63%)	2 (13%)	1 (6%)	1 (6%)	0 (0%)	2 (13%)
	30	12 (75%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
	31	7 (44%)	5 (31%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
	32	4 (25%)	6 (38%)	2 (13%)	2 (13%)	0 (0%)	2 (13%)
	33	9 (56%)	2 (13%)	0 (0%)	3 (19%)	0 (0%)	2 (13%)

Área de competencia	Ítem	1 Total acuerdo	2 Más bien de acuerdo	3 Sin criterio definido	4 Más bien en desacuerdo	5 Total desacuerdo	Sin competencia para responder
Diagnósticos diferenciales	34	11 (69%)	4 (25%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
	35	14 (88%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	36	15 (94%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	37	12 (75%)	3 (19%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	38	11 (69%)	3 (19%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	39	3 (19%)	5 (31%)	3 (19%)	3 (19%)	1 (6%)	1 (6%)
	40	10 (63%)	5 (31%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	41	10 (63%)	4 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
	42	9 (56%)	5 (31%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	43	13 (81%)	3 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Clasificación del deterioro cognitivo	44	11 (69%)	3 (19%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	45	11 (69%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
	46	12 (75%)	2 (13%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	47	13 (81%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
	48	6 (38%)	6 (38%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (19%)
	49	9 (56%)	4 (25%)	1 (6%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)
	50	10 (63%)	4 (25%)	1 (6%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)

► **Tabla 2**

Área de competencia	Ítem	1 Total acuerdo	2 Más bien de acuerdo	3 Sin criterio definido	4 Más bien en desacuerdo	5 Total desacuerdo	Sin competencia para responder
Seguimiento	51	1 (6%)	3 (19%)	3 (19%)	4 (25%)	4 (25%)	1 (6%)
	52	4 (27%)	3 (13%)	4 (27%)	2 (13%)	0 (0%)	4 (27%)
	53	10 (63%)	5 (31%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	54	12 (75%)	3 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	55	11 (69%)	3 (19%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)
	56	13 (81%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	57	12 (75%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
	58	10 (63%)	3 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (19%)
Tratamiento	59	9 (56%)	3 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (25%)
	60	7 (44%)	4 (25%)	1 (6%)	1 (6%)	0 (0%)	3 (19%)
	61	6 (38%)	2 (13%)	3 (19%)	3 (19%)	1 (6%)	4 (25%)
	62	7 (44%)	4 (25%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (25%)
	63	3 (19%)	3 (19%)	1 (6%)	5 (31%)	0 (0%)	4 (25%)
	64	4 (25%)	6 (38%)	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)	4 (25%)
	65	8 (50%)	7 (44%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	66	2 (13%)	3 (19%)	1 (6%)	8 (50%)	0 (0%)	2 (13%)
	67	4 (25%)	4 (25%)	2 (13%)	1 (6%)	0 (0%)	5 (31%)

► **Tabla 2**

Área de competencia	Ítem	1 Total acuerdo	2 Más bien de acuerdo	3 Sin criterio definido	4 Más bien en desacuerdo	5 Total desacuerdo	Sin competencia para responder
Tratamiento	68	4 (25%)	6 (38%)	2 (13%)	1 (6%)	0 (0%)	3 (19%)
	69	12 (75%)	3 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	70	11 (69%)	4 (25%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	71	5 (31%)	6 (38%)	4 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	72	8 (50%)	5 (31%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
	73	7 (44%)	6 (38%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (19%)
	74	7 (44%)	4 (25%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (19%)
	75	9 (56%)	6 (38%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	76	8 (50%)	5 (31%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
	77	7 (44%)	6 (38%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
	78	7 (44%)	6 (38%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
	79	4 (25%)	4 (25%)	1 (6%)	1 (6%)	0 (0%)	6 (38%)
	80	3 (19%)	6 (38%)	1 (6%)	1 (6%)	0 (0%)	5 (31%)
	81	0 (0%)	2 (13%)	3 (19%)	7 (44%)	2 (13%)	2 (13%)

Conclusiones

Epidemiología

Se observó una tendencia entre los miembros de este consenso a un alto nivel de acuerdo en cuanto a los aspectos epidemiológicos de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH (*v.* Tablas 1 y 2). Se reconoció que estos trastornos cognitivos son todavía una complicación frecuente de la infección por VIH, pudiéndose presentar dentro de un amplio espectro de alteraciones, desde deterioro neurocognitivo asintomático hasta la DAV (ítem 1). Se asumió que si bien no hay datos locales disponibles, estudios realizados en otros países con poblaciones comparables a la nuestra muestran que en etapas tempranas de la infección por VIH la prevalencia de deterioro neurocognitivo asintomático es de aproximadamente 20%, pero con un alto grado de dispersión en las respuestas (ítem 2). Hubo acuerdo, con dispersión en las respuestas, en que si bien la incidencia de demencia asociada al VIH disminuyó desde la introducción de la TARGA, la prevalencia de TNA y TNLM está en aumento, incluso en pacientes con niveles altos de CD4+ (ítem 3).

Factores de riesgo

Hubo consenso en acordar con todos los ítems planteados en este apartado (ítems 5-10). Fueron contemplados como factores de riesgo de TNAV la evolución prolongada de la infección por VIH, la mala adherencia al tratamiento antirretroviral, los esquemas de la TARGA subóptimos, los reiterados fracasos terapéuticos, la coinfección por el virus de la Hepatitis C y las cifras bajas de linfocitos T CD4 + (menos de 350 cél/uL) (ítems 6, 8, 9). La edad (mayor de 50 años) se consideró como un factor de riesgo independiente para desarrollar deterioro neurocognitivo (ítem 7).

Por último, hubo acuerdo en afirmar que niveles indetectables de carga viral en plasma no descartan la presencia de TNAV (ítem 10).

Manifestaciones clínicas

Se logró consenso en 7 de los 8 ítems propuestos por el comité de expertos en esta área.

Hubo acuerdo en la utilización de un algoritmo apropiado (v. Figura 2) para el diagnóstico de TNAV que permita diferenciar las manifestaciones clínicas provenientes de las frecuentes comorbilidades asociadas (factores de confusión) como la hepatitis C, enfermedad mental grave, abuso de sustancias, o la posible asociación con enfermedad de Alzheimer u otras causas de demencia (ítem 16).

Se acordó en que todos los pacientes VIH positivos deberían tener una evaluación cognitiva basal, antes de iniciar la TARGA (ítem 17).

Hubo asentimiento en que las siete funciones neurocognitivas principales que deben evaluarse debido a su frecuente afectación en estos pacientes son: velocidad en el procesamiento de la información, atención, funciones ejecutivas, aprendizaje, memoria, fluidez verbal y destreza y velocidad motora. También hubo acuerdo en considerar las manifestaciones no cognitivas o conductuales, frecuentes de comprobar en la observación clínica de estos pacientes, tales como apatía, depresión, irritabilidad, impulsividad, cambios en la personalidad o retraimiento social (ítems 11, 14).

Respecto a las nuevas formas de presentación de la enfermedad descritas por Brew en 2004: forma inactiva, variante crónica y variante “transformada” hubo consenso pero con un alto grado de dispersión en las respuestas (ítem 15).

Se consensuó que las manifestaciones clínicas del TNAV se han modificado en la era de la TARGA, pasando de tener un patrón subcortical con afectación predominante de la memoria y de la velocidad de procesamiento cognitivo a otro de tipo mixto, con compromiso de las funciones corticales (ítem 18).

No se logró consenso respecto a que la forma de presentación más frecuente del deterioro neurocognitivo a partir de los nuevos tratamientos ARV es de tipo cortical (ítem 13).

Diagnóstico

Hubo consenso en que los tests neurocognitivos, la punción lumbar con examen físico, químico, citológico y microbiológico del LCR y las neuroimágenes son métodos de diagnóstico útiles en los pacientes con TNAV, siempre precedidos del examen clínico y la historia clínica completa (ítem 19).

Se observo acuerdo en la utilización de pruebas de cribado rápidas como la *HIV Dementia Scale* (HDS) que requiere 5 a 10 minutos para su ejecución y la *International HIV Dementia Scale* que requiere aun de menos tiempo de realización. Hubo consenso en que la *International HIV Dementia Scale* (IHDS) es más fácil de realizar que la HDS, puede ser efectuada por cualquier médico, requiere solo 2-3 minutos, no necesita de instrumentación especial y es capaz de detectar daño subcortical (ítem 24). Puede ser realizada en cualquier idioma e identifica a los individuos en riesgo de demencia por VIH con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 57%, pero con una baja sensibilidad para detectar TNLM.

Respecto al ítem 26 (no consensuado debido a una enunciación errónea), planteando su formulación correcta hace referencia a la HDS, siendo esta una prueba válida y confiable para detectar TNLM cuando se incrementa el punto de corte de 10 a 14 y aumentar de esta forma su sensibilidad.

Los ítems 27 a 29 se reiteran en el apartado "Clasificación del deterioro cognitivo", pero considerándolos a los fines diagnósticos existe acuerdo en que primero deben descartarse otras causas de demencia para posteriormente considerar el diagnóstico de TNAV.

Hubo acuerdo en que luego de utilizar pruebas de cribado es necesaria una evaluación neurocognitiva completa que debe incluir la valoración de los dominios de la atención, lenguaje, memoria, velocidad y destreza motora, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento de la información (ítem 30). Esta evaluación debe ser implementada por profesionales entrenados en su aplicación y en la interpretación de los resultados.

Acerca de la punción lumbar se consensuo, con un límite cercano al no consenso, que está indicada en todos los pacientes en quienes se sospecha TNAV para el estudio físico, químico, citológico y microbiológico del LCR (ítem 20). Hubo acuerdo en que el hallazgo de hiperproteinoorraquia y pleocitosis a predominio linfomononuclear es frecuente en los pacientes con deterioro neurocognitivo y encefalopatía asociada al VIH (ítem 24). También en que las concentraciones de los biomarcadores sustitutos como la B2 microglobulina, la neopterinina y el ácido quinolinico se encuentran aumentadas en el LCR de pacientes con TNAV y sus niveles guardan relación con el grado de daño neuronal pero, además, en que son marcadores inespecíficos de TNAV (ítems 22 y 31). Hubo consenso en que la carga viral en LCR no tiene valor diagnóstico pero debe determinarse en pacientes con una carga viral plasmática indetectable que desarrollen un cuadro clínico compatible con TNAV, aunque con un IC 95% cercano al no consenso (ítem 32).

Hubo también acuerdo en que las alteraciones que se observan en los estudios de neuroimágenes consisten principalmente en atrofia cerebral cortical, a predominio de los lóbulos frontales y temporales, y cambios en la intensidad de la sustancia blanca periventricular, y también se acordó en que la atrofia cerebral no se correlaciona con la gravedad de las manifestaciones clínicas (ítems 23 y 33).

Diagnósticos diferenciales

Se acordó en que ante la sospecha de TNAV el primer paso es descartar un trastorno mental debido a otra enfermedad mediante un adecuado estudio clínico, de laboratorio y de diagnóstico por imágenes (ítem 34).

Existió consenso en la necesidad de hacer diagnóstico diferencial con enfermedades oportunistas o neoplasias que comprometen con frecuencia el SNC en estos pacientes, y además, neurosífilis, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico, complicaciones de la HTA, dislipidemia y causas tóxicas (abuso de sustancias o efectos adversos de algunos fármacos) (ítems 35 y 36).

Hubo acuerdo en que los estudios por neuroimágenes deben constituir el primer paso para realizar el diagnóstico diferencial con infecciones oportunistas del SNC, neoplasias o patología cerebral de causa vascular (ítem 38). No hubo consenso en la utilidad del SPECT en particular (ítem 39).

Fue aceptado que hay nuevos factores a tener en cuenta en el diagnóstico y en los diagnósticos diferenciales de los trastornos neurocognitivos en los sujetos VIH positivos, debido a que los nuevos tratamientos antirretrovirales han dado lugar a una marcada prolongación de la supervivencia (ítem 37).

En relación a la esfera psiquiátrica, fue consensuada la necesidad de realizar diagnóstico diferencial con los trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos adaptativos, trastornos psicóticos, consumo de sustancias o efectos adversos de fármacos que pueden manifestarse con alteraciones de la memoria y dificultades en la concentración (ítem 40). Se acordó en destacar que, debido a la alta prevalencia en los sujetos VIH seropositivos, los médicos deben descartar la depresión como parte de la evaluación periódica de estos pacientes mediante preguntas sencillas que pueden ser útiles para el cribado de depresión, tales como: durante el último mes, ¿se ha sentido frecuentemente triste, deprimido o desesperanzado? y durante el último mes, ¿le ha costado disfrutar o ha sentido poco interés por las cosas? (ítems 41 y 42).

Hubo consenso en afirmar que el manejo de los TNAV suele ser complejo y requiere la participación de varias especialidades clínicas y neuropsicológicas. También en que resulta difícil en nuestro medio contar con todas

las especialidades necesarias para poder realizar un adecuado diagnóstico y seguimiento de los pacientes con TNAV, pero es recomendable promover la conformación de equipos interdisciplinarios destinados a tal fin (ítem 43).

Clasificación del deterioro cognitivo

Hubo consenso en tomar como referencia la clasificación (nomenclatura y definiciones) de la *American Academy of Neurology* (AAN) de la conferencia de Frascati, revisado por los *National Institutes of Mental Health* (NIMH) en 2007 del TNAV que define 3 categorías de gravedad: TNA, TNLM y DAV, debido a que refleja lo observado en la práctica clínica diaria (ítem 44).

Se acordó en que el TNA incluye trastornos en al menos 2 dominios neurocognitivos con ≥ 1 DE por debajo de los valores de referencia para la edad y el nivel educativo (ítem 45). Dicho desorden no afecta a las actividades de la vida diaria. En que el TNLM incluye alteraciones similares al TNA pero con algunas interferencias en las actividades de la vida diaria y que la DAV se define por la presencia de trastornos en ≥ 2 dominios neurocognitivos con ≥ 2 DE por debajo del promedio con marcada interferencia en las actividades cotidianas (ítem 46).

Hubo consenso del Comité de Expertos en la recomendación que todo paciente VIH positivo debería realizarse una evaluación neurocognitiva basal al momento del diagnóstico (ítems 27-29, 44-50).

Seguimiento

Hubo consenso en que una vez que se ha diagnosticado la existencia de TNAV, es importante hacer un seguimiento del mismo a través de la reevaluación neuropsicológica del paciente, con una frecuencia no menor a seis meses y no mayor a un año. Las reevaluaciones neuropsicológicas permiten hacer un seguimiento de los efectos de los tratamientos implementados (ítems 53 y 54).

Hubo acuerdo en que el mini examen cognoscitivo (*Mini Mental State Examination*) y el dosaje de ácido quinolínico en LCR, no resultan útiles como parámetros evolutivos de seguimiento del deterioro cognitivo de un paciente con TNAV (ítems 51 y 52).

Tratamiento

En este apartado fue donde se presentó mayor controversia y en donde se observó la mayor cantidad de opción de respuestas “Sin competencia para responder” (v. Tabla 2).

El tratamiento del TNAV tiene enfoques no farmacológicos y farmacológicos. En este ítem hubo consenso en aseverar que el pilar fundamental

para la prevención y el tratamiento de los TNAV es un adecuado esquema de TARGA (ítem 55). La barrera hematoencefálica restringe el ingreso al sistema nervioso central de algunos ARV más que otros (ítem 56). Algunos pacientes con viremia indetectable tienen CV detectable en LCR por lo que el SNC puede resultar un “santuario” o “reservorio” del virus (ítem 57). El estado de activación inmune y de actividad inflamatoria permanente a nivel del reservorio del SNC puede persistir a pesar de la TARGA (ítem 58). El denominado “escape viral” a nivel del SNC con CV detectable en el LCR indica replicación viral persistente aunque sea de bajo grado a ese nivel (ítem 59). Los pacientes con un esquema de TARGA con un coeficiente de penetración (CPE, del inglés *CNS, penetration effectiveness*) de fármacos en el LCR bajo (≤ 7) presentan mayor riesgo de presentar CV detectable en el LCR. La proporción de pacientes con CV detectable en el LCR se reduce en la medida que se incrementa el CPE. Se debería realizar CV en LCR y, eventualmente, test de resistencia en ese compartimiento, a los pacientes VIH seropositivos con fallo reiterado a la TARGA (ítems 55 al 60, 62 y 64).

También hubo consenso, aunque con un amplio grado de dispersión, en afirmar que el inicio temprano del tratamiento antirretroviral, independientemente del nivel de recuento de linfocitos T CD4+ en plasma, se asocia con menor riesgo de desarrollar TNAV (ítem 71).

Obtuvo consenso la afirmación de que la indicación de un esquema de TARGA, tanto de inicio como en casos de retratamiento, debería considerar el CPE por su validación en estudios clínicos (ítem 72). Esto puso de manifiesto una contradicción ya que no hubo consenso con la afirmación respecto a que el puntaje CPE desarrollado debería ser aplicado para el diseño de la TARGA inicial de todos los pacientes VIH positivos (ítem 63).

La concentración de los diferentes fármacos antirretrovirales en el LCR no es necesariamente equivalente a su penetración en el parénquima cerebral. El uso de drogas ARV que penetran mejor en el SNC podría ser una condición necesaria pero insuficiente para prevenir o reducir el daño neurológico, ya que la replicación viral no es el único mecanismo de lesión, y los fármacos ARV pueden no tener efecto sobre otros procesos como la activación inmune permanente y las comorbilidades. La intensificación del tratamiento antirretroviral en personas con carga viral indetectable en el LCR no provee beneficios clínicos. En pacientes con TNAV la caída de la carga viral en el LCR luego de comenzar el tratamiento ARV es más lenta que en los pacientes sin TNAV, lo que indicaría una replicación viral más persistente en los primeros (Ítems 71-73, 78-80).

No hubo consenso con la afirmación, según los criterios estadísticos propuestos en que el CPE no se correlaciona con la CV plasmática (ítem 61).

Dentro del enfoque neurofarmacológico, no se alcanzó consenso en la utilidad del uso de anticolinesterásicos (donepecilo, rivastigmina o galantamina) y/o moduladores glutamatergicos (memantina) para el tratamiento sintomático del TNAV. Si bien dichas drogas podrían ser indicadas, son necesarios más estudios con buen diseño que avalen su uso (ítem 66). Existió consenso en la no utilidad del tratamiento neuroprotector con bloqueantes de los canales de calcio, como la nimodipina, selegilina o pentoxifilina en el manejo de pacientes con DAV por igual motivo (ítem 81).

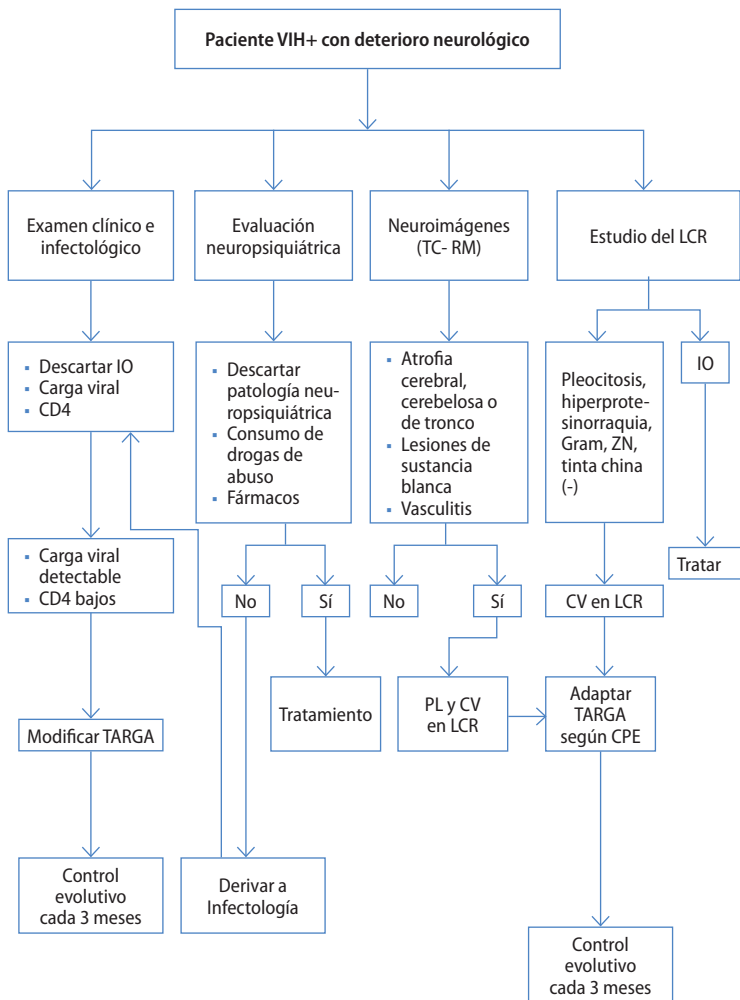
Tuvo anuencia la afirmación que es necesario tratar las comorbilidades psiquiátricas que con frecuencia acompañan a los TNAV (fundamentalmente trastornos del estado de ánimo y trastornos psicóticos). Existe evidencia de la eficacia de los fármacos antidepresivos y antipsicóticos en el tratamiento de estos casos, pero es indispensable estar actualizado respecto a las posibles interacciones farmacológicas (ítem 70).

Se logró consenso, aunque con una gran dispersión en las respuestas, en la indicación del uso de psicoestimulantes (metilfenidato/anfetaminas) en los pacientes con TNAV y marcada apatía y pérdida de la adherencia a la TARGA (ítem 67). Se alcanzó consenso, pero también con una gran dispersión en los resultados, la afirmación que si el paciente recibe AZT/ 3TC o EFV, debe descartarse el efecto *chemo-brain* (ítem 68).

Hubo acuerdo en que, en algunos pacientes que reciben TARGA, la reconstitución inmune a partir de los linfocitos T CD8+ puede infiltrar el cerebro y provocar una respuesta inflamatoria de diverso grado, usualmente asociada a infecciones oportunistas (criptococosis meníngea o TBC cerebral), aunque también vinculada a un empeoramiento de la encefalopatía por VIH. Este proceso que puede ser grave, se conoce como síndrome de reconstitución inmune cerebral (Neuro-IRIS por sus siglas en inglés) (ítem 68).

En relación con el enfoque no farmacológico existió consenso en cuanto a la utilidad y necesidad de la indicación de trabajo de neurorehabilitación cognitiva como parte del plan de tratamiento (ítem 65), basado en el concepto de neuroplasticidad. El objetivo de un tratamiento de neuroestimulación cognitiva apunta a enlentecer la pendiente de TNLM. Los grupos para rehabilitación neurocognitiva deben ser pequeños en número de participantes (hasta ocho personas) y homogéneos en cuanto a nivel de escolaridad, grado de deterioro y deben tener intereses en común (ítems 74-77).

Figura 2 Paciente VIH positivo con deterioro neurocognitivo: algoritmo diagnóstico.



Discusión

A pesar de los avances en el tratamiento de la infección por VIH, el SNC es afectado con frecuencia durante el curso de la enfermedad³⁴. El compromiso del sistema nervioso (SN) en la enfermedad VIH/sida incluye aquellas manifestaciones clínicas que pueden observarse durante la primoinfección (meningitis aséptica, síndrome de Guillain-Barré, neuropatías periféricas, neuropatías de pares craneanos, entre otras), complicaciones tardías dependientes de la inmunodeficiencia a la que conduce el propio retrovirus (infecciones oportunistas y tumores del SNC, específicamente el linfoma primario)³⁵, el deterioro neurocognitivo debido al neurotropismo del VIH (encefalopatía subaguda a crónica y demencia)³⁶, el compromiso de la médula espinal (mielopatía vacuolar, mielitis agudas necrotizantes por neuroherpes virus, linfomas no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin)³⁷, las neuropatías periféricas, la miopatía (vinculada con la utilización de ciertos fármacos antirretrovirales u otras drogas empleadas en el tratamiento de estos pacientes como los hipolipemiantes) y las manifestaciones neurológicas del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), como la neurotuberculosis, la criptococosis y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP).^{38,39} Específicamente, el síndrome que incluye las alteraciones cognitivas, motoras y conductuales asociadas con el VIH, se conoce desde el año 2007 y por consenso como HAND por sus siglas en inglés (HIV-associated neurocognitive disorders) o TNAV (trastornos neurocognitivos asociados al VIH).⁴⁰

Por lo tanto, se puede afirmar que el VIH es un virus neurotrópico pues infecta y tiene especial tropismo por el SNC y neurovirulento pues no solamente produce infección sino también manifestaciones clínicas de enfermedad neurológica.^{38,39}

El desarrollo de TNAV se asocia con una menor adherencia al tratamiento antirretroviral,⁴¹ mayor dificultad para realizar tareas diarias complejas,⁴²⁻⁴⁴ peor calidad de vida, dificultad para obtener un empleo y una supervivencia más corta.⁴⁵

Mientras que la incidencia de la forma más grave, la demencia asociada al sida (DAS) ha disminuido en la era de la TARGA⁴⁶, la incidencia y prevalencia de formas más leves (trastorno neurocognitivo asintomático [TNA], y leve a moderado [TNLM]) se han incrementado.⁴⁷ Entre 1990 y 1998, la incidencia de DAS se redujo de 21% a 10%.^{40,47} Además, como los pacientes bajo tratamiento ARV han prolongado su supervivencia y por lo tanto su edad, el aumento en la incidencia de TNAV podría deberse tanto a los efectos relacionados con la activación inmune crónica generada por la presencia y replicación del retrovirus en el SNC como por la involución cerebral asociada con la mayor edad.⁴⁸⁻⁵⁰

Clásicamente se distinguen 3 formas de TNAV. El denominado TNA (ANI por sus siglas en inglés) incluye trastornos en ≥ 2 dominios neurocognitivos (atención; memoria; velocidad para el procesamiento de la información, etc.) con ≥ 1 DS por debajo del promedio. En estos pacientes, el deterioro neurocognitivo no interfiere con las actividades de la vida diaria. El TNLM (MND por sus siglas en inglés) es similar an TNA pero con leve a moderada interferencia con las actividades diarias. Finalmente, la DAS (HAD, en inglés) designa a aquellos pacientes con trastornos en ≥ 2 dominios neurocognitivos ≥ 2 DS por debajo del promedio y una marcada interferencia en las actividades cotidianas.^{39,51-54} La incidencia de TNA y de TNLM se ha incrementado desde la implementación y difusión de la TARGA, como lo demuestran distintas series consultadas.⁵⁵⁻⁶⁰ El estudio CHAPTER también demostró, entre otras conclusiones, que si bien la incidencia de formas graves de compromiso neurocognitivo se redujo con la TARGA, las formas leves y moderadas del TNAV resultaron hallazgos frecuentes en la población evaluada, aun en aquellos sujetos con mínimas comorbilidades.⁶¹⁻⁶³ Heaton RK y col.⁶⁴ comprobaron que las características de las alteraciones neurocognitivas se modificaron en la era previa y posterior a la TARGA. Los autores señalan que en la era previa a la TARGA, el deterioro neurocognitivo afectaba con más frecuencia las habilidades motoras, la velocidad de procesamiento cognitivo y la fluidez verbal, mientras que en la era posterior a la TARGA la disfunción es mayor en el área del aprendizaje y las funciones ejecutivas.

Diversos factores han sido asociados con mayor riesgo de desarrollar TNAV; entre ellos se citan: edad avanzada, bajo nivel de CD4 al diagnóstico de VIH +, alta CV plasmática; bajo nivel de CD4 al inicio de la TARGA; antecedentes de complicaciones neurológicas asociadas al VIH (IO, tumores), larga evolución de la infección por VIH, mala adherencia a la TARGA, TARGA subóptima y fracasos terapéuticos.⁶⁵⁻⁶⁸ Además, un índice de masa corporal alto, la enfermedad cardiovascular previa, la

anemia y plaquetopenia crónicas, el alcoholismo, el tabaquismo, la diabetes, la dislipidemia y la coinfección por el virus de la hepatitis C también han sido señalados como factores de riesgo de TNAV.⁶⁹⁻⁷⁶

El consumo de cocaína, ya sea por vía intravenosa o inhalatoria, representa un importante factor de riesgo para el desarrollo de TNAV en los sujetos VIH positivos. La cocaína es un potente vasoconstrictor cerebral que incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, produce defectos en la perfusión cerebral (en especial de las áreas frontotemporales) que pueden apreciarse en la neuroimágenes y, por afectación de las células endoteliales de la BHE y aumento del TNF- α , facilita el ingreso del VIH al SNC.⁷⁷⁻⁸²

Para el diagnóstico del TNAV se han utilizado ampliamente tanto la HDS como la IHDS. Esta última es más fácil de realizar para el operador. Ambas se han mostrado sumamente útiles para el diagnóstico de la DAS pero su sensibilidad disminuye cuando se las utiliza para TNA y TNLM; cuando se utiliza la HDS y se eleva el punto de corte a 14, la sensibilidad para el diagnóstico de TNAV asciende al 78%.⁸³⁻⁸⁸ La evaluación neuropsicológica debe incluir los 6 dominios neurocognitivos: lenguaje, atención, memoria, funciones ejecutivas, velocidad para el procesamiento de la información y destreza y habilidad motora.⁸⁹⁻¹⁰⁴

La evaluación diagnóstica de los pacientes con TNAV se completa con los estudios de neuroimágenes; en este sentido, tanto la TC como la RNM pueden ser de utilidad para valorar el daño cerebral y excluir otras causas de compromiso neurológico, tanto infecciosas como no infecciosas.^{38,104-106} Los hallazgos más comunes en las neuroimágenes incluyen la atrofia cortical central difusa, el compromiso localizado en grandes parches que comprometen la sustancia blanca (leucoencefalopatía) y las lesiones puntiformes de < de 1 cm de diámetro compatibles con fenómenos de vasculitis.¹⁰⁷⁻¹¹² La TC muestra el agrandamiento de las cavidades ventriculares, atenuación difusa de la sustancia blanca periventricular, reducción del volumen cerebral a expensas de los lóbulos frontotemporales e incremento concomitante del volumen del LCR.^{38,105,106,110-112} La RNM permite observar en los pulsos T2 atrofia cerebral y de los ganglios basales e hiperintensidad difusa de la sustancia blanca periventricular, ganglios basales y tálamo.^{38,104,111} La espectroscopia agrega una reducción del N-Acetil-Aspartato con aumento de colina.¹¹²⁻¹¹⁵ La TC con fluorodesoxiglucosa (FDG) muestra una utilización anormal de la glucosa con hipermetabolismo subcortical en estadios tempranos del deterioro neurocognitivo e hipometabolismo cortical y subcortical en etapa de demencia.¹¹⁶⁻¹¹⁸

El diagnóstico de los pacientes VIH positivos con deterioro neurocognitivo debe incluir el examen del LCR. Este permite en primer lugar excluir otros patógenos causantes de complicaciones neurológicas, en especial *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Trypanosoma cruzi*, neuroherpes virus, virus JC y neurosífilis.¹¹⁹⁻¹²⁴ En relación con el daño neurológico atribuible al VIH, el estudio del LCR permite establecer la presencia de alteraciones inespecíficas como la hiperproteinorraquia, presente en el 65% de los pacientes y la pleocitosis que se comprueba en el 25% de los casos. También se detecta aumento de marcadores inflamatorios como la beta-2-microglobulina, la neopterinina, el ácido quinolínico, el factor α de necrosis tumoral y las interleuquinas 1 y 6. En el caso de los 2 primeros, el aumento responde a síntesis intratecal y no se vincula con los niveles plasmáticos de ambos marcadores.¹²⁵⁻¹²⁷ El ácido quinolínico es un metabolito del triptófano, con marcada actividad neurotóxica, y sus niveles se encuentran incrementados en el LCR en relación con la gravedad del daño neuronal.¹²⁸

Entre los marcadores específicos que pueden utilizarse, el aislamiento del VIH en el LCR se obtiene en el 30% a 50% de los pacientes con síntomas neurológicos; los niveles del antígeno p24 en el LCR están incrementados en relación con la gravedad del deterioro neurocognitivo. El marcador más útil en este aspecto es la medición de la carga viral en el LCR.¹²⁹

Letendre S y col.¹³⁰ en el año 2008 elaboraron y validaron un puntaje de penetración de los fármacos antirretrovirales en el LCR, denominado CPE que resulta de suma utilidad y fácil aplicación en pacientes con una supresión incompleta de la replicación viral en el SNC. Los pacientes con un CPE bajo ($\leq 1,5$) tuvieron un $>$ riesgo de presentar CV detectable en LCR en comparación con aquellos que tuvieron un CPE $> 1,5$ (20% vs. 12%, p .02). En cambio, el CPE no se correlacionó con los valores de CV plasmática. La proporción de pacientes con CV detectable en LCR se redujo en la medida que se incrementó el CPE. En el año 2012, cuando aparecen los nuevos fármacos ARV (raltegravir, maraviroc), los mismos autores reclasifican los ARV y determinan que debe alcanzarse un CPE en el LCR de 7 puntos para asegurar una correcta supresión de la replicación viral en el SNC.¹³¹⁻¹³⁵ La aplicación del CPE es de utilidad en pacientes que presentan deterioro neurocognitivo aún con una viremia indetectable.¹³⁶⁻¹³⁸ La adecuación de la TARGA de acuerdo con un CPE $>$ de 7 permite en muchos pacientes alcanzar una marcada mejoría en las manifestaciones neurocognitivas en relación con una carga viral indetectable en el LCR.

La respuesta terapéutica cuando se utiliza el CPE es mejor en pacientes naïf que en aquellos “experimentados”. En un estudio reciente, aleatorizado y controlado, con un período de evaluación de 16 semanas, no hubo diferencias significativas en la evolución de los pacientes tratados de acuerdo con el puntaje del CPE y aquellos en los que no se tuvo en cuenta este parámetro.¹³⁹

Este consenso ha tratado de resumir las principales conclusiones discutidas por un panel de expertos en relación con la prevención, el manejo clínico, el abordaje diagnóstico y el monitoreo terapéutico de los pacientes con TNAV. Se aplicó una metodología basada en un procedimiento que constó de varias etapas en las que participaron 17 profesionales convocados por su experiencia en el manejo clínico, neurológico, psiquiátrico e infectológico de estos enfermos.

El análisis global presenta algunas limitaciones; entre ellas, debe señalarse que no se efectuó una revisión sistemática de la bibliografía consultada y que solo se abordaron los principales problemas relacionados con esta temática, quedando aún puntos que deben ser más extensamente discutidos. Entre estos, el consenso ha puesto de manifiesto las dificultades para implementar pruebas de tamizaje suficientemente sensibles para el diagnóstico de las formas leves a moderadas de TNAV. Tanto la HDS como la IHDS son útiles para el diagnóstico de DAS pero tienen limitaciones para detectar TNA, TNL y TNLM.

Por otra parte, hacen falta nuevos trabajos que incluyan un gran número de pacientes, aleatorizados, que permitan confirmar la potencial asociación entre los niveles de fármacos ARV en SNC y el logro de una mejoría en el desempeño neurocognitivo.

Más allá de estos puntos no totalmente aclarados, no quedan dudas de que un diagnóstico temprano del TNAV, en el contexto de una supervivencia más prolongada como la que tienen hoy los pacientes VIH positivos, permitirá a clínicos, neurólogos, psiquiatras e infectólogos, implementar mejores recursos de diagnóstico e intervenciones terapéuticas más eficaces.

Financiación

Abbott Laboratories Argentina proporcionó fondos para el desarrollo de este consenso pero no ha tenido ninguna participación en el diseño, análisis de datos, elaboración, orientación, revisión, ni en la redacción del presente documento.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflicto de intereses en relación con la participación ni los conceptos expuestos en este manuscrito.

Agradecimientos

Por avalar este consenso y prestar su colaboración en la difusión de los resultados, los integrantes del consenso agradecen a la Dirección Nacional de Sida y ETS, a la Coordinación Sida del Ministerio de Salud de la C.A.B.A., a la Sociedad Argentina de Infectología, a la Asociación Argentina de Psiquiatras, a la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica y a la Sociedad Neurológica Argentina.

A Mariana Pastor por el apoyo logístico brindado en todas las etapas de la realización de este consenso. A Leandro Kovalevski por la rigurosidad metodológica empleada en el análisis estadístico de los resultados.

Referencias bibliográficas

1. Nielsen SL, Petito CK, Urmacher CD, Posner JB. Subacute encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome: a postmortem study. *Am J Clin Pathol* 1984; 82: 678-82.
2. Petito CK, Cho E-S, Lemann W, et al. Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): An autopsy review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1986; 45: 635-46.
3. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS Dementia Complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986; 19: 517-24.
4. Navia BA, Cho E-S, Petito CK, Price RW. The AIDS Dementia Complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol* 1986; 19: 525-35.
5. Levy JA, Shimabukuru J, Hollander H, et al. Isolation of AIDS-associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms. *Lancet* 1985; 2: 586-8.
6. Biniak R, Bartholome M, Schultz M, et al. Intrathecal production of HIV antibodies in suspected AIDS encephalopathy. *J Neurol* 1988; 235: 131-5.
7. Lazarini P, Seilhean D, Roseblum O, et al. Human immunodeficiency virus type 1 DNA and RNA load in brains of demented and non-demented patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurovirol* 1997; 3: 299-303.
8. Wiley CA, Soontornniyomkij V, Rhadakrishnan L, et al. Distribution of brain HIV load in AIDS. *Brain Pathol* 1998; 8: 227-84.
9. Wiley CA, Masliah E, Morey M, et al. Neocortical damage during HIV infection. *Ann Neurol* 1991; 29: 651-7.
10. Wiley CA, Achim C. Human Immunodeficiency Virus encephalitis is the pathological correlate of dementia in acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1994; 36: 673-6.
11. Nuovo GJ, Gallery F, Mac Connell P, Braun A. In situ detection of polymerase chain reaction-amplified HIV nucleic acids and tumor necrosis factor- α RNA in central nervous system. *Am J Pathol* 1994; 144: 659-66.
12. Petito CK, Cash K. Blood-brain barrier abnormalities in acquired immunodeficiency syndrome: immunohistochemical localization of serum proteins in postmortem brains. *Ann Neurol* 1992; 32: 658-66.
13. Kaul M, Zheng J, Okamoto S, Gendelman HE, Lipton SA. HIV infection and AIDS: consequences for the central nervous system. *Cell Death Differ* 2005; Suppl 1: 878-92.
14. Miles JM, Chou SM. Multinucleated giant cells in AIDS. Encephalopathy are not derived from microglia. *J Neuropathol Expert Neurol* 1988; 47: 302.
15. Gros G, Kaul M. Molecular mechanisms of neuroinvasion by monocytes-macrophages in HIV-1 infection. *Retrovirology* 2010; 7: 30.

16. Loch-Neckel G, Koepf J. La barrera hematoencefálica y la administración de medicamentos en el sistema nervioso central. *Rev Neurol* 2010; 51: 165-74.
17. Valcour V, Sithinamsuwan P, Lettendre S, Ances B. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011; 8: 54-61.
18. Kaul M. HIV-associated dementia: update on pathological mechanisms and therapeutics approaches. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 315-20.
19. Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA, et al. Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immunodeficiency syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 7089-93.
20. Petito CK, Cash K. Blood-Brain-Barrier abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome: immunohistochemical localization of serum proteins in postmortem brains. *Ann Neurol* 1992; 32: 658-66.
21. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010; 24: 1243-50.
22. Bingham R, Ahmed M, Rangi P, et al. HIV encephalitis despite suppressed viraemia: a case of compartmentalized viral escape. *Int J STDs & AIDS* 2011; 22: 608-9.
23. EACS Guidelines Version 6, October 2011 Neurocognitive impairment: diagnosis and management, pp. 48-9. Available at: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACSPdf/EACSGuidelines-v6.0-English.pdf>. Accessed 25 June 2012.
24. Dalkey N, Brown B, Cochran S. The Delphi Method, III: Use of Self Ratings to Improve Group Estimates. Santa Monica, Calif: Rand Corp; November 1969. Publication RM-6115-PR.
25. Dalkey NC. The Delphi Method: an experimental study of group opinion. Santa Monica (California): Rand Corporation; 1969. Publication RM-59999PR.
26. Li LT, Mills WL, Gutierrez AM, Herman LI, Berger DH, Naik AD. A Patient-Centered Early Warning System to Prevent Readmission after Colorectal Surgery: A National Consensus Using the Delphi Method. *J Am Coll Surg*. 2012 Nov 27. 1072-7515(12)01292-6.
27. Plaza V, Calle M et al. Validación externa de las recomendaciones del Consenso multidisciplinar sobre Terapia Inhalada. *Arch Bronconeumol*. 2012; 48(6):189-196.
28. Martín Carrasco M, Agüera Ortiz L, Caballero Martínez L et al. Consenso de la SEPG sobre la depresión en el anciano. *Actas Esp Psiquiatr* 2011;39(1):20-31.
29. Kelly C, Jorm A, Kitchener B. Development of mental health first aid guidelines for suicidal ideation and behaviour: A Delphi study. *BMC Psychiatry*. 2008; 8:17-27.
30. Flower A, Lewith G, Little P. Seeking an oracle: using the Delphi process to develop practice guidelines for the treatment of endometriosis with Chinese herbal medicine. *The journal of alternative and complementary medicine*. 2007;13:969-976.
31. Hardy D. Practical application of the Delphi technique in a bicultural mental health nursing study in New Zealand. *Journal of Advanced Nursing*. 2004; 46: 95-109.
32. Van derlinde H, Hofstad C, Van J, Postema K, Geertzen G. Use of the Delphi technique for developing national clinical guidelines for prescription of lower-limb prostheses. *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2004;42:693-704.
33. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Results of a US Consensus Panel of Experts. *Arch Intern Med*. 2003; 163:2716-24.
34. Powderly WG. Sorting through confusing messages: the art of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31 (Suppl 1): S24-25.
35. Corti M, Villafañe MF, Trione N, y col. Linfomas primarios del SNC en pacientes con sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22: 332-336.

36. Wiley CA, Achim CL. Human Immunodeficiency Virus and dementia. *Ann Neurol* 1995; 38: 559-60.
37. Corti M, Soto I, Villafañe MF, y col. Mielitis aguda necrotizante en un paciente con sida. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 143-6.
38. Corti M, Villafañe MF, Palmieri OJ. Atlas de neuroimágenes y neuropatología de la enfermedad HIV/sida. 1° Ed. Buenos Aires, 2007.
39. Bernal-Cano F. El virus de inmunodeficiencia humana VIH y el sistema nervioso. Principios generales. *Acta Neurol Colomb* 2008; 24: 124-141.
40. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69:1789-99.
41. Albert SM, Weber C, Todak G. An observed performance test of medication management ability in HIV: relation to neuropsychological status and adherence outcomes. *AIDS Behav* 1999; 3:121-8.
42. Berger JR, Brew B. An international screening tool for HIV dementia. *AIDS* 2005; 19:2165-6.
43. Farinpour R, Miller EN, Satz P, et al. Psychosocial risk factors of HIV morbidity and mortality: findings from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25: 654-70.
44. Garvey LJ, Yerrakalva D, Winston A. Do cerebral function test results correlate when measured by a computerized battery test and a memory questionnaire in HIV-1 infected subjects? *J Intern AIDS Soc* 2008; 11(Suppl 1): 301.
45. Garvey LJ, Yerrakalva D, Winston A. Correlations between computerized battery testing and a memory questionnaire for identification of neurocognitive impairment in HIV type 1-infected subjects on stable antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25: 765-9.
46. 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*.
47. Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: multicenter AIDS cohort study, 1990-1998. *Neurology* 2001; 56: 257-60.
48. McArthur JC. HIV dementia: an evolving disease. *J Neuroimmunol* 2004; 157: 3-10.
49. Cysique LA, Bain MP, Brew BJ, Marray JM. The burden of HIV-associated neurocognitive impairment in Australia and its estimates for the future. *Sex Health* 2011; 8: 541-50.
50. EACS Guidelines Version 6, October 2011 Neurocognitive impairment: diagnosis and management, pp. 48-9. Available at <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACSPdf/EACSGuidelines-v6.0-English.pdf>. Accessed 25 June 2012.
51. Airoidi M, Bandera A, Trabattini D, Tagliabue B, Arosio B, Soria A, et al. Neurocognitive impairment in HIV-infected naïve patients with advanced disease: the role of virus and intrathecal immune activation. *Clin Dev Immunol* 2012; 4: 654-671.
52. Ances BM, Ellis RJ. Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. *Semin Neurol*. 2007; 27: 86-92.
53. Ances BM, Christensen JJ, Teshome M, Taylor J, Xiong BA, Aldea P, et al. Cognitively unimpaired HIV-positive subjects do not have increased 11C-PiB. *Neurology* 2010; 75: 111-115.
54. Andreas H. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 376-380.

55. Blackstone, K., et al., Defining neurocognitive impairment in HIV: deficit scores versus clinical ratings. *Clin Neuropsychol* 2012; 26: 894-908.
56. Blackstone, K., et al., Diagnosing symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders: self-report versus performance-based assessment of everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc* 2012; 18: 79-88.
57. Bragança M, Palha A. Trastornos neurocognitivos asociados con la infección por el VIH. *Actas Esp Psiquiatr* 2011; 39: 374-383.
58. Brew BJ. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS* 2004; 18 (Suppl 1): S75-S78.
59. Cysique LA, Letendre SL, Ake C, Jin H, Franklin DR, Gupta S, et al. Incidence and nature of cognitive decline over one year among HIV-infected former plasma donors in China. *AIDS* 2010; 24: 983-990.
60. 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 areas : a combined study of two cohorts. *J Neurovirol* 2004; 10: 350-357.
61. Cysique LA, Vaida F, Letendre S, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*. 2009;73:342-348.
62. Cysique LA, Waters EK, Brew BJ. Central nervous system antiretroviral efficacy in HIV infection: a qualitative and quantitative review and implications for future research. *BMC Neurol* 2011; 11: 148.
63. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 2010; 23: 2087-2096. doi: 10.1212/WNL.0b013e318200d727.
64. Heaton RK, Ellis RJ, Letendre SL, Corkran SH, Clifford D, Maria CM, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: difference in rates, nature and predictors. *J Neurovirol* 2011; 17: 3-16. doi: 10.1007/s13365-010-0006-1.
65. Gandhi NS, Skolasky RL, Peters KB, Moxley RT, Creighton J, Roosa HV, et al. A comparison of performance-based measures of function in HIV-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol* 2011; 17: 159-165. doi: 10.1007/s13365-011-0023-8.
66. Gannon P, Khan MZ, Kolson DL. Current understanding of HIV-associated neurocognitive disorders pathogenesis. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 275-283. doi: 10.1097/WCO.0b013e32834695fb.
67. Letendre SL, Ellis RJ, Ances BM, Mc-Cutchan JA. Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med* 2010; 18: 45-55.
68. Zhao H, Goetz MB. Complications of HIV infection in an ageing population: challenges in managing older patients on long-term combination antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1210-1214.
69. Failde Garrido JM, López Castro J. Influencia de las variables clínico-biológicas, CD4 y carga viral sobre el rendimiento neuropsicológico de pacientes con infección por VIH-1. *An Med Interna (Madrid)* 2005; 22: 261-265.
70. Becker JT, Kingsley J, Mullen J, Cohen B, Martin E, Miller EN, et al. Vascular risk factors, HIV serostatus and cognitive dysfunction in gay and bisexual men. *Neurology* 2009; 73: 1292-1299.

71. Kaul M. HIV-1 associated dementia: update on pathological mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 315-320.
72. Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med* 2011; 19: 137-142.
73. Morgan EE, Woods SP, Smith C, Weber E, Scott JC, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. Lower cognitive reserve among individuals with syndromic HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Behav* 2012; 16: 2279-2285.
74. Odiase F, Ogunrin O, Ogunniyi A. Effect of progression of disease on cognitive performance in HIV-AIDS. *J Nat Med Assoc* 2006; 98: 1260-1262.
75. Fortin DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepatitis* 2013; 10: 81-86.
76. Mc Andrews MP, Farcnik K, Carlen P, et al. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology* 2005; 41: 801-808.
77. Pfefferbaum A, Rosenbloom MJ, Rohlfing T, Kemper CA, Deresinski S and Sullivan E. Frontostriatal fiber bundle compromise in HIV infection without dementia. *AIDS* 2009; 23: 1977-1985.
78. Rackstraw S. HIV-related neurocognitive impairment—a review. *Psychol Health Med* 2011; 16: 548-563.
79. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry C, Bernstein A. Stroke and cocaine or amphetamine use. *Epidemiology* 1998; 9: 596-600.
80. Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol* 2005; 62: 112-116.
81. Ragin AB, Storey P, Cohen BA, Leon G, Epstein G, and Edelman R. Whole brain diffusion tensor imaging in HIV-Associated cognitive impairment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 195-200.
82. Vazquez-Justo E, Rodríguez-Alvarez M. Influencia de factores no relacionados con la infección en el rendimiento neuropsicológico de seropositivos al VIH. *Rev Neurol* 2002; 35: 474-480.
83. Ardila-Ardila A, Goodkin K, Concha-Bartolini M, Lecusay-Ruiz R, O'Mellan-Fajardo S, Suárez-Bustamante P y col. HUMANS: una batería neuropsicológica para la evaluación de pacientes infectados con VIH-1. *Rev Neurol*. 2003; 36: 756-762.
84. Becker JT, Dew MA, Alzenstein 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: 351-357.
85. Blackstone K, Moore DJ, Franklin DR, Clifford DB, Collier AC, Marra CM, et al. Defining neurocognitive impairment in HIV: deficit scores versus clinical ratings. *Clin Neuropsychol* 2012; 26: 894-908.
86. Blackstone K, Moore DJ, Heaton RK, Franklin DR Jr, Woods SP, Clifford DB, et al. CNS HIV Antiretroviral Therapy Effects Research (CHARTER) Group. Diagnosing symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders: self report versus performance-based assessment of everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc* 2012; 18: 79-88.
87. Clemente Millana L, Portellano JA. Evaluación neuropsicológica de los déficits cognitivos en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). *Rev Neurol* 2000; 31: 1192-1201.

88. Clinical confirmation of the American Academy of Neurology algorithm for HIV-1-associated cognitive/motor disorder. The Dana Consortium on Therapy for HIV dementia and related cognitive disorders. *Neurology* 1996; 47: 1247–1253.
89. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musici S, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV-dementia. *AIDS* 2005; 19: 1367-1374.
90. Zhang Y, Qiao L, Ding W, Wei F, Zhao Q, Wang X, et al. An initial screening for HIV-associated neurocognitive disorders of HIV-1 infected patients in China. *J Neurovirol* 2012; 18: 120-126.
91. Valcour VG. Evaluating cognitive impairment in the clinical setting: practical screening and assessment tools. *Top Antivir Med* 2011; 19: 175-180.
92. Wright E. Neurocognitive impairment and neuroCART. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011; 6: 303-308. doi: 10.1097/COH.0b013e3283477c46.
93. Vivithanaporn P, Heo G, Gamble J, et al. Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival: a population-based study. *Neurology* 2010; 75: 1150–1158.
94. Valcour V, Paul R, Chiao S, et al. Screening for Cognitive Impairment in Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 836-842.
95. 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. *JAIDS* 2009; 52: 56-63.
96. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr & Human Retrovirol.* 1995; 8: 273-278.
97. Patton DE, Woods SP, Franklin D Jr, 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: 2286-2296.
98. Lopardo GD, Bissio E, Iannella MC, Crespo AD, Garone DB, Cassetti LI. Good neurocognitive performance measured by the international HIV dementia scale in early HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52: 488-492.
99. Joska JA, Westgarth-Taylor J, Hoare J, Thomas KG, Paul R, Myer L, et al. Neuropsychological outcomes in adults commencing highly active anti-retroviral treatment in South Africa: a prospective study. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 39.
100. Joska JA, Westgarth-Taylor J, Hoare J, et al. Validity of the International HIV Dementia Scale in South Africa. *AIDS Patient Care STDs* 2011; 25: 95-101. doi: 10.1089/apc.2010.0292.
101. Gandhi NS, Moxley RT, Creighton J, et al. Comparison of scales to evaluate the progression of HIV-associated neurocognitive disorder. *HIV Ther* 2010; 4: 371-379.
102. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–198.
103. Cysique LA, Brew BJ. Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/AIDS: a review. *Neuropsychol Rev* 2009; 19: 169-185. doi: 10.1007/s11065-009-9092-3.
104. Cattie JE, Doyle K, Weber E, Grant I, Woods SP. The HIV Neurobehavioral Research Program Group. Planning deficits in HIV-associated neurocognitive disorders: Component processes, cognitive correlates, and implications for everyday functioning. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012; 34: 906-918.
105. Thurner MM, Donovan Post MJ. Neuroimaging of the brain in HIV-1 infected patients. *Neuroimaging Clin N Am* 2008; 93-117.

106. Ling W, Da-peng S, Xiong H, Qing-xia Z, Bin Y, Hong-jun L. Magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of cognitive impairment in AIDS patients. *Chin Med J* 2011; 124: 1342-1345.
107. Szeto ER, Freund J, Brew BJ, Loder A, Griffiths MR. Cerebral perfusion scanning in treating AIDS-dementia. A pilot study. *J Nucl Med* 1998; 39: 296-302.
108. Sacktor N, Prohovnik I, Van Heertum RL, Dooneief G, Gorman J, Marder K, et al. Cerebral single-photon emission computed tomography abnormalities in human immunodeficiency virus type 1-infected gay men without cognitive impairment. *Arch Neurol*. 1990; 52: 607-611.
109. Schifitto G, Navia BA, Yiannoutsos CT, et al. Memantine and HIV-associated cognitive impairment: a neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS* 2007; 21:1877-1886.
110. Offiah CE, Turnbull IW. The imaging appearances of intracranial CNS infections in adult HIV and AIDS patients. *Clin Radiol* 2006; 61: 393-401.
111. Corti M, Villafaña MF, Palmieri OJ, Yamplosky C, Millet G. Aportes de las neuroimágenes al diagnóstico del compromiso del sistema nervioso central en la enfermedad HIV/sida. *Rev Arg Radiol* 2007; 71: 37-44.
112. Holt JL, Draft-Terry SD, Chang L. Neuroimaging studies of the aging HIV-1-infected brain. *J Neurovirol* 2012; 18: 291-302.
113. Descamps M, Hyare H, Stebbing J, Winston A. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in HIV disease. *J HIV Ther* 2008; 13: 55-58.
114. Descamps M, Hyare H, Zerizer I, Ger HJA. Neuroimaging of CNS involvement in HIV. *J HIV Ther* 2008; 13: 48-54.
115. Descamps M, Hatzimichael E, Bhuva N, Stebbing J. Radiological imaging in the context of HIV infection: size of the lesion is not everything. *J HIV Ther* 2008; 13: 47-48.
116. Corti M, Villafaña MF, negroni R, et al. Magnetic resonance imaging findings in patients with AIDS and central nervous system cryptococcosis. *Rev Iberoam Micol* 2008; 25: 211-214.
117. Cohen RA, Harezlak J et al. Effects of nadir CD4 count and duration of HIV infection on brain volumes in the HAART era. *J Neurovirol* 2010; 16: 25-32.
118. Corr P. Imaging of neuro-AIDS. Review article. *J Psych Res* 2006; 61: 295-299.
119. Corti M, Villafaña MF. American Trypanosomiasis. Chagas Disease One Hundred Years of Research. Telleria J and Tibayrenc M (eds). 2010. Chapter 29: AIDS and Chagas Disease. Editorial Elsevier, USA. p. 793-808.
120. Corti M. AIDS and Chagas' disease (Review). *AIDS patient care and STD* 2000; 14: 581-588.
121. Corti M, Villafaña MF, Trione N, Mamanna L, Bouzas B. Human herpesvirus 6: report of emerging pathogen in five patients with HIV/AIDS and review of the literature. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44: 522-525.
122. Cecchini D, Ambrosioni J, Brezzo C, Corti M, Rybko A, et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: clinical outcome, cerebrospinal fluid characteristics and drug susceptibilities. *AIDS* 2007; 21: 373-374.
123. Corti M, Trione N, Corbera K, Vivas C. Enfermedad de Chagas: otra causa de masa cerebral ocupante en pacientes con sida. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 194-195.
124. Corti M, Metta H, Villafaña MF, y col. La biopsia estereotáctica en el diagnóstico de las lesiones cerebrales focales en sida. *Medicina (Buenos Aires)* 2008; 68: 285-290.
125. Cysique LA, Murray JM, Dunbar M, Jeyakumar V, Brew BJ. A screening algorithm for HIV-associated neurocognitive disorders. *HIV Med* 2010; 11: 642-649.

126. Mc Arthur JC, Steiner J, Sacktor N et al. Human Immunodeficiency Virus-Associated Neurocognitive Disorders. Mind the Gap. *Ann Neurol* 2010; 67: 699-715.
127. Price RW, Epstein LG, Becker JT, et al. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. *Neurology* 2007; 69: 1781-1788.
128. Heyes MP, Brew BJ, Martin A, et al. Quinolinic acid in cerebrospinal fluid and serum in HIV-1 infection: relationship to clinical and neurological status. *Ann Neurol* 1991; 29: 202-209.
129. Corti M, Villafañe MF, Baré P, y col. Carga viral en líquido cefalorraquídeo de pacientes hemofílicos HIV-1 positivos bajo tratamiento con HAART. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 821-824.
130. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, et al. Validation of CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the Central Nervous system. *Arch Neurol* 2008; 65: 63-70.
131. Letendre S, FitzSimons C, Ellis R, et al. Correlates of CSF viral loads in 1221 volunteers of the CHARTER cohort. [Abstract 172.] 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). February 16-19, 2010; San Francisco, CA.
132. Letendre SL, McCutchan JA, Childers ME, et al; HNRC Group. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Ann Neurol*. 2004; 56: 416–423.
133. Di Stefano M, Monno L, Fiore JR, et al. Neurological disorders during HIV-1 infection correlate with viral load in cerebrospinal fluid but not with virus phenotype. *AIDS* 1998; 12: 737-743.
134. Cusini, A., 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: 28-35.
135. Schouten J, Cinque P, Gisslen M, Reiss P, Portegies P. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS* 2011; 25: 561-575. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283437f9a.
136. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D, et al; CHARTER Group. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2011; 25: 1747-1751.
137. Ellis RJ, Smurzynski M, Kunling Wu K, et al. Effects of CNS antiretroviral (ARV) distribution on neurocognitive (NC) impairment in the AIDS Clinical Trials Group (ACTG) Longitudinal Linked Randomized Trials (ALLRT) study. [Abstract T-107.] 134th Annual Meeting of the American Neurological Association. October 11-14, 2009; Baltimore, MD.
138. Simioni S, Cavassini M, Du Pasquier M, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010; 24: 1243-1250.
139. Ellis R, Vaida F, Letendre S, et al. A randomized, controlled trial of a central nervous system-targeted ART strategy for HIV associated neurocognitive disorders. Program and abstracts of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2013; Atlanta, Georgia. Abstract N°20.

Anexo I: Escala de demencia asociada al VIH (HAD)

1. Memoria (Puntaje máximo 4)

Mencione al paciente 4 palabras (perro, sombrero, verde, durazno). Después de 5 minutos pregúntele al paciente.

- Otorgue un punto por cada palabra correctamente registrada.
- Otorgue medio punto por cada intento fallido corregido.

2. Atención (Puntaje máximo 4)

Levante ambas manos del paciente hasta el ancho de los hombros y a la altura de los ojos y sugiera al paciente que mire hacia su nariz.

Mueva el índice de una mano e instruya al paciente a que mire el dedo tan pronto se mueva.

Luego sugiera a su paciente que mire a su regreso a su nariz. Practique hasta que el paciente se sienta familiar con la tarea. Luego instruya el paciente hacia el dedo que no se está moviendo. Practique hasta que el paciente entienda la tarea. Realice 20 ensayos. Se registra un error cuando el paciente mira hacia el dedo que no se esté moviendo.

- Menos de 3 errores: 4 puntos.
- 4 errores: 3 puntos
- 5 errores: 2 puntos.
- 6 errores: 1 punto.
- Más de 6 errores: 0 puntos.

3. Velocidad psicomotora (Puntaje máximo 6)

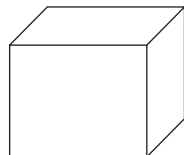
Pida al paciente que escriba el alfabeto en letras mayúsculas en forma horizontal. Registre el tiempo en segundos.

- Menos de 20 s: 6 puntos.
- Entre 21 y 24 s: 5 puntos
- Entre 24 y 27 s: 4 puntos.
- Entre 27 y 30 s: 3 puntos.
- Entre 30 y 33 s: 2 puntos.
- Entre 33 y 36 s: 1 punto.
- Más de 36 s: 0 puntos.

4. Construcción (Puntaje máximo 2)

Solicite al paciente que dibuje un cubo en tres dimensiones similar al mostrado, de la mejor manera y en el menor tiempo posible. Registre el tiempo en segundos.

- Menor de 25 s: 2 puntos.
- Entre 25 y 35 s: 1 punto.
- Más de 35 s: 0 puntos



Descripción

Es una herramienta de cribado que puede tomar 5 a 10 minutos para su implementación. Evalúa memoria, atención, velocidad psicomotora y habilidades visuoespaciales.

En los estudios originales para detectar DAV mostró una modesta sensibilidad (80%) y una excelente especificidad (91%) ante la puntuación de 10 o menos para un máximo de 16 puntos, lo que conduce a altas tasas de falsos negativos.

Requiere un examinador entrenado. No es lo suficientemente sensible para detectar TNL, sobre todo en individuos con buen nivel de educación; en estos casos se sugiere utilizar un punto de corte de 14. Esta escala fue validada en español por Wojna V y col en 2007.

Interpretación

Pacientes con puntajes mayores a 15 puntos se consideran normales (valor predictivo negativo del 68%).

Pacientes con puntajes entre 11 y 15 puntos necesitan de una valoración neuropsicológica.

Sujetos con puntajes inferiores a 11 puntos presentan alteración neurocognitiva importante (valor predictivo positivo del 93%).

Bibliografía

1. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8:273–8.
2. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010; 24:1243–50.
3. Wojna V, Skolasky RL, McArthur JC, Maldonado E, et al. Spanish validation of the HIV dementia scale in women AIDS Patient Care STDS. 2007 Dec; 21(12):930-41.

Anexo II: Escala Internacional de Demencia para el VIH (IHDS)

Memoria de registro (atención)

Dar 4 palabras para repetir (perro, sombrero, poroto y colorado). Luego pregunte al paciente por las 4 palabras después de que usted las ha dicho. Repetir las palabras si el paciente no las repite inmediatamente. Dígale al paciente que se las va a volver a preguntar más tarde.

1. Velocidad motora

El paciente debe tocarse los dos primeros dedos de la mano no dominante lo más rápido que sea posible.

- 4 puntos: 15 en 5 segundos
- 3 puntos: 11-14 en 5 segundos
- 2 puntos: 7-10 en 5 segundos
- 1 punto: 3-6 en 5 segundos
- 0 puntos: 0-2 en 5 segundos

2. Velocidad psicomotora

El paciente debe realizar los siguientes movimientos con la mano no dominante lo más rápido que sea posible:

- Colocar el puño sobre la superficie
- Colocar la palma de la mano sobre la superficie
- Colocar la mano en forma perpendicular a la superficie del lado del 5° dedo

Demostrarle al paciente y dejarlo practicar 2 veces.

- 4 puntos: 4 secuencias en 10 segundos
- 3 puntos: 3 secuencias en 10 segundos
- 2 puntos: 2 secuencias en 10 segundos
- 1 punto: 1 secuencia en 10 segundos
- 0 puntos: incapaz de realizarlo

3. Memoria – Recuerdo

Pregunte al paciente por las 4 palabras. Para palabras no repetidas, dígale al paciente un indicio semántico como por ejemplo: animal (perro), pieza de vestir (sombrero), vegetal (poroto) y color (colorado).

- Dar 1 punto por cada palabra repetida espontáneamente
- Dar 0,5 puntos por cada palabra repetida luego del indicio semántico
- Máximo 4 puntos

Descripción

Es un instrumento sensible y rápida para detección demencia asociada al VIH, que se basa en evaluación de la velocidad motora y velocidad psicomotora.

Ha demostrado adecuada sensibilidad y especificidad para el cribado de demencia, no requiere un examinador entrenado, puede ser fácilmente aplicado en diferentes culturas.

Tiene una capacidad limitada para detectar formas leves de TNC asociados al VIH y discapacidad para distinguir entre diferentes etapas de demencia por VIH.

Es necesaria investigación adicional para determinar valores de punto de corte adecuados en diferentes entornos culturales y establecer el papel de la depresión en el desempeño y calificación.

Interpretación y puntuaciones de referencia

El máximo puntaje posible es de 12 puntos. Un paciente con una puntuación de 10 o <10 debe ser evaluado en forma complementaria por posible demencia.

Bibliografía

1. Sacktor N. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005; 19:1367–1374.
2. Skinner S, Adewale AJ, Deblock L, Gill MJ, Power C. Neurocognitive screening tools in HIV/AIDS: comparative performance among patients exposed to antiretroviral therapy. *HIV Med* 2009; 10:246–52.

Anexo III: Escala hospitalaria de depresión y ansiedad



Nombre y apellido:

Edad: Fecha:

Este cuestionario tiene el objeto de ayudar a conocer cómo se siente usted. Lea cada frase y marque la respuesta que mejor describa sus sentimientos durante la semana pasada, poniendo una cruz en el cuadrado delante de la frase que mejor refleje su situación. No piense mucho sus respuestas, seguramente su primera reacción ante cada frase será más exacta que una respuesta demasiado pensada.

1. Me siento tenso/a y nervioso/a

- La mayor parte del tiempo (3)
- Bastantes veces (2)
- A veces (1)
- Nunca (0)

2. Sigo disfrutando de las cosas que siempre me han gustado

- Como siempre (0)
- No tanto como antes (1)
- Solo un poco (2)
- Nada (3)

3. Tengo una sensación de miedo como si algo horrible me fuera a suceder

- Sí, y además es muy fuerte (3)
- Sí, pero no es muy fuerte (2)
- Un poco, pero no me preocupa (1)
- No (0)

4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas

- Igual que siempre lo hice (0)
- Un poco menos ahora (1)
- Bastante menos ahora (2)
- Ahora ya no (3)

5. Tengo mi cabeza llena de preocupaciones

- Casi todo el tiempo (3)
- Bastantes veces (2)
- A veces, aunque no muy a menudo (1)
- Solo en ocasiones (0)

6. Me siento alegre

- Nunca (3)
- No muy a menudo (2)
- A veces (1)
- Casi siempre (0)

7. Puedo estar sentado/a tranquilamente y sentirme relajado/a

- Siempre (0)
- Normalmente (1)
- No muy a menudo (2)
- Nunca (3)

8. Siento como si cada día hiciera las cosas más despacio

- Casi siempre (3)
- Muy a menudo (2)
- A veces (1)
- Nunca (0)

► Anexo III

9. Tengo una sensación extraña, como "aleteo" en el estómago

- Nunca (0)
- Ocasionalmente (1)
- Con bastante frecuencia (2)
- Muy frecuentemente (3)

10. He perdido interés por mi aspecto personal

- Totalmente (3)
- No me preocupo tanto como debería (2)
- Podría tener un poco más de interés (1)
- Me preocupa igual que siempre (0)

11. Me siento inquieto/a, como si no pudiera parar de moverme

- Mucho (3)
- Bastante (2)
- No mucho (1)
- Nada (0)

12. Veo con optimismo el futuro

- Igual que siempre (0)
- Menos de lo que acostumbraba (1)
- Mucho menos de lo que acostumbraba (2)
- Nunca (3)

13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico

- Muy frecuentemente (3)
- Bastante a menudo (2)
- No muy a menudo (1)
- Nunca (0)

14. Puedo divertirme leyendo un buen libro o con un programa de radio o televisión

- Frecuentemente (0)
- A veces (1)
- Muy pocas veces (2)
- Rara vez (3)

Espacio a rellenar por el médico	A:	
	D:	

Interpretación y puntuaciones de referencia

Los ítems impares indican ansiedad y los pares depresión.

Cada subescala se valora por separado con la puntuación que se encuentra entre paréntesis al final de cada respuesta:

- 0 - 7 normal
- 8 -10 dudoso
- 11 o más indica problema clínico

Descripción

Es un cuestionario autoaplicado de 14 ítems, integrado por dos subescalas de 7 ítems, una de ansiedad (ítems impares) y otra de depresión (ítems pares). Los ítems de la subescala de ansiedad están seleccionados a partir del análisis y revisión de la escala de ansiedad de Hamilton evitando la inclusión de síntomas físicos que puedan ser confundidos por parte del paciente con la sintomatología propia de su enfermedad física. Los ítems de la subescala de depresión se centran en el área de la anhedonia (pérdida de placer).

La intensidad o frecuencia del síntoma se evalúa en una escala de Likert de 4 puntos (rango 0 - 3), con diferentes formulaciones de respuesta. El marco temporal, aun cuando las preguntas están planteadas en presente, debe referirse a la semana previa.

Bibliografía

Original:

Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-370.

Validación en español:

Tejero A, Guimerá EM, Farré JM et al. Uso clínico del HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) en población psiquiátrica: un estudio de su sensibilidad, fiabilidad y validez. *Rev Depto Psiquiatría Facultad de Med Barna* 1986; 13: 233-238.

Anexo IV: Cuestionario CAGE

Por favor, responda si se ha sentido identificado/a con alguna de las situaciones siguientes:

1. ¿Piensa usted que come demasiados dulces?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2. ¿Le han ofrecido alguna vez un “porro” o una dosis de cocaína?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
3. ¿Le ha molestado alguna vez la gente criticándole su forma de beber?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
4. ¿Se ha planteado en alguna ocasión hacer algo de ejercicio semanalmente?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
5. ¿Considera usted que duerme las horas necesarias?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
6. ¿Ha tenido usted la impresión de que debería beber menos?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
7. ¿Se ha planteado seriamente en alguna ocasión dejar de fumar?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
8. ¿Le han comentado alguna vez que debería comer más frutas y verduras?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
9. ¿Se ha sentido alguna vez mal o culpable por su forma de beber?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
10. ¿Le han comentado en alguna ocasión que debería fumar menos?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
11. ¿Alguna vez lo primero que se ha planteado por la mañana ha sido beber para calmar sus nervios o para librarse de la resaca?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
12. ¿Se ha planteado en alguna ocasión cambiar su costumbre de consumir pastillas para dormir por técnicas de relajación?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
TOTAL:	

Interpretación

Debido a lo incisivo de algunos ítems, puede provocar suspicacia en el entrevistado, por lo que podría ser conveniente administrarlo “camuflado”. En este caso los ítems 3, 6, 9 y 11 son los que deben considerarse en la interpretación de los resultados.

En la validación española, con un punto de corte de 2 (que es el más comúnmente aceptado) se obtiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100%. Si el punto de corte se sitúa en 1 la sensibilidad es del 100% y la especificidad del 98%.

Descripción

Este cuestionario fue dado a conocer por Ewing y Rouse en una Conferencia Internacional sobre Alcoholismo en Sydney en 1970. Fue diseñado para screening de alcoholismo. Su nombre hace referencia a las preguntas que lo componen en inglés: Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye-opener.

Se trata de un cuestionario autoadministrado de cuatro preguntas, que pueden presentarse solas o “camufladas” en el contexto de una entrevista más amplia, para evitar el posible rechazo por parte del entrevistado.

Bibliografía

Original:

Ewing JA, Rouse BA. Identifying the hidden alcoholic. Presented at the 29th International Congress on Alcohol and Drug Dependence, Sydney, Australia, Feb, 3, 1970.

Ewing JA. Detecting alcoholism: the CAGE questionnaire. JAMA 1984; 252: 1905-7.

Validación en español:

Rodríguez-Martos A, Navarro RM, Vecino C, Pérez R. Validación de los cuestionarios KFA (CBA) y CAGE para el diagnóstico del alcoholismo. Drogalcohol 1986; 11: 132-9.

